



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123791** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 9/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2018 11793 (22) Дата подання заявки: 02.05.2017 (24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 03.06.2021 (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 16168165.5 (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 03.05.2016 (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP (41) Публікація відомостей про заявку: 10.01.2019, Бюл.№ 1 (46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 02.06.2021, Бюл.№ 22 (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2017/060356, 02.05.2017	(72) Винахідник(и): Коллін-Крьопелін Марі-П'єр (DE), Колькхоф Петер (DE), Нойбауер Томас (DE), Фюрстнер Шанталь (DE), Поок Елізабет (DE), Віттвер Маттіас Біт (CH), Люстіг Клеменс (DE), Бухмюллер Аня (DE), Тінель Ханна (DE), Др'юбнер Кароліна (DE), Мондрітські Томас (DE), Ширмер Хайко (DE), Крещмер Аксель (DE), Шмекк Карстен (DE), Васнер П'єр (DE), Чернецька Хана (DE) (73) Володілець (володільці): БАСР ФАРМА АКЦІЕНГЕЗЕЛЬШАФТ, Müllerstr. 178, 13353 Berlin, Germany (DE) (74) Представник: Пахаренко Олександр Володимирович, реєстр. №136 (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2011/104322 A1 WO 2016/071212 A1
---	---

(54) ЗАМІЩЕНІ АМІДОМ ПОХІДНІ ПІРИДИНІЛТРИАЗОЛУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

Представлений винахід стосується нових похідних 5-(карбоксамід)-1-піридиніл-1,2,4-триазолу, способів отримання таких сполук, фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки, та застосування таких сполук або композицій для лікування та/або попередження захворювань, зокрема для лікування та/або попередження ниркових та серцево-судинних захворювань.

UA 123791 C2

Представлений винахід стосується нових похідних 5-(карбоксамід)-1-піридиніл-1,2,4-триазолу, способів отримання таких сполук, фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки, та застосування таких сполук або композицій для лікування та/або попередження захворювань, зокрема для лікування та/або попередження ниркових та серцево-судинних захворювань. Вазопресин представляє собою нейрогормон, який в основному регулює водний гомеостаз та судинний тонус. Він виробляється в спеціалізованих ендокринних нейронах в Nucleus supraopticus та N. paraventricularis у стінці третього шлуночка (гіпоталамус) та транспортується звідти по ходу нейронних процесів у задню частину гіпофізу (нейрогіпофіз). Там гормон викидається в кровоток у відповідь на різні фізіологічні та патофізіологічні подразники. Порушене нейрогормональне регулювання саме по собі суттєво проявляється у підвищенні симпатичного тону та неналежній активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (RAAS). Незважаючи на те, що інгібування даних компонентів блокаторами бета-рецепторів, з одного боку, та інгібіторами АПФ або блокаторами ангіотензинових рецепторів, з іншого, є невід'ємною частиною фармакологічного лікування серцево-судинних захворювань, на даний час все ще недостатньо піддається лікуванню нефізіологічне підвищення секреції вазопресину.

Вазопресин діє переважно через зв'язування з трьома рецепторами, які класифікуються як рецептори V1a, V1b та V2 та які належать до родини рецепторів, зв'язаних з протеїном G. Рецептори V2 розташовані в дистальному тубулярному епітелії та епітелії прямих ниркових каналців. Їх активація робить дані епітелії проникними для води. Це явище пов'язане з включенням аквапоринів (спеціальних водних каналів) в люмінальну мембрану епітеліальних клітин. В наслідок цього, фармакологічне інгібування дії вазопресину на V2 рецептор в результаті призводить до збільшення екскреції сечі. Отже, лікарські засоби з антагоністичною активністю V2 виявляються особливо прийнятними для лікування всіх станів захворювання, які пов'язані з перевантаженням організму водою.

Рецептори V1b (які також називаються рецепторами V3) в основному виявляються в центральній нервовій системі. Разом з кортикотропін-вивільняючим гормоном (CRH), вазопресин регулює базальну та викликану стресом секрецію адренокортикотропного гормону (ACTH) за участю рецептора V1b.

Рецептори V1a в основному розташовуються на клітинах гладких м'язів судин (VSMC), але також на кардіоміоцитах, фіброблестах та спеціальних ниркових клітинах, таких як гломерулярні мезангіальні клітини або клітини щільної плями, які контролюють вивільнення реніну [Wasilewski MA, Myers VD, Recchia FA, Feldman AM, Tilley DG, Cell Сигнал., 28 (3), 224-233, (2016)]. Активація рецептор VSMC V1a вазопресином призводить до вивільнення внутрішньоклітинного кальцію та відповідно до вазоконстрикції. Тому, стимуляція VSMC рецепторів V1a викликає підвищений судинний опір та підвищене серцеве пост-навантаження. Серцевий викид негативно впливає на опосередковану V1a вазоконстрикцію. Збільшення пост-навантаження та безпосередньої стимуляції рецепторів V1a на кардіоміоцити може призвести до гіпертрофії серця та ремоделювання, включаючи фіброз. У мишей із серцево-специфічною надмірною експресією рецептора V1a розвивається гіпертрофія серця, що призводить до дилатації та дисфункції лівого шлуночка, що свідчить про важливу роль рецептора V1a у розвитку серцевої недостатності [Li X, Chan TO, Myers V, Chowdhury I, Zhang XQ, Song J, Zhang J, Andrei J, Funakoshi H, Robbins J, Koch WJ, Hyslop T, Cheung JY, Feldman AM, Circulation.; V1a, 572-581 (2011)].

Рецептор V1a також експресується в нирковій кортикальній та медулярній судинній системі, де він опосередковує вазоконстрикцію ниркових судин та впливає на загальний нирковий ток крові. Таким чином, активація рецептора V1a може знижувати нирковий медулярний ток крові, викликаючи подальші патологічні процеси, такі як тканинна гіпоксія, зниження кисню та, відповідно, забезпечення енергії для процесів тубулярного транспорту, а також безпосереднього ушкодження мезангіальних клітин та клітин щільної плями. Було продемонстровано, що активація мезангіальних рецепторів V1a опосередковує сигнальну систему TGF β та викликає збільшення продукування колагену IV. Хоча дана сигнальна система робить внесок в накопичення та ремоделювання позаклітинного матриксу в нирках, вважається, що подібні сигнальні шляхи відбуваються в серцевих клітинах, особливо після інфаркту міокарда, що підкреслює центральну роль рецептора V1a у розвитку гіпертрофічних та фіброзних процесів у відповідь на патофізіологічні підвищені рівні вазопресину [Wasilewski MA, Myers VD, Recchia FA, Feldman AM, Tilley DG. Angiotensin vasopressin receptor co-receptor signaling and functional outcomes in heart failure. Cell Сигнал., 28(3). 224-233 (2016)].

Оскільки рецептори V1a переважно експресуються на VSMC та, таким чином, беручи участь у судинній функції, можливим є зв'язок із судинними захворюваннями, як периферичним

артеріальним захворюванням (PAD), включаючи динамічне порушення кровообігу, так і критичною ішемією кінцівок, а також коронарною мікросудинною дисфункцією (CMD). Крім того, рецептори V1a також експресуються на тромбоцитах людини та в печінці. Значення тромбоцитарних рецепторів V1a не є повністю зрозумілим, хоча вазопресин індукуює агрегацію тромбоцитів людини через рецептор V1a при високих концентраціях *ex vivo*. Таким чином, інгібування спричиненої вазопресином агрегації тромбоцитів антагоністами рецептор V1a представляє собою прийнятний фармакологічний аналіз *ex vivo* з використанням людської тканини, яка ендогенно експресує рецептор V1a [Thibonnier M, Roberts JM, J Clin Invest.; 76:1857-1864,(1985)].

Вазопресин стимулює гліюнеогенез та глікогеноліз через активацію рецептора V1a печінки. Дослідження на тваринах показали, що вазопресин погіршує толерантність до глюкози, яка може бути інгібована антагоністом рецептора V1a, що, тим самим, забезпечує зв'язок рецептора вазопресину V1a з цукровим діабетом. [Taveau C, Chollet C, Waeckel L, Desposito D, Bichet DG, Arthus MF, Magnan C, Philippe E, Paradis V, Fougelle F, Hainault I, Enhorning S, Velho G, Roussel R, Bankir L, Melander O, Bouby N. Vasopressin and hydration play a major role in the development of glucose intolerance and hepatic steatosis in obese rats. *Diabetologia*, 58(5), 1081-1090, (2015)]. Показано, що вазопресин робить внесок в розвиток альбумінурії та нефропатії, викликані діабетом, в моделях на тваринах, що узгоджується з епідеміологічними виявленнями в організмі людини.

Нещодавно було виявлено, що вазопресин також, як видається, відіграє причинну роль у розвитку преєклампсії. Хронічна інфузія вазопресину під час вагітності у мишей є достатньою для того, щоб індукувати всі основні материнські та ембріональні фенотипи, пов'язані з преєклампсією людини, включаючи специфічну для вагітних гіпертензію [Santillan MK, Santillan DA, Scroggins SM, Min JY, Sandgren JA, Pearson NA, Leslie KK, Hunter SK, Zamba GK, Gibson-Corley KN, Grobe JL. Vasopressin in preeclampsia: a novel very early human pregnancy biomarker and clinically relevant mouse model. *Hypertension*. 64(4), 852-859, (2014)].

Рівні вазопресину можуть бути підвищеними у жінок з дисменореєю (гінекологічним розладом, яке характеризується циклічним судомним тазовим болем) під час менструації, що, як виявляється, збільшує міометріальні скорочення гладкої мускулатури. Недавно було встановлено, що селективний антагоніст рецептора вазопресину V1a (релковаптан/SR-49059) може зменшити внутрішньоутробні скорочення, викликані вазопресином.

З цих причин агенти, які інгібують дію вазопресину на рецептор V1a, виявляються прийнятними для лікування декількох серцево-судинних захворювань. Зокрема, агенти, які селективно інгібують дію вазопресину на рецептор V1a, є особливо ідеальним профілем для лікування інших норвеоволемічних пацієнтів, тобто тих, яким не вдається зняти набряк, наприклад, через високі дози петлевих діуретиків або антагоністів V2, та коли індукований акварезис через інгібування V2 може бути небажаним.

Деякі похідні 4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілу були описані в WO 2005/063754-A1 та WO 2005/105779-A1 щодо їх дії як антагоністів рецептора вазопресину V1a, які є прийнятними для лікування гінекологічних розладів, особливо менструальних порушень, таких як дисменорея. В WO 2011/104322-A1, конкретна група біс-арил-зв'язаних 1,2,4-триазол-3-онів, включаючи 5-феніл-1,2,4-триазол-3-іл та похідні 1-феніл-1,2,3-триазол-4-ілу, була розкрита як антагоністи вазопресинових рецепторів V2 та/або V1a, які є прийнятними для лікування та/або попередження серцево-судинних захворювань. Описані сполуки, однак, не демонструють достатньої селективності по відношенню до рецептора V1a та переважно демонструють комбіновану активність на обох рецепторах вазопресину V1a та V2. Проте, як зазначено вище, висока афінність, а також селективність щодо рецептора V1a є бажаною передумовою для лікування станів захворювання, в яких розпорошування не є бажаним, та може призвести до дизрегульованого гомеостазу рідини тіла, включаючи зниження осмоляльності плазми крові у інших норвеоволемічних пацієнтів.

В WO 2016/071212-A 1 описані деякі похідні 5-(гідроксіалкіл)-1-феніл-1,2,4-триазолу, які діють як ефективні антагоністи рецепторів як вазопресину V1a, так і V2 та, крім того, демонструють в значній мірі підвищену акваретичну ефективність *in vivo* після перорального застосування.

Сполуки, як описується, є прийнятними для лікування та/або попередження серцево-судинних та ниркових захворювань. Проте, як зазначено вище, висока афінність, а також селективність для рецептора V1a є бажаною передумовою для лікування станів захворювання, де зняття набряку не є бажаним та може призвести до дизрегульованого гомеостазу рідин організму, включаючи зниження осмоляльності плазми крові у інших норвеоволемічних пацієнтів.

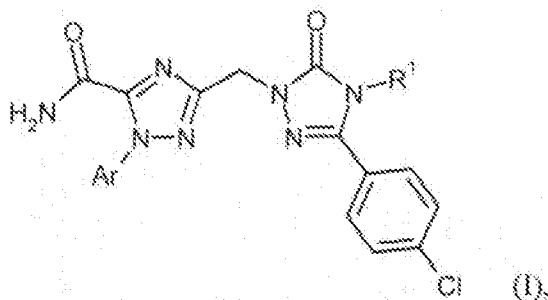
Профіль активності з високою селективністю для рецептора V1a має низький потенціал, який може спричинити небажані побічні ефекти, що не пов'язані з цілями, та також допоможе зменшити кількість речовини, яка, як вважається, є потрібною для досягнення та підтримки бажаного терапевтичного ефекту, таким чином, обмежуючи потенціал неприпустимих побічних ефектів та/або небажаних взаємодій між лікарськими засобами під час лікування пацієнтів, які вже можуть бути з високим ризиком, наприклад, при гострих або хронічних захворюваннях серця та нирок.

Технічна проблема, яка повинна бути вирішена відповідно до представленого винаходу, таким чином, може бути визначена як виявлення та забезпечення нових сполук, які діють як ефективні антагоністи рецептора вазоприну V1a. Ще однією метою винаходу є виявлення та забезпечення нових сполук із високою спорідненістю та селективністю по відношенню до рецептора вазоприну V1a. Сполуки є призначеними для запобігання індукуванню акварезису через інгібування V2. Крім того, сполуки є призначеними мати аналогічний або покращений терапевтичний профіль в порівнянні зі сполуками, відомими з рівня техніки, наприклад, стосовно їх властивостей *in vivo*, наприклад, їх фармакокінетичних та фармакодинамічних характеристик та/або їх метаболічного профілю та/або їх співвідношення доза-активність.

Неочікувано, зараз було виявлено, що похідні деякі 5-(карбоксамід)-1-піридиніл-1,2,4-триазолу являють собою сильнодіючі та селективні антагоністи рецептора V1a. Даний специфічний профіль робить сполуки за представленим винаходом прийнятними для лікування та/або попередження захворювань, які є пов'язаними з активацією рецептора V1a. Сполуки за представленим винаходом є особливо корисними для лікування та/або попередження ниркових та серцево-судинних захворювань у суб'єктів, які не страждають від перевантаження рідини, та, тому, у них не має потреби усувати застійні набряки.

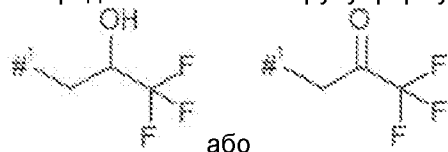
Сполуки за представленим винаходом мають цінні фармакологічні властивості та можуть використовуватися для попередження та/або лікування різних захворювань та викликаних захворюванням станів у людей та інших ссавців.

В одному аспекті, представлений винахід стосується похідних 5-(карбоксамід)-1-піридиніл-1,2,4-триазолу загальної формули (I)



в якій

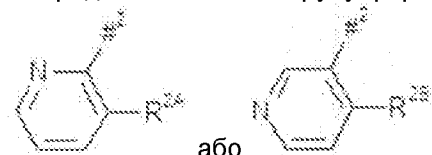
R¹ представляє собою групу формули



в якій

#¹ представляє собою точку приєднання до атома азоту,

Ar представляє собою групу формули



в якій

#² представляє собою точку приєднання до атома азоту,

R^{2A} представляє собою групу, вибрану з атома хлору, атому бромі, трифторметилу, трифторметокси, етоксикарбонілу та -C(=O)NH₂,

R^{2B} представляє собою групу, вибрану з атома хлору, трифторметил, та етоксикарбоніл.

Сполуки відповідно до даного винаходу також можуть бути представлені у вигляді своїх солей, сольватів та/або сольватів солей.

Термін "який містить", коли використовується в описі, включає "який складається з". Якщо в межах будь-якого пункту представленого тексту зазначається "як зазначено в даному документі", це означає, що він може згадуватися будь-де в представленому тексті.

Терміни, які зустрічаються в представленому тексті мають наступні значення:

5 Термін "C₁-C₄-алкіл" означає лінійну або розгалужену, насичену, моновалентну вуглеводневу групу, яка має 1, 2, 3, або 4 атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, втор-бутіл, ізобутіл, трет-бутіл, або їх ізомер. Зокрема, зазначена група має 1, 2, 3 або 4 атомів вуглецю ("C₁-C₄-алкіл"), наприклад, метильну, етильну, пропильну, ізопропильну, бутильну, втор-бутильну, ізобутильну, або трет-бутильну групу, більш конкретно 1, 10 2 або 3 атомів вуглецю ("C₁-C₃-алкіл"), наприклад, метильну, етильну, н-пропильну або ізопропильну групу, ще більш конкретно метильну групу.

Для сполук загальної формули (I) можливим є існувати у вигляді ізотопних варіантів. Винахід, таким чином, включає один або декілька ізотопний(их) варіант(ів) сполук загальної формули (I), зокрема дейтерій-вмісні сполуки загальної формули (I).

15 Термін "ізотопний варіант" сполуки або реагента визначається як сполука, яка демонструє неприродне співвідношення одного або декількох ізотопів, які складають таку сполуку. Термін "ізотопний варіант сполуки загальної формули (I)" визначається як сполука загальної формули (I), яка демонструє неприродне співвідношення одного або декількох ізотопів, які складають таку сполуку.

20 Вираз "неприродне співвідношення" означає таке співвідношення ізотопу, яке є більш високим, ніж його відносний природний вміст. Відносний природний вміст ізотопів, які використовуються в даному контексті, є описаним в "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.

25 Приклади таких ізотопів включають стабільні та радіоактивні ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, хлору, бром та йоду, такі як ²H (дейтерій), ³H (тритій), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹²⁹I та ¹³¹I, відповідно.

Що стосується лікування та/або попередження розладів, описаних в даному документі, ізотопний(і) варіант(и) сполук загальної формули (I) переважно містять дейтерій ("дейтерій-вмісні сполуки загальної формули (1)"). Ізотопні варіанти сполук загальної формули (I), в яких 30 введені є один або декілька радіоактивних ізотопів, таких як ³H або ¹⁴C, є корисними, наприклад, у вивченні розподілення в тканинах лікарського засобу та/або субстрату. Дані ізотопи є особливо переважними завдяки простоті їх включення та виявлення. Ізотопи, які випромінюють позитрон, такі як ¹⁸F або ¹¹C, можуть бути включені в сполуку загальної формули (I). Дані ізотопні варіанти сполук загальної формули (I) є корисними в in vivo застосуваннях для 35 діагностичної візуалізації. Дейтерій-вмісні та ¹³C-вмісні сполуки загальної формули (I) можуть використовуватися в мас-спектрометричних аналізах (H. J. Leis et al., Curr. Org. Chem., 1998, 2, 131) в контексті доклінічних або клінічних досліджень.

Ізотопні варіанти сполук загальної формули (I), як правило, можуть бути одержані за 40 способами, відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі, такими, як ті, які описані в схемах та/або прикладах в даному документі, шляхом заміни реагента на ізотопний варіант зазначеного реагент, переважно, на дейтерій-вмісний реагент. В залежності від бажаних місць дейтерування, в деяких випадках дейтерій з D₂O може бути включеним або безпосередньо в сполуки або в реагенти, які є корисними для синтезу таких сполук (Esaki et al., Tetrahedron, 2006, 62, 10954; Esaki et al., Chem. Eur. J., 2007, 13, 4052). Газоподібний дейтерій також 45 представляє собою корисний реагент для введення дейтерію в молекули. Каталітичне дейтерування олефінових зв'язків (H. J. Leis et al., Curr. Org. Chem., 1998, 2, 131; J. R. Morandi et al., J. Org. Chem., 1969, 34 (6), 1889) та ацетиленових зв'язків (N. H. Khan, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74 (12), 3018; S. Chandrasekhar et al., Tetrahedron Letters, 2011, 52, 3865) є безпосереднім способом для введення дейтерію. Металеві каталізатори (тобто Pd, Pt, та Rh) в присутності 50 газоподібного дейтерію можуть використовуватися для безпосереднього обміну водню на дейтерій в функціональних групах, які містять вуглеводні (J. G. Atkinson et al., патент США 3966781). Різноманітні дейтеровані реагенти та синтетичні елементи структури є комерційно доступними від компаній, таких як, наприклад, C/D/N Isotopes, Quebec, Canada; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA; та CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA. 55 Додаткова інформація з попереднього рівня техніки стосовно обміну дейтерій-водень надається, наприклад, в Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990; R. P. Hanzlik et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 160, 844, 1989; P. J. Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987; M. Jarman et al., Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1995; J. Atzrodt et al., Angew. Chem., Int. Ed. 2007, 46, 7744; K. Matoishi et al., Chem. Commun. 2000, 1519-1520; K. Kassahun et al, 60 WO2012/112363.

Термін "дейтерій-вмісні сполука загальної формули (I)" визначається як сполука загальної формули (I), в якій один або декілька атом(ів) водню є заміщеним(ими) на один або декілька атом(ів) дейтерію та в якій надлишок дейтерію в кожному дейтерованому положенні сполуки загальної формули (I) є більш високим, ніж природний надлишок дейтерію, який становить приблизно 0,015 %. Конкретно, в дейтерій-вмісній сполуці загальної формули (I) надлишок дейтерію в кожному дейтерованому положенні сполуки загальної формули (I) є вищим, ніж 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % або 80 %, переважно вищим, ніж 90 %, 95 %, 96 % або 97 %, ще більш переважно вищим, ніж 98 % або 99 % в зазначеному(их) положенні(ях). Зрозуміло, що надлишок дейтерію в кожному дейтерованому положенні не залежить від надлишку дейтерію в іншому(их) дейтерованому(их) положенні(ях).

Селективне введення одного або декількох атома(ів) дейтерію в сполуку загальної формули (I) може змінювати фізико-хімічні властивості (такі як, наприклад, кислотність [C. L. Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490; A. Streitwieser et al, J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 2759;], основність [C. L. Perrin et al, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641; C. L. Perrin, et al, J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 15008; C. L. Perrin in *Advances in Physical Organic Chemistry*, 44, 144], ліпофільність [B. Testa et al. *Int. J. Pharm.*, 1984, 19(3), 271]) та/або метаболічний профіль молекули та може в результаті призвести до змін у співвідношенні вихідної сполуки до метаболітів або в кількостях утворених метаболітів. Такі зміни можуть в результаті призвести до певних терапевтичних переваг та отже, можуть бути переважними в деяких випадках. Доповідалось про зменшені показники метаболізму та метаболічного перемикання, коли змінюється співвідношення метаболітів (A. E. Mutlib et al, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102; D. J. Kushner et al. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1999, 77, 79). Дані зміни у впливі на вихідний лікарський засіб та метаболіти можуть мати важливі наслідки стосовно фармакодинаміки, переносимості та ефективності дейтерій-вмісної сполуки загальної формули (I). В деяких випадках заміщення дейтерієм зменшує або усуває утворення небажаного або токсичного метаболіту та посилює утворення бажаного метаболіту (наприклад, Nevirapine: A. M. Sharma et al, *Chem. Res. Toxicol.*, 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib et al, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102). В інших випадках головним ефектом дейтерування є зменшення швидкості системного виведення. Як наслідок, біологічний період напіввиведення сполуки збільшується. Потенційні клінічні переваги включатимуть можливість підтримувати подібний системний вплив при зниженні пікового рівня та збільшенні залишкових рівнів. Це може в результаті призвести до зниження побічних ефектів та підвищення ефективності в залежності від фармакокінетичного / фармакодинамічного співвідношення конкретної сполуки. МЛ-337 (C. J. Wenthur et al., *J. Med. Chem.*, 2013, 56, 5208) та оданакатиб (K. Kassahun et al., WO2012/112363) є прикладами даного впливу дейтерію. Досі повідомлялося про інші випадки, в яких знижені показники метаболізму в результаті призводять до збільшення вмісту лікарського засобу в сироватці без зміни швидкості системного виведення (наприклад, Rofecoxib: F. Schneider et al., *Arzneim. Forsch. / Drug. Res.*, 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 7993). Дейтеровані лікарські засоби, які демонструють даний ефект, можуть зменшити потребу в дозуванні (наприклад, менша кількість доз або менша доза для досягнення бажаного ефекту) та/або може давати менші навантаження метаболітом.

Сполука загальної формули (I) може мати декілька потенційних ділянок атаки для метаболізму. Для оптимізації описаного вище впливу на фізико-хімічні властивості та метаболічний профіль, вибраними можуть бути дейтерій-вмісні сполуки загальної формули (I), які мають певну схему одного або декількох обміну(ів) дейтерій-водень. Конкретно, атом(и) дейтерію дейтерій-вмісної(их) сполуки(и) загальної формули (I) є приєднаним(ими) до атома вуглецю та/або є розташованим(ими) в таких положеннях сполуки загальної формули (I), які є місцями атаки для метаболізуючих ферментів, таких як, наприклад, цитохром P₄₅₀.

Коли в даному документі використовуються в множині слова: сполуки, солі, поліморфи, гідрати, сольвати та подібні, також мається на увазі дані слова в однині сполука, сіль, поліморф, ізомер, гідрат, сольват або подібні.

Під "стабільною сполукою" або "стабільною структурою" мається на увазі сполука, яка є достатньо міцною, щоб витримувати виділення до прийнятного ступеня чистоти з реакційної суміші, та формулювання в ефективний терапевтичний агент.

Сполуки за представленим винаходом необов'язково містять один асиметричний центр, в залежності від місця та природи різних бажаних замісників. Можливим є те, що один асиметричний атом вуглецю є присутнім в (R) або (S) конфігурації, що може в результаті призвести до рацемічних сумішей. В деяких випадках, можливим є те, що асиметрія також є представленою через обмежене обертання навколо певного зв'язку, наприклад, центрального зв'язку, який прилягає до двох заміщених ароматичних кілець зазначених сполук. Переважними

сполуками є ті, які забезпечують більш бажану біологічну активність. Розділені, чисті чи частково очищені ізомери та стереоізомери або рацемічні суміші сполук за представленим винаходом також є включеними в межі обсягу представленого винаходу. Очищення та розділення таких речовин можуть здійснюватися за стандартними методиками, відомими в даній галузі техніки.

Оптичні ізомери можуть бути отримані шляхом розділення рацемічних сумішей відповідно до звичайних способів, наприклад, шляхом утворення діастереоізомерних солей з використанням оптично активної кислоти або основи, або утворення ковалентних діастереомерів. Прикладами відповідних кислот є винна, діацетилвинна, дитолуоїлвинна та камфорсульфонова кислота. Суміші діастереоізомерів можуть бути розділені на їх індивідуальні діастереомери на основі їх фізичних та/або хімічних відмінностей за способами відомими в даній галузі з рівня техніки, наприклад, застосовуючи хроматографію або фракційну кристалізацію. Оптично активні основи або кислоти потім вивільняються з відокремлених діастереомерних солей. Інший спосіб розділення оптичних ізомерів передбачає використання хіральної хроматографії {наприклад, колонок ВЕРХ з використанням хіральної фази), з або без традиційної дериватизації, оптимально підібраної для максимізування розділення енантіомерів. Прийнятні колонки ВЕРХ з використанням хіральної фази є комерційно доступними, такі як ті, що виробляються компанією Daicel, наприклад, Chiracel OD та Chiracel OJ, наприклад, серед багатьох інших, які є всіма, що зазвичай можуть бути доступними для вибору. Ферментативні розділення, з дериватизацією або без неї, також є прийнятними. Оптично активні сполуки за представленим винаходом також можуть бути отриманими шляхом хірального синтезу, використовуючи оптично активні вихідні матеріали. Для того, щоб відрізнити різні типи ізомерів один від одного робиться посилання на розділ Е правил ШПАС (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Представлений винахід включає всі можливі стереоізомери сполук за представленим винаходом як окремі стереоізомери або у вигляді будь-якої суміші зазначених стереоізомерів, наприклад (R)-або (S)- ізомерів, в будь-якому співвідношенні. Виділення окремого стереоізомера, наприклад, окремого енантіомера або окремого діастереомера, сполуки за представленим винаходом досягається будь-яким прийнятним способом з попереднього рівня техніки, таким як хроматографія, зокрема, наприклад, хіральна хроматографія.

Крім того, сполуки за представленим винаходом можуть існувати як таутомери. Представлений винахід включає всі можливі таутомери сполук за представленим винаходом як окремі таутомери, або у вигляді будь-якої суміші зазначених таутомерів у будь-якому співвідношенні.

Крім того, сполуки за представленим винаходом можуть існувати як N-оксиди, які утворюються через те, що щонайменше один азот сполук за представленим винаходом є окисненим.

Представлений винахід включає всі такі можливі N-оксиди.

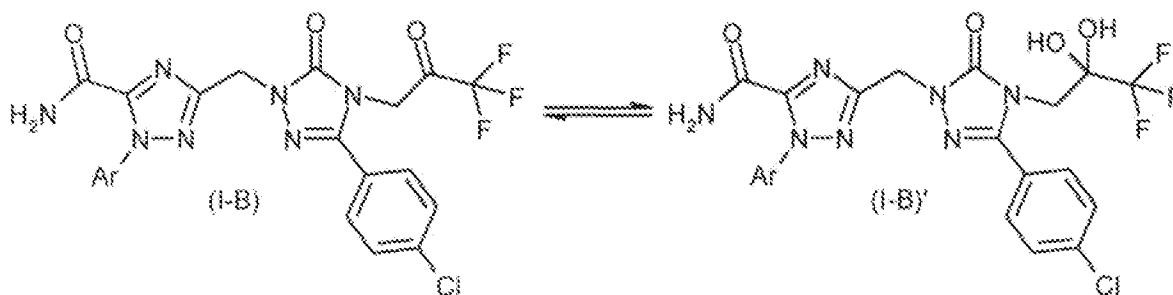
Представлений винахід також стосується прийнятних форм сполук за представленим винаходом, таких як метаболіти, гідрати, сольвати, солі, зокрема фармацевтично прийнятні солі, та/або співосади.

Сполуки за представленим винаходом можуть існувати як гідрат, або як сольват, причому сполуки за представленим винаходом містять полярні розчинники, зокрема воду, метанол або етанол наприклад, як структурний елемент кристалічної ґратки сполук. Певна кількість полярних розчинників, зокрема води може знаходитись в стехіометричному або нестехіометричному співвідношенні. У випадку стехіометричних сольватів, наприклад, можливими є гідрат, гемі-, (напів-), моно-, сескві-, ди-, три-, тетра-, пента-, тощо, сольвати або гідрати, відповідно.

Представлений винахід включає всі такі гідрати або сольвати. Гідрати є переважними сольватами в контексті представленого винаходу.

Зокрема, 3,3,3-трифтор-2-оксопропільні похідні формули (I-B) відповідно до винаходу (кетонна форма) також можуть бути представлені в 3,3,3-трифтор-2,2-дигідроксипропільній формі (I-B') (гідратна форма) (дивіться Схему 1 нижче); обидві форми явно охоплюються представленим винаходом.

Схема 1



Крім того, можливим є те, що сполуки за представленим винаходом можуть існувати у вільній формі, наприклад, як вільна основа, або як вільна кислота, або як цвтеріон, або існувати у вигляді солі. Зазначена сіль може представляти собою будь-яку сіль, або органічну або неорганічну адитивну сіль, конкретно будь-яку фармацевтично прийнятну органічну або неорганічну адитивну сіль, яка традиційно використовується в фармацевтиці, або яка використовується, наприклад, для виділення або очистки сполук за представленим винаходом.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується неорганічної або органічної кислотної адитивної солі сполуки за представленим винаходом. Наприклад, дивіться S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Придатною фармацевтично прийнятною сіллю сполук за представленим винаходом може бути, наприклад, кислотно-адитивна сіль сполуки за представленим винаходом, яка несе атому азоту, у ланцюзі або в кільці, наприклад, який є в достатній мірі основним, така як кислотно-адитивну сіль з неорганічною кислотою, або "мінеральною кислотою", такою як гідрохлоридна, гідробромідна, гідройодидна, сірчана, сульфамова, бісірчана, фосфорна, або азотна кислота, наприклад, або з органічною кислотою, такою як мурашина, оцтова, ацетООцтова, піровиноградна, трифтороцтова, пропіонова, масляна, гексанова, гептанова, ундеканова, лаурилова, бензойна, саліцилова, 2-(4-гідроксибензоїл)бензойна, камфорна, корична, циклопентанпропіонова, диглюконова, 3-гідрокси-2-нафтоїна, нікотинова, памоева, пектинова, 3-фенілпропіонова, півалова, 2-гідроксіетансульфонова, ітаконова, трифторметансульфонова, додецилсірчана, етансульфонова, бензолсульфонова, пара-толуолсульфонова, метансульфонова, 2-нафталінсульфонова, нафталіндисульфОнова, камфорсульфонова кислота, лимонна, винна, стеаринова, молочна, щавелева, малОнова, бурштинова, яблучна, адипінова, альгінова, малеїнова, фумарова, D-глюконова, мигдалева, аскорбінова, глюкогептанова, гліцерофосфорна, аспарагінова, сульфосаліцилова, або тіОціанова кислота, наприклад.

Крім того, інша придатна фармацевтично прийнятна сіль сполуки за представленим винаходом, яка є в достатній мірі кислотною, представляє собою сіль лужного металу, наприклад, сіль натрію або калію, сіль лужноземельного металу, наприклад, сіль кальцію, магнію або стронцію, або сіль алюмінію або цинку, або сіль амонію, яку одержують з аміаку або з органічного первинного, вторинного або третинного аміну, який має від 1 до 20 атомів вуглецю, такого як етиламін, діетиламін, триетиламін, етилдіізопропіламін, моноетаноламін, діетаноламін, триетаноламін, дициклогексиламін, диметиламіноетанол, діетиламіноетанол, три(гідроксиметил)амінометан, прокаїн, дибензиламін, N-метилморфолін, аргінін, лізин, 1,2-етилендіамін, N-метилпіперидин, N-метил-глюкамін, N,N-диметил-глюкамін, N-етил-глюкамін, 1,6-гександіамін, глюкозамін, саркозин, сериол, 2-аміно-1,3-пропандіол, 3-аміно-1,2-пропандіол, 4-аміно-1,2,3-бутантриол, або сіль з іоном четвертинного амонію, який має від 1 до 20 атомів вуглецю, таким як тетраметиламонію, тетраетиламонію, тетра(н-пропіл)амонію, тетра(н-бутил)амонію, N-бензил-N,N,N-триметиламонію, холіну або бензалконію.

Кваліфікований фахівець в даній галузі, крім того, визнає, що кислотно-адитивні солі заявлених сполук можуть бути отримані шляхом взаємодії сполук з відповідною неорганічною або органічною кислотою за будь-яким з багатьох відомих способів. Альтернативно, солі лужних та лужноземельних металів кислотних сполук за представленим винаходом отримують шляхом взаємодії сполук за представленим винаходом з відповідною основою, використовуючи різні відомі способи.

Представлений винахід включає всі можливі солі сполук за представленим винаходом як одиничні солі, так і у вигляді будь-якої суміші зазначених солей, в будь-якому співвідношенні.

В представленому тексті, зокрема в Експериментальній частині, для синтезу проміжних сполук та прикладів за представленим винаходом, коли сполука згадується у вигляді сольової форми з відповідною основою або кислотою, точний стехіометричний склад зазначеної сольової форми, як отримано за відповідним способом отримання та/або процесу очистки, у більшості випадків, є невідомим.

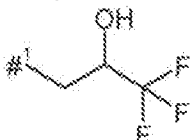
Якщо не вказано інше, наприклад, суфікси до хімічних назв або структурні формули, які стосуються солей, такі як "гідрохлорид", "трифторацетат", "сіль натрію" або " $x \text{ HCl}$ ", " $x \text{ CF}_3\text{COOH}$ ", " $x \text{ Na}^+$ ", наприклад, означає сольову форму, причому стехіометрія сольової форми не вказується.

5 Це застосовується аналогічно до випадків, в яких синтез проміжних сполук, або прикладів сполук, або їх солей здійснюють за описаними способами одержання та/або очистки у вигляді сольватів, таких як гідрати, з (якщо визначено) невідомим стехіометричним складом.

Крім того, представлений винахід включає всі можливі кристалічні форми або поліморфи, сполук за представленим винаходом, або у вигляді окремого поліморфу, або у вигляді суміші з 10 більше, ніж одного поліморфу, в будь-якому співвідношенні.

В особливому варіанті здійснення, представлений винахід стосується сполуки формули (I), вище, в якій

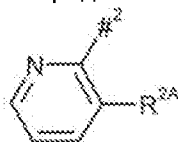
R^1 представляє собою групу формули



15 в якій

#1 представляє собою точку приєднання до атома азоту,

Ar представляє собою групу формули



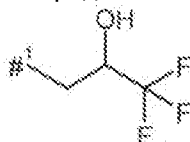
20 в якій

#2 представляє собою точку приєднання до атома азоту,

R^{2A} представляє собою групу, вибрану з атома хлору, атому бром, трифторметилу, трифторметокси, етоксикарбонілу та $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату та/або сольвату.

В переважному варіанті здійснення, представлений винахід стосується сполуки відповідно 25 до формули (I), вище, в якій

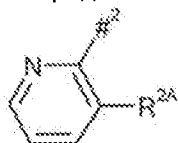
R^1 представляє собою групу формули



30 в якій

#1 представляє собою точку приєднання до атома азоту,

Ar представляє собою групу формули



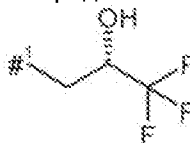
35 в якій

#2 представляє собою точку приєднання до атома азоту,

R^{2A} представляє собою групу, вибрану з атома хлору, трифторметилу та трифторметокси, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату та/або сольвату.

Відповідно до наступного переважного варіанта здійснення, представлений винахід охоплює сполуки загальної формули (I), вище, в яких

R^1 представляє собою (2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропільну групу формули

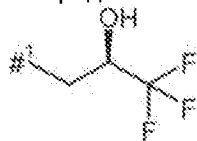


40 в якій

#1 представляє собою точку приєднання до атома азоту,

або їх фармацевтично прийнятні солі, гідрат та/або сольват.

R¹ представляє собою (2R)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропілну групу формули



в якій

- 5 #1 представляє собою точку приєднання до атома азоту, або їх фармацевтично прийнятні солі, гідрат та/або сольват.

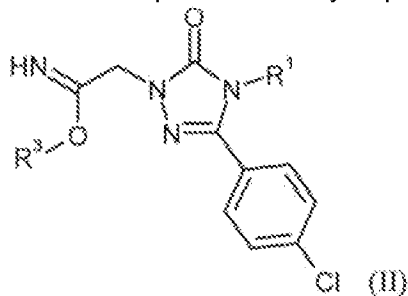
В конкретному наступному варіанті здійснення першого аспекта, представлений винахід охоплює комбінації з двох або більше зазначених вище варіантів здійснення під заголовком "наступні варіанти здійснення першого аспекта за представленим винаходом".

- 10 Представлений винахід охоплює будь-яку під-комбінацію в межах будь-якого варіанта здійснення або аспекта за представленим винаходом сполук загальної формули (I), вище.

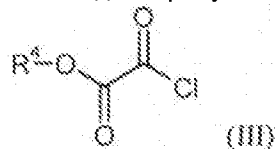
Представлений винахід охоплює будь-яку під-комбінацію в межах будь-якого варіанта здійснення або аспекта за представленим винаходом проміжних сполук загальної формули (II), (III), (IV), (V), (VI) та (VIII), (VIII). Представлений винахід охоплює сполуки загальної формули (I),

- 15 які розкриті в розділі Приклади даного документа, нижче.

Відповідно до другого аспекта, представлений винахід охоплює способи отримання сполук загальної формули (I), як визначено вище, де зазначені способи включають стадію [A] забезпечення проміжної сполуки формули (II):

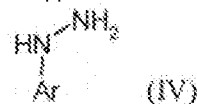


- 20 в якій R¹ є таким, як визначено для сполуки загальної формули (I), як визначено вище, та R³ представляє собою (C₁-C₄)-алкільну групу, зокрема металну групу, для взаємодії на першій стадії в присутності основи зі сполукою загальної формули (III):

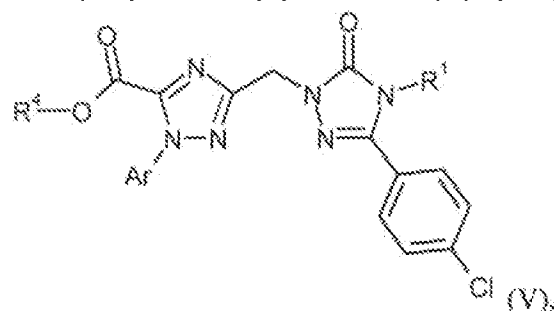


в якій

- 25 R⁴ представляє собою (C₁-C₄)-алкільну групу, зокрема, метильну групу, отримуючи проміжну сполуку, яка потім забезпечує взаємодію в присутності основи, та необов'язково солі міді, на другій стадії з гіdraзиновою сполукою загальної формули (IV) або її відповідної солі



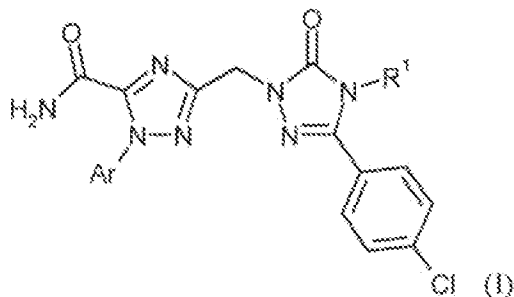
- 30 в якій Ar є таким, як визначено для сполуки загальної формули (I), як визначено вище, таким чином, отримуючи сполуку загальної формули (V):



в якій R^1 та Ar є такими, як визначено для сполук загальної формули (I), як визначено вище, та

R^4 представляє собою (C_1 - C_4)-алкільну групу, зокрема, метильну групу, з наступною подальшою стадією

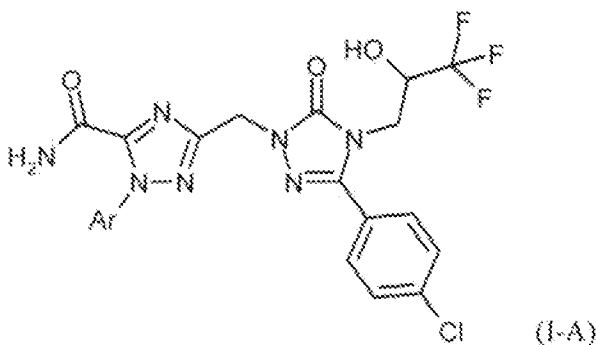
5 [B] забезпечення сполуки формули (V), отриманої на стадії [A], для взаємодії з аміаком, таким чином, отримуючи сполуку загальної формули (I):



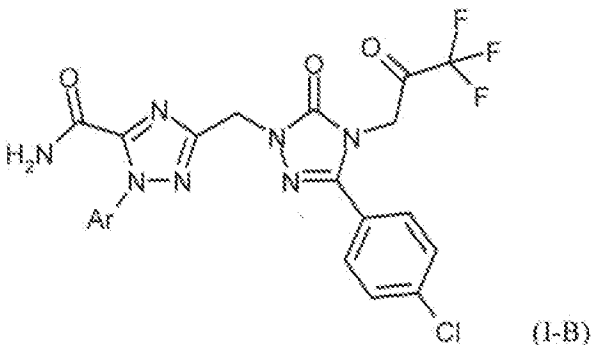
в якій R^1 та Ar є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I), як визначено вище,

10 необов'язково з наступною стадією

[C] перетворення спиртів загальної формули (1-A):



в якій Ar є таким, як визначено для сполуки загальної формули (I), як визначено вище, до кетонів загальної формули (1-B):



15

в якій Ar є таким, як визначено для сполуки загальної формули (I), як визначено вище, використовуючи відомі способи окиснення,

кожна [A], [B] та [C] необов'язково, де доцільно, з наступним (i) розділенням сполук формули (I), таким чином, отримуючи їх відповідні енантіомери, та/або (ii) перетворенням сполук формули (I) в їх відповідні гідрати, сольвати, солі та/або гідрати або сольвати солей шляхом обробки відповідними розчинниками та/або кислотами або основами.

Представлений винахід охоплює способи отримання сполук за представленим винаходом загальної формули (I), де зазначені способи включають стадії, які описані в Експериментальній частині в даному документі.

25 Схеми та процедури, описані нижче, ілюструють способи синтезу сполук загальної формули (I) за винаходом та не призначені його обмежувати. Кваліфікованому фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що порядок перетворень, як проілюстровано на схемах 2, 3, 4, 5, 6 та 7, може бути модифікований різними шляхами. Порядок перетворень, проілюстрований на даних схемах, таким чином, не є призначеним для обмеження. Крім того, взаємоперетворення будь-якого із замісників, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 та Ar може бути досягнуто перед та/або після проілюстрованих

30

перетворень. Дані модифікації можуть бути такими, як введення захисних груп, відщеплення захисних груп, відновлення або окиснення функціональних груп, галогенування, металізація, заміщення або інші реакції, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки. Дані перетворення включають ті, які вводять функціональність, яка дозволяє подальше

5

Багатокомпонентну циклізацію (II) $\rightarrow$ (V) здійснюють за рахунок першої взаємодії імідату формули (II) з хлорангідридом кислоти формули (III) в присутності основи з утворенням проміжна сполука, яка на наступній стадії взаємодіє з арилгідразиновою сполукою формули (IV). Як правило, утворена проміжна сполука не виділяється, та реакція на двох стадіях виконується в одному реакторі. Арилгідразинова сполука формули (I) також може використовуватися в формі своїх солей, таких як гідрохлоридна сіль або тозилатна сіль. В лужних умовах реакції, гідразинова сіль буде перетворюватися у форму вільної основи. Кількість основи, яка додається може бути скорегована в цьому відношенні. Переважним може бути на другій стадії додавати сіль міді або цинку, таку як міді (II) сульфат, міді (II) хлорид, цинку (II) сульфат та цинку (II) хлорид, як правило, та переважно використовуються міді (II) сульфат та цинку (II) сульфат.

10

15

Прийнятні основи для обох стадій, як правило, третинні аміні основи, такі як N,N-діізопропілетиламін (ДІПЕА), триетиламін, триізопропіламін, N-метилімідазол, N-метилморфолін, піридин та 4-(N,N-диметиламіно)піридин. Переважно, N,N-діізопропілетиламін (ДІПЕА) використовується як основа. Реакцію проводять в інертному органічному розчиннику, такому як дихлорметан, 1,2-дихлоретан, метил-трет-бутиловий простий ефір, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксіетан, толуол, піридин, етилацетат, ацетонітрил або N,N-диметилформамід, або в суміші даних розчинників. Переважно тетрагідрофуран, або діоксан, або їх суміш використовуються як розчинники. Першу стадію як правило, здійснюють при температурі в діапазоні від -10°C до $+120^{\circ}\text{C}$, переважно при 0°C . Другу стадію, як правило, здійснюють при температурі в діапазоні від $+20^{\circ}\text{C}$ до $+120^{\circ}\text{C}$, переважно при кімнатній температурі. Супутнє мікрохвильове випромінювання може мати позитивний ефект в даній реакції, доречі, при температурі в діапазоні від $+60^{\circ}\text{C}$ до $+150^{\circ}\text{C}$, переважно при $+120^{\circ}\text{C}$.

20

25

30

Реакцію амінолізу (V) $\rightarrow$ (I), як правило, здійснюють в розчині аміаку. Прийнятними розчинами аміаку для даної стадії є насичені розчини аміаку, зокрема розчин аміаку в метанолі, етанолі, ізопропанолі, тетрагідрофурані, діоксані або воді або їх суміші. Переважно, використовується метанольний розчин аміаку. Реакцію переважно проводять безпосередньо в розчині аміаку за відсутності будь-якого додаткового розчинника реакції. Дану стадію, як правило, здійснюють при температурі в діапазоні від $+20^{\circ}\text{C}$ до $+120^{\circ}\text{C}$, переважно при кімнатній температурі. Супутнє мікрохвильове випромінювання може мати позитивний ефект в даній реакції, доречі, при температурі в діапазоні від $+60^{\circ}\text{C}$ до $+150^{\circ}\text{C}$, переважно при $+120^{\circ}\text{C}$.

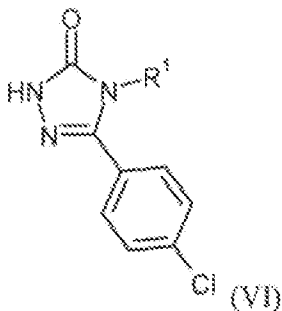
35

Реакцію окиснення (I-A) $\rightarrow$ (I-B) здійснюють, використовуючи загальноприйняті способи окиснення, відомі з літератури [наприклад, JOC, 1983, 48, 4155 (окиснення Десса Мартіна); Tet Lett, 1994, 35, 3485 (окиснення IBX); JOC, 1970, 35, 3589 (окиснення дихроматною кислотою); Tet Lett, 1979, 399 (окиснення PDC); Tetrahedron, 1978, 34, 1651 (окиснення Сверна)]. Таким чином, спиртова група в сполуці загальної формули (1-A) переважно окиснюється, використовуючи періодинан Десса Мартіна (DMP). В типовій процедурі реакцію здійснюють в дихлорметані при температурі 0°C та наступним нагріванням до кімнатної температури.

45

Сполуки загальної формули (II) як визначено вище, можуть бути отримані за способом, який включає стадію

[a] забезпечення проміжної сполуки формули (VI):

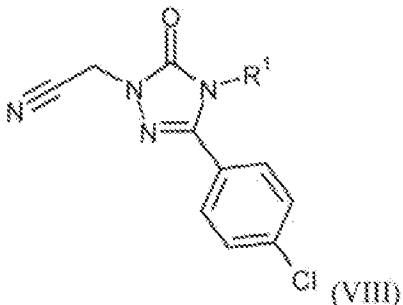


50

в якій R¹ є таким, як визначено для сполуки загальної формули (I), як визначено вище, для взаємодії з нітрильною сполукою загальної формули (VII),

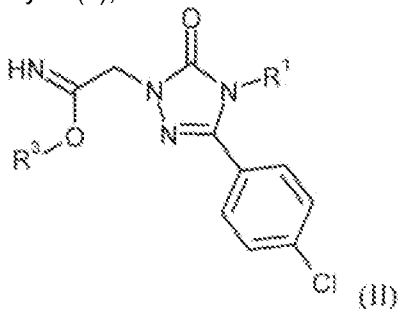


в якій X представляє собою групу, яка відщеплюється, таку як хлор, бром, йод, мезилат або тозилат, зокрема хлор або хлор, таким чином, отримуючи сполуку загальної формули (VIII)



в якій R¹ є таким, як визначено для сполуки загальної формули (I), як визначено вище, з наступною подальшою стадією

[b] забезпечення сполука формули (VIII), отриманої на стадії [a] для взаємодії з основним алкоголем, переважно натрію метанолятом, таким чином, отримуючи сполуку загальної формули (II),

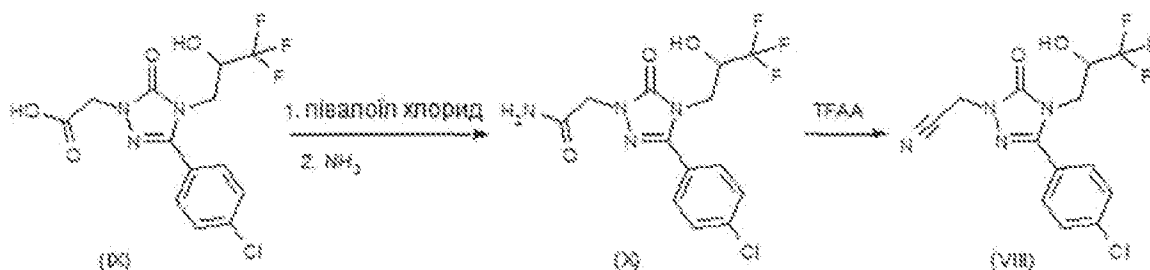


в якій R¹ є таким, як визначено для сполуки загальної формули (I), як визначено вище, та R³ представляє собою (C₁-C₄)-алкілну групу, зокрема метильну групу.

Реакцію N-алкілювання (VI) + (VII) → (VIII) (стадія [a]), як правило здійснюють в присутності основи. Типові та ілюстративні основи включають натрію карбонат, калію карбонат, цезію карбонат, N,N-діізопропілетиламін, триетиламін, натрію трет-бутилат або калію трет-бутилат в ацетонітрилі, метилізобутилкетоні, діоксані, диметилформаміді, диметилацетаміді, N-метилпіролідіноні, диметилсульфоксиді та сульфолані, перевага надається калію карбонату в метилізобутилкетоні або ацетонітрилі. Реакцію необов'язково можуть здійснювати прийнятним способом з додаванням каталізатора алкілювання, такого як, наприклад, літію бромід, натрію йодид, літію йодид, тетра-н-бутиламонію бромід, тетра-н-бутиламонію йодид або бензилтриетиламонію хлорид. Реакції, як правило, здійснюють в температурному діапазоні від +40 °C до +120 °C, переважно від +60 °C до +80 °C. Реакції можуть здійснюватися при атмосферному, при підвищеному або при зниженому тиску (наприклад, від 0,5 до 5 бар); загалом, реакції здійснюють при атмосферному тиску. Прийнятним може бути повільно додавати агент алкілювання (VII) протягом більш тривалого періоду часу.

Перетворення в імідат загальної формули (II) може бути досягнуто, використовуючи стандартні протоколи реакції, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі (стадія [b]: (VIII) → (II)). Реакцію, як правило, здійснюють в основних реакційних умовах за рахунок взаємодії з основним алкоголем. Типові основи, які можуть використовуватись представляють собою натрію метанолят, натрію етанолат, натрію пропанолат, натрію ізопропоксид, натрію трет-бутилат або калію трет-бутилат в метанолі, етанолі, н-пропанолі, ізопропанолі, н-бутанолі, ізобутанолі та трет-бутанолі. Перевага надається натрію метаноляту в метанолі. Реакції, як правило, здійснюють в температурному діапазоні від +20 до +80 °C, переважно при від +20 до +40 °C. Альтернативно, нітрильні сполуки загальної формули (VIII) також необов'язково можуть бути отримані, як показано в схема синтезу 2 нижче:

Схема 2



TFAA = ангідрид трифтороцтової кислоти

Амідне сполучення (IX) $\rightarrow$ (X) можуть здійснювати безпосередньо за допомоги конденсуючого агента або активуючого агента в присутності основи або за дві стадії з використанням ацилхлориду або імідазолід карбонової кислоти. Типові конденсуючі та активуючі агенти для утворення амиду на стадіях (IX) $\rightarrow$ (X) процесу включають, наприклад, карбодііміди, такі як N,N'-діетил-, N,N'-дипропіл-, N,N'-діізопропіл-N,N'-дициклогексилкарбодіімід (DCC) або N-(3-диметиламіноізопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид (EDC), похідні фосгену, такі як N,N'-карбонілдіімідазол (CDI), сполуки 1,2-оксазолію, такі як 2-етил-5-феніл-1,2-оксазолію-3-сульфат або 2-трет-бутил-5-метил-ізоксазолію перхлорат, ациламіно сполуки, такі як 2-етоксі-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін, або ізобутилхлорформіат, пропанфосфоновий ангідрид, діетил ціанофосфонат, біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфорилхлорид, бензотриазол-1-ілокситри(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат, бензотриазол-1-ілокситри(піролідіно)фосфонію гексафторфосфат (PyBOP), O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію тетрафторборат (TBTU), O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HBTU), 2-(2-оксо-1-(2H)-піридил)-1,1,3,3-тетраметилуронію тетрафторборат (TPTU), O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HATU) або O-(1H-6-хлорбензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію тетрафторборат (TCTU), необов'язково в комбінації з іншими добавками, такими як 1-гідроксибензотриазол (HOBt) або N-гідроксисукцинімід (HOSu). Ацилхлориди, як правило, отримують з тіонілхлориду або оксалілхлориду в інертному розчиннику, такому як дихлорметан або N,N-диметилформамід. Можливим також є використовувати суміші з розчинників, зазначених вище.

Типові та ілюстративні основи включають натрію карбонат, калію карбонат, цезію карбонат, N, N-діізопропілетиламін, триетиламін, натрію трет-бутилат або калію трет-бутилат в ацетонітрилі, метилізобутилкетоні, діоксані, диметилформаміді, диметилацетаміді, N-метилпіролідіноні, диметилсульфоксиді та сульфолані, перевага надається калію карбонату в метилізобутилкетоні або ацетонітрилі. Реакцію необов'язково можуть здійснювати прийнятним способом з додаванням каталізатора алкілювання, такого як, наприклад, літію бромід, натрію йодид, літію йодид, тетра-н-бутиламонію бромід, тетра-н-бутиламонію йодид або бензилтриетиламонію хлорид. Перетворення в нітрил (X) $\rightarrow$ (XI) можуть здійснюватися за допомоги дегідратуючого агента. Типові дегідратуючі агенти включають, наприклад, ангідрид трифтороцтової кислоти, фосфору пентоксид (P_4O_{10}), фосфорилхлорид (POCl_3), фосфору пентахлорид (PCl_5), $\text{CCl}_4\text{-PPh}_3$ (реагент Апеля), гексаметилфосфорамід (HMPA); метил N-(триетиламонійсульфоніл)карбамат (реагент Бургесса), (Хлорметилєн)диметилімінію хлорид (реагент Вільсмайєра), оксалілхлорид/DMCO та тіонілхлорид (SOCl_2).

Типові та ілюстративні розчинники для обох стадій (IX) $\rightarrow$ (X) та (X) $\rightarrow$ (XI) включають наприклад, прості ефіри, такі як діетиловий ефір, діоксан, тетрагідрофуран, гліколь-диметилловий ефір або діетиленгліколь-диметилловий ефір, вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан або мінеральну олію, фракції, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, трихлорметан, вуглецю тетрахлорид, 1,2-дихлоретан, трихлоретилєн або хлорбензол, або інші розчинники, такі як ацетон, етилацетат, ацетонітрил, піридин, диметилсульфоксид, N, N-диметилформамід, N,N'-диметилпропіленсечовина (DMPU) або N-метилпіролідон (NMP). Можливим також є використовувати суміші із зазначених розчинників.

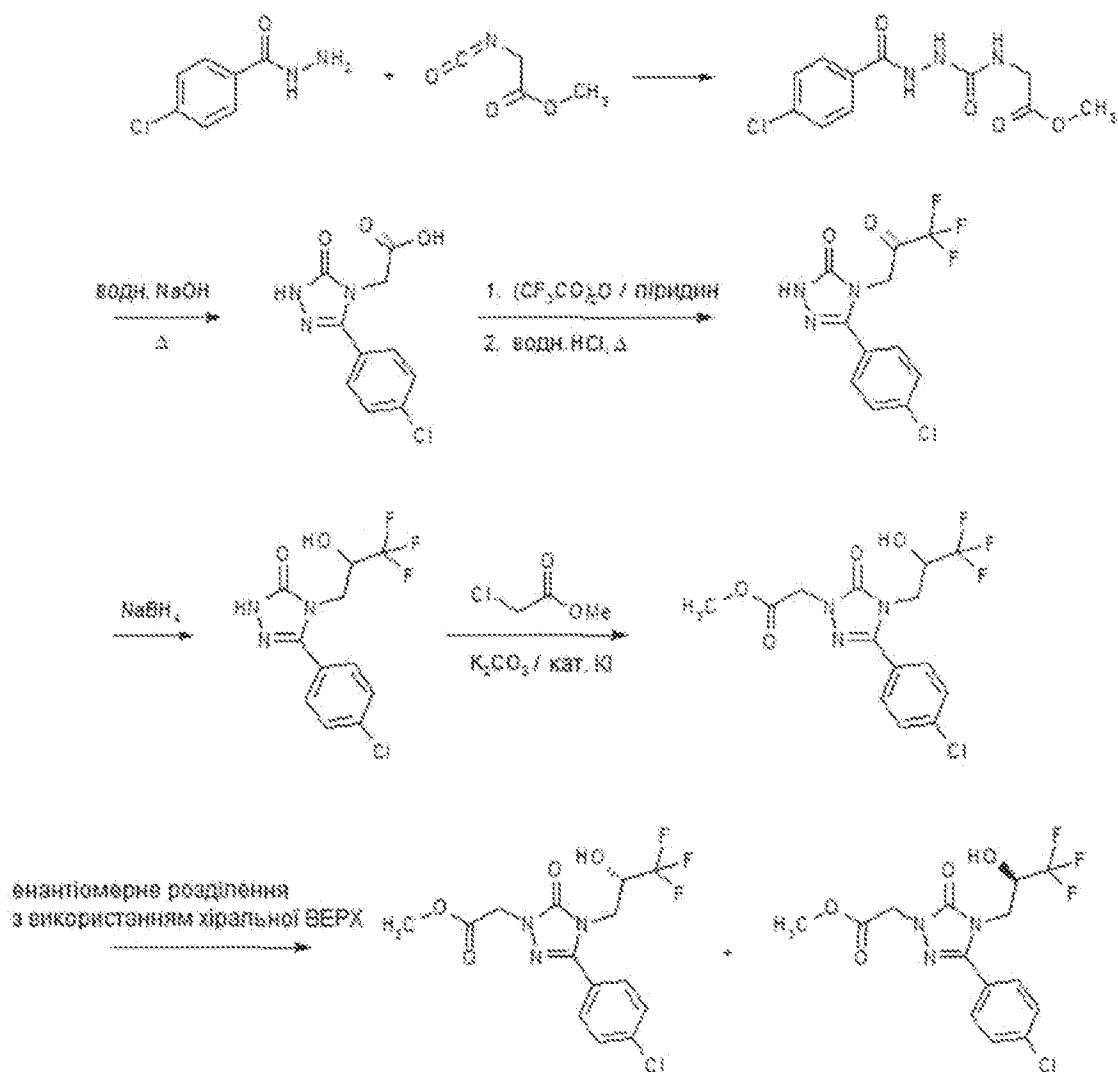
В типовій та переважній процедурі карбонова кислота (IX) спочатку взаємодіє з півалоїлхлоридом в присутності піридину з утворенням проміжної сполуки, яка на подальшій стадії взаємодіє з аміаком. Як правило, утворена проміжна сполука не виділяється та реакцію за двома стадіями проводять в одному реакторі. Прийнятні як основи для першої стадії переважно представляють собою піридин, 4-(N, N-диметиламіно)піридин або N, N-діізопропілетиламін (ДІПЕА). Перетворення карбоксаміду (X) в нітрил (VIII) потім, як правило, проводять за реакцією з трифтороцтовим ангідридом. Обидві реакції проводять в інертному органічному розчиннику, переважно тетрагідрофурані.

Сполуки формули (VI) та (IX) можуть бути синтезовані за процедурами, описаними в Міжнародних заявках на патент WO 2010/105770 та WO 2011/104322 (дивіться також схеми синтезу 3 та 4 нижче).

Сполуки формул (III), (IV) та (VII) є або комерційно доступними, відомими з літератури, або можуть бути отримані з легко доступних вихідних речовин, використовуючи адаптовані стандартні способи, описані в літературі. Детальні процедури та посилання на літературу щодо отримання вихідних речовин також можуть бути знайдені в Експериментальній частині в розділі щодо отримання вихідних речовин та проміжних сполук.

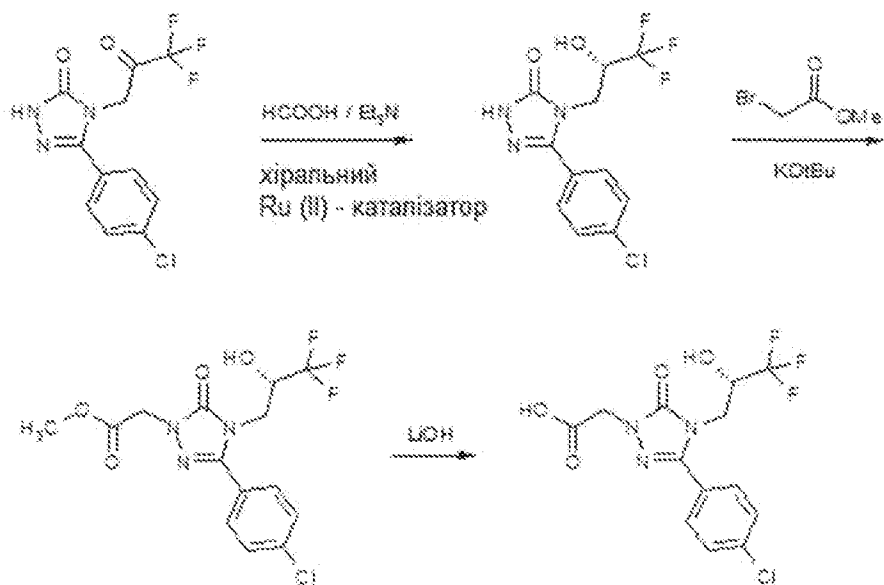
Отримання сполук за винаходом можуть бути проілюстровані з використанням засобів з наступних схем синтезу:

Схема 3



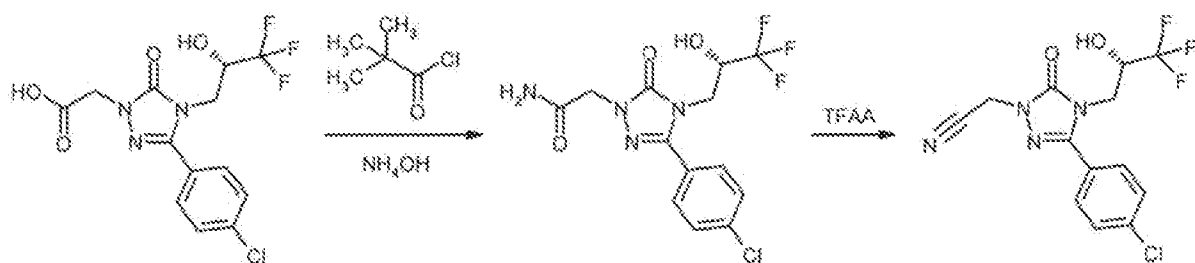
[дивіться, міжнародна патентна заявка WO 2011/104322-A1].

Схема 4



[дивіться, міжнародна патентна заявка WO 2011/104322-A1].

Схема 5



5

TFAA: трифтороцтова кислота ангідрид

Схема 6

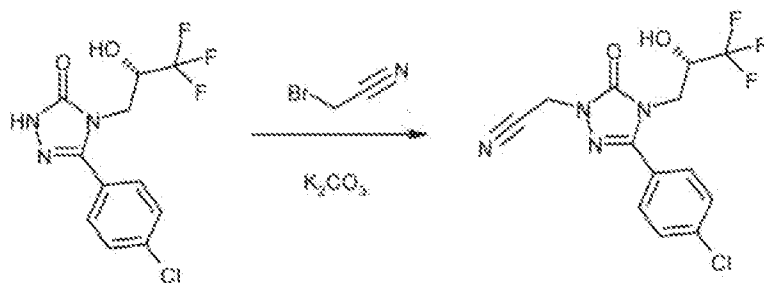
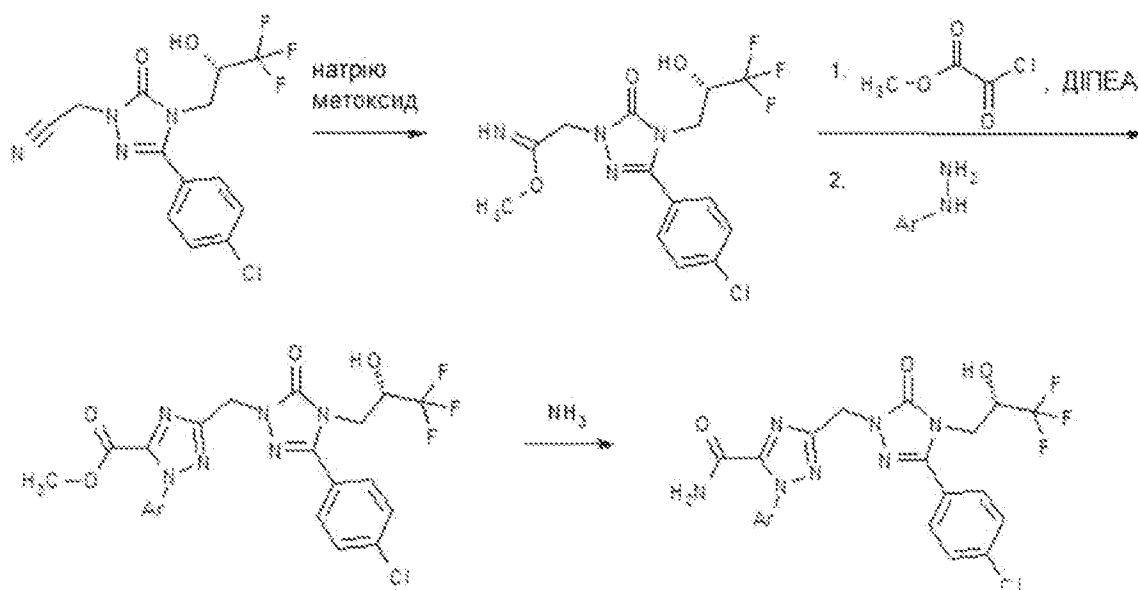


Схема 7



Сполуки загальної формули (I) за представленим винаходом можуть бути перетворені в будь-яку сіль, переважно фармацевтично прийнятні солі, як описано в даному документі, за будь-яким способом, який є відомим кваліфікованому фахівцю в даній галузі. Аналогічним чином, будь-яка сіль сполуки загальної формули (I) за представленим винаходом може бути перетвореною у вільну сполуку, за будь-яким способом, який є відомим кваліфікованому фахівцю в даній галузі.

Сполуки за представленим винаходом мають цінні фармакологічні властивості та можуть використовуватися для попередження та/або лікування різних захворювань та спричинених захворюванням станів у людей та інших ссавців. Сполуки загальної формули (I) за представленим винаходом демонструють цінний фармакологічний спектр дії та фармакокінетичний профіль, обидва з яких не могли б бути передбаченими. Сполуки за представленим винаходом, як неочікувано було виявлено, ефективно інгібують рецептор вазопресину V1a, та можливим, таким чином, є те, що зазначені сполуки використовуються для лікування та/або попередження захворювань, переважно ниркових та серцево-судинних захворювань у людей та тварин.

В контексті представленого винаходу, термін "лікування" або "лікуючий" включає інгібування, затримку, полегшення, пом'якшення, призупинення, зменшення або спричинення регресу захворювання, розладу, симптому або стану, їх розвитку та/або прогресування, та/або їх симптомів. Термін "попередження" або "запобігання" включає зменшення ризику набуття, отримання, або перенесення захворювання, розладу, симптому або стану, їх розвитку та/або прогресування, та/або їх симптомів. Термін попередження включає профілактику. Лікування або попередження розладу, захворювання, симптому або стану може бути частковим або повним.

По всьому даному документу, для простоти викладення матеріалу, перевага надається використанню однини в мови перед множиною, але, як правило, мається на увазі, що вона включає множиною, якщо не зазначено інше. Наприклад, вираз "Спосіб лікування захворювання у пацієнта, який включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки формули (I)", як вважається, включає одночасне лікування більше, ніж одного захворювання, а також введення більше, ніж однієї сполуки формули (I).

Сполуки за представленим винаходом представляють собою високо активні та, зокрема, селективні антагоністи рецептора вазопресину V1a. Сполуки за винаходом, таким чином, як очікується, є надзвичайно цінними як терапевтичні агенти для лікування та/або попередження захворювань, зокрема, для лікування та/або попередження ниркових та серцево-судинних захворювань.

Як використовується в даному документі, термін "антагоніст рецептора вазопресину V1a" стосується сполуки, яка функціонує за рахунок інгібування (частково або повністю) або блокування рецептора вазопресину V1a, тим самим, запобігаючи активації рецептора вазопресином.

В одному варіанті здійснення, сполуки, описані в даному документі, є активними щодо V1a рецептора. В іншому варіанті здійснення сполуки, описані в даному документі, демонструють інгібування рецептора V1a відповідно до дослідження в B-1 з $\text{IC}_{50} < 100 \text{ nM}$. В іншому варіанті здійснення сполуки, описані в даному документі, демонструють інгібування рецептора V1a

відповідно до дослідження в В-1 з $IC_{50} < 20$ нМ. В іншому варіанті здійснення сполуки, описані в даному документі, демонструють інгібування рецептора V1a відповідно до дослідження в В-1 з $IC_{50} < 10$ нМ. В іншому варіанті здійснення сполуки, описані в даному документі, демонструють інгібування рецептора V1a відповідно до дослідження в В-1 з $IC_{50} < 5$ нМ. В іншому варіанті здійснення сполуки, описані в даному документі, демонструють інгібування рецептора V1a відповідно до дослідження в В-1 з $IC_{50} < 2$ нМ.

В наступному варіанті здійснення, сполуки, описані в даному документі, є селективно активними щодо рецептора V1a, та є менш активними, суттєво менш активними та/або неактивними щодо інших вазопресинових рецепторів, таких як підтипи V1b та/або V2. В іншому варіанті здійснення, сполуки, описані в даному документі, є щонайменше в 10-разів більш селективними щодо рецептора V1a в порівнянні з рецептором V2 як визначено відповідно до дослідження в В-1. В іншому варіанті здійснення, сполуки, описані в даному документі, є щонайменше в 15-разів більш селективними щодо рецептора V1a в порівнянні з рецептором V2, як визначено відповідно до дослідження в В-1. В іншому варіанті здійснення, сполуки, описані в даному документі, є щонайменше в 20-разів більш селективними щодо рецептора V1a в порівнянні з рецептором V2, як визначено відповідно до дослідження в В-1. В іншому варіанті здійснення, сполуки, описані в даному документі, є щонайменше в 30-разів більш селективними щодо рецептора V1a в порівнянні з рецептором V2, як визначено відповідно до дослідження в В-1.

Сполуки відповідно до винаходу є прийнятними для лікування та/або попередження ниркових захворювань, зокрема гострих та хронічних захворювань нирок, діабетичних захворювань нирок, та гострої та хронічної ниркової недостатності. Загальні терміни 'ниркові захворювання' або 'захворювання нирок' описують клас станів при яких нирки стають нездатними фільтрувати та видаляти продукти життєдіяльності з крові. Існує дві основні форми захворювання нирок: гострих ниркове захворювання (гостре ураження нирок, AKI) та хронічних ниркове захворювання (CKD). Сполуки відповідно до винаходу можуть додатково застосовуватись для лікування та/або попередження ускладнень гострого ураження нирок, яке спричиняється численними інсультами, такими як ішемічно-реперфузійне ушкодження, введення радіоконтрастної речовини, операція в умовах штучного кровообігу, шок та сепсис. В сенсі представленого винаходу, термін ниркова недостатність або ниркових функціональна недостатність включає як гострі, так і хронічні прояви ниркової недостатності, а також які лежать в основі або пов'язані з захворюваннями нирок, такі як ниркова гіперперфузія, внутрішньодіалітична гіпотонія, обструктивна уропатія, гломерулопатія, IgA нефропатія, гломерулонефрит, гострий гломерулонефрит, гломерулосклероз, тубулоінтерстиціальні захворювання, нефропатичні захворювання, такі як первинне та вроджене ниркове захворювання, нефрит, синдром Альпорта, ниркове запалення, імунологічні захворювання нирок, такі як відторгнення трансплантатів нирок, спричинені імунно-комплексом захворювання нирок, нефропатія, спричинена токсичними речовинами, спричинена контрастним середовищем нефропатія; гломерулонефрит мінімальних змін (ліпоїдний); мембранний гломерулонефрит; фокальний сегментний гломерулосклероз (FSGS); гемолітичний уремічний синдром (HUS), амілоїдоз, синдром Гудпасчера, гранулематоз Вегенера, синдром Шенлейна-Геноха, діабетична та недіабетичних нефропатія, пієлонефрит, ниркові кісти, нефросклероз, гіпертонічний нефросклероз та нефротичний синдром, який може діагностично характеризуватися, наприклад, аномально зниженим креатиніном та/або екскрецією води, аномально підвищеною концентрацією сечовини, азота, калію та/або креатиніну в крові, зміною активності ниркових ферментів, таких як, наприклад, глутамілсинтетаза, зміненою осмолярністю сечі або об'ємом сечі, підвищеною мікроальбумінурією, макроальбумінурією, ураженням клубочків та артеріол, тубулярною дилатацією, гіперфосфатемією та/або необхідністю діалізу. Представлений винахід також включає в себе застосування сполук відповідно до винаходу для лікування та/або попередження наслідків ниркової недостатності, наприклад, набряку легень, серцевої недостатності, уремії, анемії, електролітного порушення (наприклад, гіперкаліємії, гіпонатріємії) та порушення кісткового та вуглеводного метаболізму. Сполуки відповідно до винаходу також є прийнятними для лікування та/або попередження полікістозного ниркового захворювання (PKD) та синдрому недостатньої секреції ADH (SIADH).

Серцево-судинні захворювання в даному контексті, які можуть лікуватися та/або попереджатися сполуками за винаходом включають, але не обмежуються такими, наступні: гостру та хронічну серцеву недостатність, включаючи погіршення хронічної серцевої недостатності (або госпіталізацію при серцевій недостатності), та включаючи застійну серцеву недостатність, артеріальну гіпертензію, резистентну гіпертензію, артеріальну легеневу гіпертензію, ішемічну хворобу серця, стабільну та нестабільну стенокардію, атріальну та

шлуночкову аритмії, порушення атриального та шлуночкового ритму та порушення провідності, наприклад, атріовентрикулярні блокади ступеня I-III (AVB I-III), суправентрикулярну тахіаритмію, атриальну фібриляцію, атриальне тремтіння, шлуночкову фібриляцію, шлуночкове тремтіння, шлуночкового тахіаритмію, двонаправлену тахікардію, атриальну та шлуночкову екстрасистоли, AV-синаптичні екстрасистоли, дисфункцію синусового вузла, синкопе, AV-вузлову реципрокную тахікардію та синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта, гострий коронарний синдром (ACS), аутоімунні захворювання серця (перикардит, ендокардит, вальвуліт, аортит, кардіоміопатії), шок, такий як кардіогенний шок, септичний шок та анафілактичний шок, аневризми, кардіоміопатію Боксера (передчасне скорочення шлуночків), а також тромбоемболічні захворювання та ішемії, такі як порушення периферичної перфузії, реперфузійні пошкодження, артеріальні та венозні тромбози, міокардіальну недостатність, ендотеліальну дисфункцію, мікро- та макросудинний ушкодження (васкуліт) та запобігання рестенозу, такого як після терапії тромболізісом, черезшкірну трансліюмінальну ангіопластику (PTA), черезшкірну трансліюмінальну коронарну ангіопластику (PTCA), трансплантацію серця та кардіологічні операції з відключенням серця, артеріосклероз, порушення ліпідного метаболізму, гіполіпопротеїнемії, дисліпідемії, гіпертригліцеридемії, гіперліпідемії та combined гіперліпідемії, гіперхолестеринемії, абеталіпопротеїнемію, ситостеролемію, ксантоматоз, танжерське захворювання, огрядність, ожиріння, метаболічний синдром, транзиторні та ішемічні напади, інсульт, запальні серцево-судинні захворювання, захворювання периферичних та серцевих судин, порушення периферичного кровообігу, спазми коронарних артерій та периферичних артерій, та набряки, такі як, наприклад, набряк легень, набряк мозку, нирковий набряк та набряки, пов'язані з серцевою недостатністю.

В сенсі представленого винаходу, термін "серцева недостатність" включає більш специфічні або відповідні форми захворювання, такі як права серцева недостатність, ліва серцева недостатність, глобальна недостатність, ішемічна кардіоміопатія, дилатаційна кардіоміопатія, вроджене вади серця, дефекти серцевого клапана, серцева недостатність з дефектами серцевого клапана, стеноз морального клапана, недостатність мітрального клапана, стеноз аортального клапана, недостатність аортального клапана, стеноз тристулкового клапана, недостатність тристулкового клапана, стеноз легеневого клапана, недостатність легеневого клапана, комбіновані дефекти клапана серця, запалення серцевого м'яза (міокардит), хронічний міокардит, гострий міокардит, вірусний міокардит, діабетична серцева недостатність, алкогольно-токсична кардіоміопатія, захворювання серцевого накопичення, серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду (HFrEF або діастолічна серцева недостатність), та серцева недостатність із зменшеною фракцією викиду (HFrEF або систолічна серцева недостатність).

Сполуки за представленим винаходом можуть бути особливо корисними для лікування та/або попередження серцево-ниркового синдрому (CRS) та його різних підтипів. Даний термін охоплює певні розлади серця та нирок, у відповідності з яким гостра або хронічна дисфункція в одному органі може викликати гостру або хронічну дисфункцію іншого.

Крім того, сполуки відповідно до винаходу можуть використовуватись для лікування та/або попередження периферичного артеріального захворювання (PAD), включаючи динамічне порушення кровообігу, та включаючи критичну ішемію кінцівок, коронарну мікросудинну дисфункцію (CMD), включаючи CMD типу 1-4, первинний та вторинний феномен Рейно, порушення мікроциркуляції, peripheral та периферичну та вегетативну нейропатії, діабетичні мікроангіопатії, діабетичну ретинопатію, діабетичні виразки кінцівок, гангрену, синдром CREST, еритематозні розлади, ревматичні захворювання та для сприяння заживленню ран.

Крім того, сполуки за винаходом є прийнятними для лікування урологічних захворювань та захворювань чоловічої та жіночої сечостатевої системи, таких як, наприклад, доброякісний простатичний синдром (BPS), доброякісна гіперплазія передміхурової залози (BPH), доброякісне збільшення передміхурової залози (BPE), обструкція вихідного отвору сечового міхура (BOO), синдроми нижніх сечових шляхів (LUTS), нейрогенний гіперактивний сечовий міхур (OAB), інтерстиціальний цистит (IC), нетримання сечі (UI), таке як, наприклад, змішане, спонуковане, стресове нетримання та нетримання внаслідок перепоповнення сечового міхура (MUI, UUI, SLJI, OUI), тазові болі, еректильна дисфункція, дисменорея та ендометріоз.

Сполуки відповідно до винаходу також можуть використовуватись для лікування та/або попередження запальних захворювань, астматичних захворювань, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), гострого респіраторного дистресового синдрому (ARDS), гострих ушкодження легень (ALI), альфа-1-антитрипсिनний дефіцит (AATD), легеневий фіброз, легеневу емфізему {наприклад, викликану палінням легеневу емфізему} та муковісцидоз (CF). Крім того, сполуки за винаходом можуть використовуватись для лікування та/або попередження

легеневої артеріальної гіпертензії (ПАН) та інших форм легеневої гіпертензії (РН), включаючи легеневу гіпертензію, пов'язану із захворюваннями лівого шлуночка, ВІЛ-інфекцією, серповидно-клітинною анемією, тромбоемболією (СТЕРН), саркоїдозом, хронічним обструктивним захворюванням легенів (ХОЗЛ) або легеневим фіброзом.

5 Крім того, сполуки відповідно до винаходу можуть використовуватись для лікування та/або попередження цирозу печінки, асцитів, цукрового діабету та діабетичних ускладнень, таких як, наприклад, нейропатія та нефропатія.

10 Крім того, сполуки за винаходом є прийнятними для лікування та/або попередження розладів центральної нервової системи, таких як тривожні стани, депресія, глаукома, рак, такий як зокрема легеневі пухлини, та відхилення від циркадного ритму, таке як синдром зміни часових поясів та позмінна робота.

15 Крім того, сполуки відповідно до винаходу можуть бути прийнятними для лікування та/або попередження больових станів, захворювань наднирників, таких як, наприклад, феохромоцитома та апоплексія наднирників, захворювань кишечника, таких як, наприклад, хвороба Крона та діарея, порушень менструального циклу, таких як, наприклад, дисменорея, ендометріоз, передчасні пологи та токоліз.

20 Завдяки їх активності та селективності профілю, сполуки за представленим винаходом, як вважається, є особливо прийнятними для лікування та/або попередження гострих та хронічних захворювань нирок, включаючи діабетичну нефропатію, гостру та хронічну серцеву недостатність, прееклампсію, периферичне артеріальне захворювання (PAD), коронарну мікросудинну дисфункцію (CMD), синдром Рейно та дисменорею.

За захворювання, зазначені вище, є добре охарактеризованими у людей, але також існують з сумісною етіологією в інших ссавців, та можуть лікуватися сполуками та способами за представленим винаходом.

25 Таким чином, представлений винахід, крім того, стосується застосування сполук відповідно до винаходу для лікування та/або попередження захворювань, зокрема зазначених вище захворювань.

Представлений винахід, крім того, стосується застосування сполук відповідно до винаходу для отримання фармацевтичної композиції для лікування та/або попередження захворювань, зокрема зазначених вище захворювань.

Представлений винахід, крім того, стосується застосування сполук відповідно до винаходу в способі лікування та/або попередження захворювань, зокрема зазначених вище захворювань. Представлений винахід, крім того, стосується способу лікування та/або попередження захворювань, зокрема зазначених вище захворювань, за рахунок застосування ефективної кількості щонайменше однієї зі сполук відповідно до винаходу.

35 Відповідно до іншого аспекта, представлений винахід охоплює фармацевтичні комбінації, зокрема, лікарські засоби, які містять щонайменше одну сполуку загальної формули (I) за представленим винаходом та щонайменше один або декілька додаткових активних інгредієнтів, зокрема для лікування та/або попередження захворювань, зокрема зазначених вище захворювань. Конкретно, представлений винахід охоплює фармацевтичну комбінацію, яка включає:

- один або декілька з перших активних інгредієнтів, зокрема, зі сполук загальної формули (I), як визначено вище, та

- один або декілька додаткових активних інгредієнтів, зокрема, для лікування та/або попередження захворювань, зокрема, зазначених вище захворювань.

Термін "комбінація" в представленому винаході використовується так, як відомо кваліфікованому фахівцю в даній галузі, для зазначеної комбінації можливою є фіксована комбінація, нефіксована комбінація або складовий комплект.

50 "Фіксована комбінація" в представленому винаході використовується так, як це відомо кваліфікованому фахівцю в даній галузі та визначається як комбінація в якій, наприклад, перший активний інгредієнт, такий як одна або декілька сполук загальної формули (I) за представленим винаходом, та додатковий активний інгредієнт є присутнім разом в одному одиничному дозуванні або в одному цілому. Один приклад "фіксованої комбінації" представляє собою фармацевтичну композицію, в якій перший активний інгредієнт та додатковий активний інгредієнт є присутніми в суміші для одночасного введення, такий як в препараті. Інший приклад "фіксованої комбінації" представляє собою фармацевтичну комбінацію, в якій перший активний інгредієнт та додатковий активний інгредієнт є присутніми в одній одиниці, але не будучи в суміші.

60 Нефіксована комбінація або "складовий комплект" в представленому винаході використовується так, як відомо кваліфікованому фахівцю в даній галузі, та визначається як

комбінація, в якій перший активний інгредієнт та додатковий активний інгредієнт є присутнім в більше, ніж одній одиниці. Один з прикладів нефіксованої комбінації або складового комплекта представляє собою комбінацію, в якій перший активний інгредієнт та додатковий активний інгредієнт є присутнім по окремоті. Для компонентів нефіксованої комбінації або складового комплекта можливим є те, що вони вводяться окремо, послідовно, одночасно, паралельно або хронологічно в шаховому порядку.

Сполуки за представленим винаходом можуть бути введені як самостійний фармацевтичний агент або в комбінації з одним або декількома іншими фармацевтично активними інгредієнтами, причому комбінація не викликає ніяких неприйнятних негативних ефектів. Представлений винахід також охоплює такі фармацевтичні комбінації. Наприклад, сполуки за представленим винаходом можуть бути поєднані з відомими агентами для лікування та/або попередження захворювань, зокрема зазначених вище захворювань.

Зокрема, сполуки за представленим винаходом можуть використовуватись в фіксованій або окремій комбінації з

- антитромботичними агентами, наприклад та переважно з групи інгібіторів агрегації тромбоцитів, антикоагулянтів та профібринолітичних речовин;

- агентами, які знижують артеріальний тиск, наприклад, та, переважно, з групи антагоністів кальцію, антагоністів ангіотензину All, інгібіторів ACE, інгібіторів NEP, інгібіторів вазопептидази, антагоністів ендотеліну, інгібіторів реніну, альфа-блокаторів, бета-блокаторів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів та діуретиків;

- протидіабетичними агентами (гіпоглікемічних або антигіперглікемічних агентів), такими як, наприклад, та переважно інсулін та похідні, сульфонілсечовини, бігуаніди, тіазолідиніони, акарбоза, інгібітори DPP4, аналоги GLP-1, або інгібітори SGLT (гліфлозини).

- органічними нітратами та NO-донори, наприклад, такими як натрію нітропрусид, нітрогліцерин, ізосорбідний мононітрат, ізосорбідний динітрат, молсидомін або SIN-1, та інгалаційний NO;

- сполуками, які інгібують розкладання циклічного гуанозинмонофосфату (cGMP), наприклад, інгібіторами фосфодіестераз (PDE) 1, 2, 5 та/або 9, зокрема інгібіторами PDE-5, такими як синдленафіл, варденафіл, тадалафіл, уденафіл, дазантафіл, аванафіл, міроденафіл, лоденафіл, СТР-499 або PF-00489791;

- натрійуретичними пептидами, такими як, наприклад, атриального натрійуретичний пептид (ANP, анаритид), В-типу натрійуретичний пептид або мозковий натрійуретичний пептид (BNP, несиритид), С-типу натрійуретичний пептид (CNP) або уродилатин;

- сенсibiliзаторами кальцію, такими як, наприклад, та переважно левосимендан;

- NO- та гем-незалежними активаторами розчинної гуанілатциклази (sGC), наприклад, та переважно сполуками, описаними в WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 та WO 02/070510;

- NO-незалежними, але гем-залежними стимулятори гуанілатциклази (sGC), наприклад, та переважно сполуками, описаними в WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 та WO 2012/059549;

- агентами, які стимулюють синтез cGMP, наприклад, та переважно sGC модулятори, наприклад та переважно ріоцигуат, цинацигуат, верицигуат або BAY 1101042;

- інгібіторами лідської нейтрофільної еластази (HNE), такими як, наприклад, сівелестат або DX-890 (релтран);

- сполуками, які інгібують каскад сигнальної трансдукції, зокрема, інгібіторами тирозин та/або серин/треонінкінази, такі як, наприклад, нінтеданіб, дазатиніб, нілотиніб, босутиніб, регорафеніб, сорафеніб, сунітиніб, сидираніб, акситиніб, телатиніб, іматиніб, бриваніб, пазопаніб, ваталаніб, гефітиніб, ерлотиніб, лапатиніб, канертиніб, лестауртиніб, пелітиніб, семаксаніб або тандутиніб

- сполуками, які впливають на енергетичний метаболізм серця, такими як, наприклад, та, переважно, етомоксир, дихлорацетат, ранолазин або триметазидин, або повні або часткові агоністи аденозинового рецептора A1, такі як GS-9667 (раніше відомий як CVT-3619), кападенозон та біланат неладенозону (BAY 1067197);

- сполуками, які впливають на частоту серцевих скорочень, такими як, наприклад, та, переважно, івабрадин;

- активаторами серцевого міозину, такими як, наприклад, та переважно, омекатів мекарбіл (СК-1827452);

- нестероїдними протизапальними лікарськими засобами (НПЗЗ), включаючи ацетилсаліцилову кислоту (аспірин), ібупрофен та напроксен, глюкокортикоїди, такі як, наприклад, та переважно преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, триамцинолон,

дексаметазон, беклометазон, бетаметазон, флюнісолід, будесонід або флутиказон, похідні 5-аміносаліцилової кислоти, антагоністи лейкотриєну, інгібітори TNF-альфа та антагоністи рецептора хемокіну, такі як інгібітори CCR1, 2 та/або 5;

5 - агентами, які змінюють жировий метаболізм, наприклад, та переважно з групи агоністів тиреоїдних рецепторів, інгібіторами синтезу холестерину, такими як, наприклад, та переважно, інгібітори HMG-CoA-редуктази або синтезу сквалєну, інгібітори ACAT, інгібітори CETP, інгібітори MTP, агоністи PPAR-альфа, PPAR-гама та/або PPAR-дельта, інгібітори абсорбції холестерину, інгібітори ліпази, адсорбери полімерних жовчних кислот, інгібітори реабсорбції жовчних кислот та антагоністи ліпопротеїну (а).

10 Антитромботичні агенти переважно, як розуміється, представляють собою сполуки з групи інгібіторів агрегації тромбоцитів, антикоагулянтів та профібринолітичних речовин.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з інгібіторами агрегації тромбоцитів, наприклад та переважно, з аспірином, клопідогрелем, тиклопідинном або дипіридамолом.

15 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з інгібітором тромбіну, наприклад та переважно, ксимелагатраном, дабігатраном, мелагатраном, бівалірудином або еноксапаринном.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з антагоністом GPIIb/IIIa, наприклад та переважно, з тирофібаном або абсиксімабом.

20 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з інгібітором фактору Ха, наприклад та переважно, з ривароксабаном, аріхабан, отаміксабаном, фідексабаном, разаксабаном, фондапаринуксом, ідрапаринуксом, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MJTN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 або SSR-128428.

25 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з гепарином або низькомолекулярною похідною (LMW) гепарину.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з антагоністом вітаміну К, наприклад та переважно, кумарином.

30 Агенти, які знижують кров'яний тиск переважно, як розуміється, представляють собою сполуки з групи антагоністів кальцію, антагоністів ангіотензину АП, інгібіторів ACE, інгібіторів NEP, інгібіторів вазопептидази, антагоністів ендотеліну, інгібіторів реніну, альфа-блокаторів, бета-блокаторів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів та діуретиків.

35 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з антагоністом кальцію, наприклад та переважно, ніфедипіном, амлодипіном, верапамілом або дилтіаземом.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з блокатором альфа-1-рецептора, наприклад та переважно, празозином або тамсулозином.

40 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з бета-блокатором, наприклад та переважно, пропранололом, атенололом, тимололом, піндололом, альпренололом, окспренололом, пенбутололом, бупранололом, метипранололом, надололом, мепіндололом, каразололом, соталолом, метопрололом, бетаксололом, целіпрололом, бісопрололом, картеололом, есмололом, лабеталолом, карведілолом, адапрололом, ландіололом, небівололом, епанололом або буціндололом.

45 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з антагоністом рецептора ангіотензину АП, наприклад та переважно, лозартаном, кандесартаном, валсартаном, телмісартаном, ірбесартаном, олмесартаном, епросартаном, ембурсартаном або азилсартаном.

50 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з інгібітором вазопептидази або інгібітором нейтральної ендопептидази (NEP), таким як, наприклад та переважно, сакубітріл, омапатрилат або AVE-7688.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з подвійним антагоністом рецептора ангіотензину All / інгібітором NEP (ARNI), наприклад та переважно, LCZ696.

55 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з інгібітором ACE, наприклад та переважно, еналаприлом, каптоприлом, лізиноприлом, раміприлом, делаприлом, фозиноприлом, хіноприлом, периндоприлом, беназеприлом або трандроприлом.

60 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з антагоністом ендотеліну, наприклад та переважно, босентаном, дарусентаном,

амбрисентаном, тезосентаном, ситаксентаном, авсосентаном, мацитентаном або атрасентаном.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з інгібітором реніну, наприклад та переважно, аліскіреном, SPP-600 або SPP-800.

5 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з антагоністом мінералокортикоїдного рецептора, наприклад та переважно, фенереноном, спіронолактоном, канреноном, калію канреноатом, еплереноном, есаксереноном (CS-3150), або апарареноном (MT-3995).

10 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з діуретиками, такими як, наприклад та переважно, фуросемід, буметанід, піретанід, торасемід, бендрофлуметіазид, хлортіазид, гідрохлортіазид, ксипамід, індапамід, гідрофлуметіазид, метиклотіазид, політіазид, трихлорметіазид, хлорталідон, метолазон, квінетазон, ацетазоламід, дихлорфенамід, метазоламід, гліцерин, ізосорбід, маніт, амілорид або триамтерен.

15 Агенти, які змінюють жировий метаболізм переважно, як розуміється, представляють собою сполуки з групи інгібіторів CETP, агоністів тиреоїдних рецепторів, інгібіторів синтезу холестерину, таких як інгібітори HMG-CoA-редуктази або синтезу сквалєну, інгібітори ACAT, інгібітори MTP, агоністи PPAR-альфа, PPAR-гама та/або PPAR-дельта, інгібітори абсорбції холестерину, адсорбери полімерних жовчних кислот, інгібітори реабсорбції жовчних кислот, 20 інгібітори ліпази, та антагоністи ліпопротеїну (а).

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з інгібітором CETP, наприклад та переважно далцетрапібом, анацетрапібом, BAY 60-5521 або CETP-вакциною (Avant).

25 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з агоністом тиреоїдних рецепторів, наприклад та переважно D-тироксинам, 3,5,3'-трийодотироніном (T3), CGS 23425 або акситиромом (CGS 26214).

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з інгібітором HMG-CoA-редуктази з класу статинів, наприклад та переважно, ловастатином, симвастатином, правастатином, флувастатином, аторвастатином, 30 росувастатином або пітавастатином.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з інгібітором синтезу сквалєна, наприклад та переважно, BMS-188494 або TAK-475.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з інгібітором ACAT, наприклад та переважно, авасимібом, мелінамідом, пактимібом, 35 ефлюцимібом або SMP-797.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з інгібітором MTP, наприклад та переважно, імплітапідом, R-103757, BMS-201038 або JTT-130.

40 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з агоністом PPAR-гама, наприклад та переважно, піоглітазоном або розіглітазоном.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з агоністом PPAR-дельта, наприклад та переважно, GW 501516 або BAY 68-5042.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з інгібітором абсорбції холестерину, наприклад та переважно, езетимібом, 45 тиквезидом або памаквезидом.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з інгібітором ліпази, наприклад та переважно, орлістатом.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з адсорбером полімерних жовчних кислот, наприклад та переважно, холестираміном, 50 колестиполом, колесолвамом, холестагелем або колестимідом.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з інгібітором реабсорбції жовчних кислот, наприклад та переважно, ASBT (= IBAT) інгібіторами, такими як AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 або SC-635.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з антагоністом ліпопротеїну (а), наприклад та переважно, гемкабеном кальцію (CI-1027) або ніотиновою кислотою.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з антагоністом TGFбета, як приклад та переважно, пірфенідоном або фрезолімумабом.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з інгібіторами HIF-PH, як приклад та переважно, молідустатом або роксадустатом.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з антагоністом CCR2, як приклад та переважно, CCX-140.

5 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з антагоністом TNFальфа, як приклад та переважно, адалімумабом.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з інгібітором галектину-3, як приклад та переважно, GCS-100.

10 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з агоністом BMP-7, як приклад та переважно, THR-184.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з інгібітором NOX1/4, як приклад та переважно, GKT-137831.

15 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з лікарським засобом, який впливає на метаболізм вітаміна D, як приклад та переважно, холекальциферолом або паракальцитолом.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з цитостатичним агентом, як приклад та переважно, циклофосфамідом.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з імуносупресивним агентом, як приклад та переважно, циклоспорином.

20 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з фосфат-зв'язуючим агентом, як приклад та переважно, севеламером або карбонатом лантану.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з кальциміметиком для терапії гіперпаратироїдизму.

25 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з агентами для терапії дефіциту заліза, як приклад та переважно, продуктами заліза.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з агентами для терапії гіперурікемії, як приклад та переважно, алопуринолом або расбуріказою.

30 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з глікопротеїновим гормоном для терапії анемії, як приклад та переважно, еритропоетином.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з біотехнологічними препаратами для імунної терапії, як приклад та переважно, абатацептом, ритуксимабом, екулізумабом або беліміумабом.

35 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з інгібіторами Jak, як приклад та переважно, руксолітинібом, тофацитинібом, барицитинібом, CYT387, GSK2586184, лестауртинібом, пакритинібом (SB1518) або TG101348.

40 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з аналогами простагліну для терапії утворення мікротромбів.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з лужною терапією, як приклад та переважно, бікарбонатом натрію.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з інгібітором mTOR, як приклад та переважно, еверолімусом або рапаміцином.

45 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з інгібітором NHE3, як приклад та переважно, AZD1722.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з модулятором eNOS, як приклад та переважно, сапроптерином.

50 В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з інгібітором CTGF, як приклад та переважно, FG-3019.

В переважному варіанті здійснення винаходу, сполуки відповідно до винаходу вводяться в комбінації з протидіабетичними агентами (гіпоглікемічними або антигіперглікемічними агентами), такими як, наприклад та переважно, інсулін та його похідні, сульфонілсечовини, такі як тобутамід, карбутамід, ацетонексамід, хлорпропамід, гліпізид, гліклизид, глібенкламід, глібурид, гліборнурид, гліквідон, глісоксепід, гліклопірамід, глімепірид, JB253 та JB558, меглітиніди, такі як репаглінід та натеглінід, бігуаніди, такі як метформін та буформін, тіазоліндіони, такі як розіглітазон та піоглітазон, інгібітори альфа-глюкозидази, такі як міглітол, акарбоза та воглібоза, інгібітори DPP4, такі як вілдагліптин, ситагліптин, саксагліптин, лінагліптин, алогліптин, септагліптин та тенелігліптин, аналоги GLP-1, такі як ексенатид (також

ексендин-4, ліраглутид, ліксісенатид та таспоглутид, або інгібітори SGLT (гліфлозини), такі як канагліфлозин, дапагліфлозин та емпагліфлозин.

В особливо переважному варіанті здійснення, сполуки за представленим винаходом вводяться в комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними агентами, вибраними з групи, яка складається з діуретиків, антагоністів ангіотензину All, інгібіторів ACE, блокаторів бета-рецептора, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, протидіабетичних агентів, органічних нітратів та донорів NO, активаторів та стимуляторів розчинної гуанілатциклази (sGC), та позитивних інотропних агентів.

В додатковому особливо переважному варіанті здійснення, сполуки за представленим винаходом вводяться в комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними агентами, вибраними з групи, яка складається з діуретиків, антагоністів ангіотензину АП, інгібіторів ACE, блокаторів бета-рецептора, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, протидіабетичних агентів, органічних нітратів та донорів NO, активаторів та стимуляторів розчинної гуанілатциклази (sGC), протизапальних агентів, імуносупресивних агентів, фосфат-зв'язуючих агентів та/або сполук, які модулюють метаболізм вітаміну D. Таким чином, в наступному варіанті здійснення, представлений винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять щонайменше одну зі сполук відповідно до винаходу та один або декілька додаткових терапевтичних агентів для лікування та/або попередження захворювань, зокрема зазначених вище захворювань.

Крім того, сполуки за представленим винаходом можуть застосовуватися, як такі або в композиціях, в дослідженнях та діагностиках, або як аналітичні еталонні стандарти та подібним чином, які є добре відомими в даній галузі з рівня техніки.

Коли сполуки за представленим винаходом вводяться як фармацевтичні засоби людям та іншим ссавцям, вони можуть надаватися в чистому вигляді або у вигляді фармацевтичної композиції, яка містить, наприклад, від 0,1 % до 99,5 % (більш переважно, від 0,5 % до 90 %) активного інгредієнта в комбінації з одним або декількома фармацевтично прийнятними ексципієнтами.

Таким чином, в іншому аспекті, представлений винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять щонайменше одну сполуку відповідно до винаходу, традиційно разом з одним або декількома інертними, нетоксичними, фармацевтично прийнятними ексципієнтами, та їх застосування для лікування та/або попередження захворювань, зокрема зазначених вище захворювань.

Сполуки відповідно до винаходу можуть мати системну та/або місцеву активність. В цьому відношенні, вони можуть бути введені прийнятним способом, таким як, наприклад, пероральний, парентеральний, легеневий, назальний, сублінгвальний, лінгвальний, букальний, ректальний, вагінальний, дермальний, трансдермальний, кон'юнктивальний, у вухо або у вигляді імплантата або стента.

Для даних способів введення, можливим сполуки відповідно до винаходу можуть вводитися в прийнятних для введення формах.

Для перорального введення, можливим є формулювати сполуки відповідно до винаходу в дозованих формах, відомі в даній галузі з рівня техніки, які доставляють сполуки за винаходом швидко та/або модифікованим способом, такі як, наприклад, таблетки (непокриті або покриті таблетки, наприклад, з кишковорозчинним покриттям або покриттям з контрольованим вивільненням, які розчиняються із затримкою або є нерозчинними), таблетки, які розпадаються в ротовій порожнині, плівки/пастилки, плівки/ліофілізати, капсули (наприклад тверді або м'які желатинові капсули), покриті цукром таблетки, гранули, пелети, порошки, емульсії, суспензії, аерозолі або розчини.

Можливим є вводити сполуки відповідно до винаходу в кристалічній, та/або аморфній, та/або розчинній формі в зазначені дозовані форми.

Парентеральне введення може здійснюватися з уникненням стадії абсорбції (наприклад, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, внутрішньосерцево, інтрасінально або інтралюмбально) або з включенням абсорбції (наприклад, внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньошкірно, черезшкірно або внутрішньочеревинно). Форми введення, які є прийнятними парентерального введення представляють собою, зокрема, препарати для ін'єкцій та інфузії у вигляді розчинів, суспензій, емульсій, ліофілізатів або стерильних порошків.

Приклади, які є прийнятними для інших способів введення, включають фармацевтичні форми для інгаляції [зокрема, порошкові інгалятори, небулайзери], назальні краплі, назальні розчини, назальні спреї; таблетки/плівки/пастилки/капсули для лінгвального, сублінгвального, букального введення; супозиторії; очні краплі, очні мазі, очні ванни, окулярні вставки, вушні краплі, вушні спреї, вушні порошки, вушні розчини для промивки, вушні тампони; вагінальні

капсули, водні суспензії (лосьйони, мікстури), ліпофільні суспензії, емульсії, мазі, креми, трансдермальні терапевтичні системи (такі як, наприклад, пластирі), молочко, пасти, піни, пудроподібні порошки, імплантати або стенти.

Сполуки відповідно до винаходу можуть бути включеними в зазначені форми введення. Це може здійснюватися за відомим способом безпосередньо шляхом змішування з фармацевтично прийнятними ексципієнтами. Фармацевтично прийнятні ексципієнти включають, зокрема,

- наповнювачі та носії (наприклад, целюлозу, мікрокристалічну целюлозу (таку як, наприклад, Avicel), лактозу, маніт, крохмаль, кальцію фосфат (такий як, наприклад, Di-Cafos®)),
- мазеві основи (наприклад, вазелін, парафіни, тригліцериди, воски, вовняний віск, вовняні воскові спирти, ланолін, гідрофільна мазь, поліетиленгліколі), гідрофілова мазь
- основи для супозиторіїв (наприклад, поліетиленгліколі, масло-какао, твердий жир),
- розчинники (наприклад, воду, етанол, ізопропанол, гліцерин, пропіленгліколь, тригліцериди жирних олій з середньою довжиною ланцюга, рідкі поліетиленгліколі, парафіни),
- поверхнево-активні сполуки, емульгатори, диспергуючі агенти або зволожуючі агенти (наприклад, натрію додецилсульфат), лецитин, фосфоліпіди, жирні спирти (такі як, наприклад, Lanette®), складні ефіри жирної кислоти та сорбітану (такі як, наприклад, Span®), складні ефіри жирної кислоти та поліоксіетиленсорбітану (такі як, наприклад, Tween®), гліцериди жирної кислоти та поліоксіетилену (такі як, наприклад, Cremophor®), складні ефіри жирної кислоти та поліоксіетилену, поліоксіетиленові прості ефіри жирних спиртів, складні ефіри жирної кислоти та гліцерину, полуксамери (такі як, наприклад, Pluronic®),
- буфери, кислоти та основи (наприклад, фосфати, карбонати, лимонна кислота, оцтова кислота, гідрохлоридна кислота, розчин натрію гідроксиду, амонію карбонат, триметамол, триетаноламін),
- агенти ізотонічності (наприклад, глюкоза, натрію хлорид),
- адсорбенти (наприклад, високодисперсні кремнеземи),
- агенти, які підвищують в'язкість, гелеутворюючі фрагменти, загущувачі та/або зв'язуючі речовини (наприклад, полівінілпіролідон, метилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза натрію, крохмаль, карбомери, поліакрилові кислоти (такі як, наприклад, Carborol®); альгірати, желатин),
- розпушувачі (наприклад, модифікований крохмаль, карбоксиметилцелюлоза натрію, натрію крохмаль гліколят (такі як, наприклад, Explotab®), перехресно сшитий полівінілпіролідон, кроскармелоза натрію (такі як, наприклад, AcDiSol®)),
- регулятори текучості, змащуючі агенти, ковзні агенти та агенти, які полегшують вивільнення з форми (наприклад, магнію стеарат, стеаринова кислота, тальк, високодисперсні кремнеземи (такі як, наприклад, Aerosil®)),
- покриваючі матеріали (наприклад, цукор, хелак) та плівкоутворюючі агенти для плівок або дифузійних мембран, які швидко розчиняються або за модифікованим способом (наприклад, полівінілпіролідони (такі як, наприклад, Kollidon®), полівініловий спирт, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлози фталат, целюлози ацетат, целюлози ацетат фталат, поліакрилати, поліметакрилати, такі як, наприклад, Eudragit®),
- капсульні матеріали (наприклад, желатин, гідроксипропілметилцелюлоза),
- синтетичні полімери (наприклад, полілактиди, полігліколіди, поліакрилати, поліметакрилати (такі як, наприклад, Eudragit®), полівінілпіролідони (такі як, наприклад, Kollidon®), полівінілові спирти, полівінілацетати, поліетиленоксиди, поліетиленгліколі та їх співполімери та блок-співполімери),
- пластифікатори (наприклад, поліетиленгліколі, пропіленгліколь, гліцерин, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат),
- агенти, які покращують проникнення,
- стабілізатори (наприклад, антиоксиданти, такі як, наприклад, аскорбінова кислота, аскорбілпальмітат, натрію аскорбат, бутилгідроксіанізол, бутилгідрокситолуол, пропілгалат),
- консерванти (наприклад, парабени, сорбінова кислота, тіомерсал, бензалконію хлорид, хлоргексидину ацетат, натрію бензоат),
- барвники (наприклад, неорганічні пігменти, такі як, наприклад, оксиди заліза, діоксид титану),
- ароматизатори, підсоложувачі, агенти, які маскують смак та/або запах.

Представлений винахід, крім того стосується фармацевтичної композиції, яка містить щонайменше одну сполуку відповідно до винаходу, традиційно разом з одним або декількома фармацевтично прийнятним(ими) ексципієнтом(ами), та її застосування відповідно до представленого винаходу.

На підставі стандартних лабораторних методів, відомих для оцінки сполук, прийнятних для лікування серцево-судинних та ниркових розладів, за стандартними дослідженнями токсичності та за стандартними фармакологічними аналізами для визначення лікування станів, зазначених вище, вище у ссавців, та шляхом порівняння даних результатів з результатами відомих активних інгредієнтів або лікарських засобів, які застосовуються для лікування таких станів, може бути легко визначеним ефективне дозування сполук за представленим винаходом для лікування кожного потрібного симптому. Кількість активного інгредієнта, який вводиться при лікуванні одного з даних станів, може широко варіювати відповідно до таких міркувань, як конкретна сполука та одиниця дозування, що застосовується, спосіб введення, період лікування, вік та стать пацієнта, якого лікують, а також характер та ступінь стану, який лікується.

Загальна кількість активного інгредієнта, який вводиться, буде, як правило, знаходитись в діапазоні від приблизно 0,001 мг/кг до приблизно 200 мг/кг маси тіла на день, та переважно від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 20 мг/кг маси тіла на день. Клінічно прийнятні схеми дозування будуть знаходитись в діапазон від одного до трьох разів на день дозування до одного разу кожні чотири тижні дозувань. Крім того, "вихідні щодо лікарського засобу", протягом яких пацієнт не отримує дозу лікарського засобу протягом певного періоду часу, можуть мати позитивне значення щодо прийнятного балансу між фармакологічним ефектом та переносимістю. Одиниця дозування може містити від приблизно 0,5 мг до приблизно 1500 мг активного інгредієнта, та може вводиться один або декілька разів на день або менше, ніж один раз на день. Середнє денне дозування для введення шляхом ін'єкції, включаючи внутрішньовенні, внутрішньом'язові, підшкірні та парентеральні ін'єкції, та застосування інфузійних технік, переважно буде становити від 0,01 до 200 мг/кг загальної маси тіла. Ілюстративно, сполука за представленим винаходом може вводиться парентерально дозою від приблизно 0,001 мг/кг до приблизно 10 мг/кг, переважно від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 1 мг/кг маси тіла. При пероральному введенні, ілюстративний діапазон доз становить від приблизно 0,01 до 100 мг/кг, переважно від приблизно 0,01 до 20 мг/кг, та більш переважно від приблизно 0,1 до 10 мг/кг маси тіла. Діапазони проміжної сполуки в значеннях, наведених вище, також є призначеними бути частиною винаходу.

Звичайно, конкретний початковий та тривалий режим дозування для кожного пацієнта варіюватиметься в залежності від характеру та тяжкості стану, який визначається практикуючим лікарем-діагностом, активності конкретної сполуки, яка застосовується, віку та загального стану пацієнта, часу введення, способу введення, швидкості виведення лікарського засобу, комбінації лікарських засобів, тощо. Бажаний спосіб лікування та кількість доз сполуки за представленим винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, або складного ефіру, або композиції, можуть бути встановлені кваліфікованим фахівцем в даній галузі, використовуючи звичайні дослідження при лікуванні.

Наступні ілюстративні варіанти здійснення ілюструють винахід. Винахід не обмежується прикладами.

Відсотки в наступних дослідженнях та прикладах, якщо не зазначено інше, наводяться за масою; частини наводяться за масою. Співвідношення розчинників, співвідношенні розбавлення та концентрації, які повідомляються для розчинів рідина/рідина, наводяться на основі об'єму.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ РОЗДІЛ

Форми пік ЯМР зазначаються так, як вони з'являються в спектрах, можливо, ефекти більш високого порядку не були розглянуті. Хімічні назви були створені за допомогою програмного забезпечення ACD/Name від ACD/Labs. В деяких випадках, як правило, загальноприйняті назви комерційно доступних реагентів використовувалися замість назв, отриманих з використанням ACD/Name.

В наступній таблиці 1 наводяться скорочення, які використовуються в цьому параграфі та в розділі Приклади, оскільки вони не пояснюються в тексті розділу. Інші скорочення мають значення, які зазвичай використовуються кваліфікованими фахівцями.

Таблиця 1: Скорочення

Наступна таблиця наводить скорочення, які використовуються в даному документі.

Скоро- чення	Значення
ш	широкий (¹ H-ЯМР сигнал)
CI	хімічна іонізація
д	дублет (¹ H-ЯМР сигнал)

дд	дублет дублетів (¹ H-ЯМР сигнал)
DMCO	диметилсульфоксид
ESI	електроспрей (ES) іонізація
год.	година(и)
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
PX-МС	рідинна хроматографія - мас-спектрометрія
м	мультиплет (¹ H-ЯМР сигнал)
хв.	хвилина(и)
МС	мас-спектрометрія
ЯМР	спектроскопія ядерно-магнітного резонансу: хімічні зсуви (δ) надаються в м.ч. Хімічні зсуви корегуються за положенням сигналу DMCO при 2,50 м.ч. якщо не зазначено інше.
Rt	час утримання (як вимірюється або в ВЕРХ, або УЕРХ) в хвилинах
с	синглет (¹ H-ЯМР сигнал)
SQD	одиначний квадрупольний детектор
т	триплет (¹ H-ЯМР сигнал)
ТГФ	тетрагідрофуран
УЕРХ	ультраєфективна рідинна хроматографія

Різні аспекти винаходу, описані в даній заявці, ілюструються наступними прикладами, які не призначені обмежувати винахід будь-яким чином.

- 5 Експерименти прикладів дослідження, описані в даному документі, служать для ілюстрації представленого винаходу, та винахід не обмежується представленими прикладами.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ РОЗДІЛ - ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА

Всі реагенти, для яких не описується синтез в експериментальній частині, є або комерційно доступними, або представляють собою відомі сполуки, або можуть бути отримані з відомих сполук за відомими способами кваліфікованим фахівцем в даній галузі.

- 10 Сполуки та проміжні сполуки, отримані відповідно до способів за винаходом, можуть вимагати очистки. Очистка органічних сполук є добре відомою кваліфікованому фахівцю в даній галузі, та може існувати декілька способів очистки однієї і тієї ж сполуки. В деяких випадках, ніяка очистка може бути непотрібною. В деяких випадках, сполуки можуть бути почищені шляхом кристалізації. В деяких випадках, домішки можуть бути виведені при струшуванні, використовуючи прийнятний розчинник. В деяких випадках, сполуки можуть бути почищені, застосовуючи хроматографію, зокрема, флеш колоночну хроматографію, використовуючи, наприклад, попередньо заповнені силікагелеві картриджі, наприклад, Biotage SNAP картриджі KP-Sil® або KP-NH® в комбінації з системою автоочистки Biotage (SP4® або Isolera One®), та елюенти, такі як градієнти гексан/етилацетат або дихлорметан /метанол. В деяких випадках, сполуки можуть бути почищені застосовуючи препаративну ВЕРХ, використовуючи, наприклад, обладнання для автоочистки Waters з детектором на діодній матриці та/або в режимі реального часу електроспрей іонізаційний мас-спектрометр в комбінації з прийнятною попередньо заповненою колонкою з оберненою фазою та елюенти, такі як градієнти води та ацетонітрилу, який містять добавки, такі як трифтороцтова кислота, мурашина кислота або водний аміак.

- 25 В деяких випадках, очистка за способами, описаними вище, може забезпечити дані сполуки за представленим винаходом, які мають достатньо основну або кислотну функціональність у вигляді солі, такої як, у випадку сполуки за представленим винаходом, яка є в достатній мірі основною, наприклад, трифторацетатна або форміатна сіль, або, у випадку сполуки за представленим винаходом, яка є в достатній мірі кислотною, наприклад, сіль амонію. Сіль даного типу або може бути перетвореною в свою вільну основну або вільну кислотну форму, відповідно, за різними способами, відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі, або використовуватись у вигляді солей в наступних біологічних аналізах. Слід розуміти, що конкретна форма (наприклад, сіль, вільна основа, тощо) сполуки за представленим винаходом, як виділені, та як описані в даному документі, необов'язково знаходиться тільки у формі, в якій зазначена сполука може застосовуватись в біологічному аналізі для того, щоб кількісно визначити специфічну біологічну активність.

Стандартні процедури УЕРХ-МС

Спосіб 1 (PX-МС):

- 40 Обладнання: Agilent MC Quad 6150; ВЕРХ: Agilent 1290; Колонка: Waters Acquity УЕРХ HSS ТЗ 1,8 мкм 50 × 2,1 мм; Елюент А: 1 л води + 0,25 мл 99 % мурашиної кислоти, Елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,25 мл 99 % мурашиної кислоти; Градієнт: 0,0 хв. 90 % А → 0,3 хв. 90 % А → 1,7 хв. 5 % А → 3,0 хв. 5 % А Піч: 50 °С; Потік: 1,20 мл/хв.; УФ детектування: 205-305 нм.

Спосіб 2 (PX-MC):

Обладнання: Waters ACQUITY SQD UEPX система; Колонка: Waters Acquity UEPX HSS T3 1,8 мкм 50 × 1 мм; Елюент А: 11 Water+0,25 мл 99 % мурашиної кислоти, Елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,25 мл 99 % мурашиної кислоти; Градієнт: 0,0 хв. 90 % А → 1,2 хв. 5 % А → 2,0 хв. 5 % А Піч: 50 °С; Потік: 0,40 мл/хв.; УФ детектування: 208-400 нм.

Спосіб 3 (PX-MC):

Обладнання MC: Thermo Scientific FT-MC; Gerätetyp UBERX+: Thermo Scientific UltiMate 3000;

Колонка: Waters, HSST3, 2,1 × 75 мм, C18 1,8 мкм; Елюент А: 1 л води + 0,01 % мурашиної кислоти; Елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,01 % мурашиної кислоти; Градієнт: 0,0 хв. 10 % В → 2,5 хв. 95 % В → 3,5 хв. 95 % В; Піч: 50 °С; Потік: 0,90 мл/хв.; УФ детектування: 210 нм/оптимальний шлях інтегрування 210-300 нм.

Спосіб 4 (PX-MC):

Обладнання: Waters ACQUITY SQD UEPX система; Колонка: Waters Acquity UEPX HSS T3 1,8 мкм 50 × 1 мм; Елюент А: 1 л води + 0,25 мл 99 % мурашиної кислоти, Елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,25 мл 99 % мурашиної кислоти; Градієнт: 0,0 хв. 95 % А → 6,0 хв. 5 % А → 7,5 хв. 5 % А Піч: 50 °С; Потік: 0,35 мл/хв.; УФ детектування: 210-400 нм.

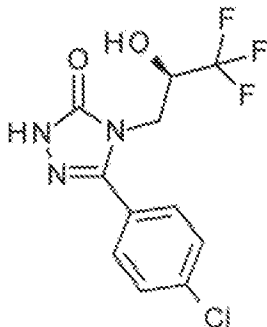
Спосіб 5 (препаративна ВЕРХ):

Колонка: Chromatorex або Reprosil C18 10 мкм; 125 × 30 мм, Потік: 75 мл/хв., час пробігу: 20 хв., детектування на 210 нм, Елюент А: вода + 0,1 % мурашиної кислоти, Елюент В: ацетонітрил + 0,1 % мурашиної кислоти; Градієнт: 3 хв. 10 % В; 17,5 хв.: 95 % В; 19,5 хв. 100 % В, 20 хв. 10 % В.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ РОЗДІЛ - ВИХІДНІ РЕЧОВИНИ ТА ПРОМПКНІ СПОЛУКИ

Приклад 1А

5-(4-Хлорфеніл)-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-2,4-дигідро-3Н-1,2,4-триазол-3-он

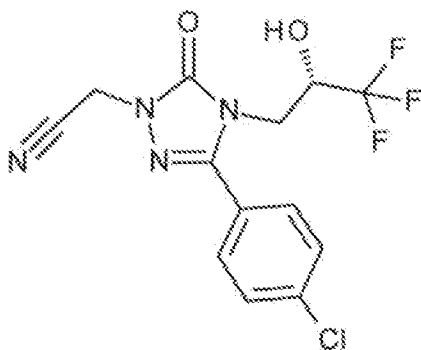


Розчин 5-(4-хлорфеніл)-4-(3,3,3-трифтор-2,2-дигідроксипропіл)-2,4-дигідро-3Н-1,2,4-триазол-3-ону (синтез, описаний як приклад 4А в WO 2010/105770-A1) (10,0 г, 30,9 ммоль), N-[(1R, 2R)-2-аміно-1,2-дифенілетил]-4-метилбензолсульфонамід (56,6 мг, 154 мкмоль) та 1-метил-4-(пропан-2-іл)бензол - дихлоррутенію (47,3 мг, 77,2 мкмоль) в етилацетаті обробляли триетиламіном (8,6 мл, 62 ммоль) з наступним додаванням мурашиної кислоти (5,8 мл, 150 ммоль). Отриману в результаті суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3 год., та потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли гідрохлоридною кислотою (70 мл, 1 N). Органічну фазу промивали двічі гідрохлоридною кислотою (1 N). Водну фазу екстрагували двічі етилацетатом. Об'єднані органічні фази випаровували. Залишок повторно завантажували в метанол (22,5 мл), та отриману в результаті суспензію нагрівали до 60 °С доки тверда речовина повністю не розчинилася. Додавали гідрохлоридну кислоту (22,5 мл, 1 N), та отриману в результаті суспензію нагрівали при 78 °С протягом 10 хв. та охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину відфільтровували та сушили в вакуумі. Тверду речовину повторно завантажували в гідрохлоридну кислоту (30 мл, 1 N), нагрівали при 35 °С. Отриману в результаті суспензію обробляли метанолом (30 мл), нагрівали 4 год. при 35 °С та відфільтровували при 35 °С. Розчин фільтрату випаровували, отримуючи 4,9 г (е.н. = 99,6 %, 51 % від теор.) 5-(4-хлорфеніл)-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-2,4-дигідро-3Н-1,2,4-триазол-3-он. PX-MC (Спосіб 3): R_t = 1,40 хв.; MC (ESIpos): m/z -308 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ [м.ч.] = 12,10 (с, 1H), 7,52-7,79 (м, 4H), 6,84 (д, 1H), 3,54-4,52 (м, 3H).

Приклад 2А

{3-(4-Хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-1-іл}ацетонітрил

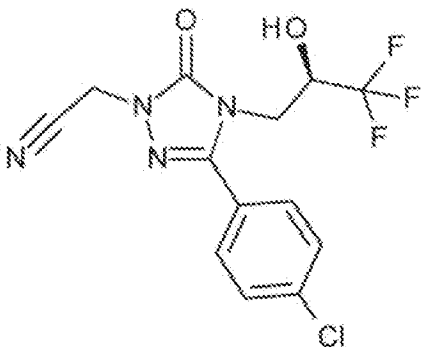


В 2 л реакційній ємності, 100 г (273 ммоль) {3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл}оцтової кислоти (синтез, описаний як приклад 8А в WO 2010/105770-A1), 43,3 г (547 ммоль) піридину та 33 мг (0,3 ммоль) 4-диметиламінопіридину розчиняли в 300 мл ТГФ. Отриманий в результаті розчин обробляли при 5 °С 52,8 г (438 ммоль) 2,2-диметилпропанойлхлоридом протягом 15 хвилин, та отриману в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Після охолодження до 0 °С, 183 мл 28 % водного розчину аміаку додавали понад 1 год., при цьому температуру розчину підтримували в діапазоні від 10 °С до 20 °С, та отриману в результаті суміш потім перемішували при 5 °С протягом додаткового періоду часу 1 год. Потім додавали 500 мл метил-трет-бутилового простого ефіру та 300 мл 20 % водного розчину лимонної кислоти, при цьому підтримуючи внутрішню температуру від 10 °С до 20 °С. Фази розділяли, та органічну фазу промивали 300 мл 20 % водного розчину лимонної кислоти, після чого 300 мл насиченого водного розчину натрію гідрокарбонату та остаточно 300 мл 10 % водного розчину натрію хлориду. Органічну фазу випаровували при 60 °С при зниженому тиску, доки не отримали олійний залишок. Потім додавали 300 мл ТГФ, та розчин випаровували знову, доки не отримали олійний розчин. Дану операцію повторювали другий раз. Олійний залишок повторно завантажували в 360 мл ТГФ та обробляли 172 г (820 ммоль) ангідриду трифтороцтової кислоти протягом 20 хв. при температурі від 10 °С до 20 °С. Отриманий в результаті розчин потім перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Додавали 720 мл 4-метил-2-пентанону та 650 мл 7,5 % водного розчину натрію гідроксиду при температурі від 10 °С до 20 °С. Остаточне значення рН регулювали до рН = 9,5, використовуючи 7,5 % водний розчин натрію гідроксиду. Після відокремлення фази, органічну фазу промивали двічі 450 мл 10 % водного розчину натрію хлориду. Органічну фазу випаровували при температурі 80 °С при зниженому тиску, після чого додавали 1200 мл н-гептану. Утворену суспензію охолоджували до 20 °С, та тверду речовину, яка утворилася, відфільтровували та промивали 200 мл н-гептану, та потім сушили при зниженому тиску (50 °С, 30 мбар), отримуючи 88 г (93 % від теор.) {3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл}ацетонітрил у вигляді твердої речовини.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 7,78 (д, 2H), 7,55 (д, 2H), 6,91 (д, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,34-4,23 (м, 1H), 3,98 (дд, 1H), 3,81 (дд, 1H).

Приклад 3А

{3-(4-Хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл}ацетонітрил



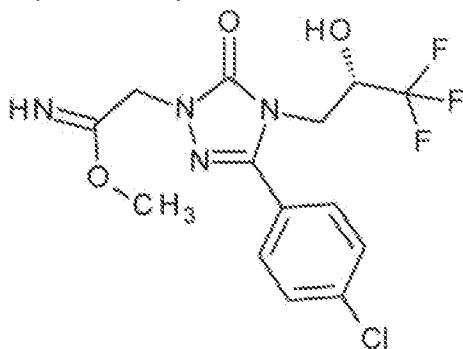
Розчин 40 г (130 ммоль) 5-(4-хлорфеніл)-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-2,4-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-ону (Приклад 1А) в 400 мл метилізобутилкетону обробляли 17,9 г (143 ммоль) бромацетонітрилу та 53,9 г (390 ммоль) калію карбонату, та перемішували протягом 4 годин при 60 °С. Після охолодження до 20 °С, додавали 200 мл води, та суміш перемішували

протягом 10 хв. Після відокремлення фази, органічну фазу промивали 200 мл води. Органічну фазу випаровували при 80 °С при зниженому тиску, після чого додавали 300 мл н-гептану. Утворену суспензію охолоджували до 20 °С, та тверду речовину, яка утворилась, відфільтровували та промивали 50 мл н-гептану, та потім сушили при зниженому тиску (50 °С, 30 мбар) отримуючи 25,2 г (56 % від теор.) {3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл} ацетонітрилу.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [мл.] = 7,78 (д, 2H), 7,65 (д, 2H), 6,91 (д, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,34-4,23 (м, 1H), 3,98 (дд, 1H), 3,81 (дд, 1H).

Приклад 4А

Метил-2-{3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл}етанімідат

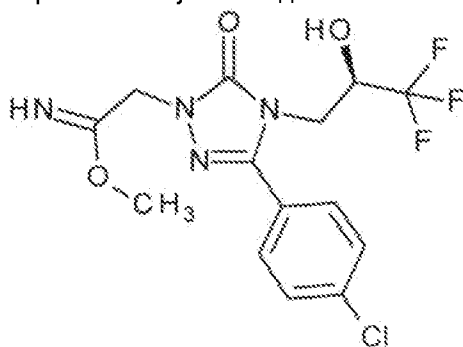


В 4 л реакційній ємності, 200 г (576,9 ммоль) {3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл}ацетонітрилу (Приклад 2А) в 1600 мл метанолу обробляли 5,2 г (28 ммоль) метанолятом натрію (30 % в метанолі), та отриману в результаті суміш перемішували при 50 °С протягом 2,5 годин. Розчин потім випаровували при 50 °С при зниженому тиску, доки не отримали олійний розчин. Додавали 2000 мл метил-трет-бутилового простого ефіру, та розчин концентрували до досягнення об'єма 800 мл. Потім додавали 3000 мл н-гептану, та утворювалась суспензія. Після охолодження при 20 °С, тверду речовину фільтрували та промивали 500 мл н-гептану та потім сушили при зниженому тиску (50 °С, 30 мбар), отримуючи 175 г (80 % від теор.) метил 2-{3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл}етанімідату у вигляді твердої речовини.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 8,01 (с, 1H), 7,78 (д, 2H), 7,62 (д, 2H), 6,93 (ш с, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,35-4,23 (м, 1H), 3,96 (дд, 1H), 3,81 (дд, 1H), 3,67 (с, 3H).

Приклад 5А

Метил-2-{3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл}етанімідат

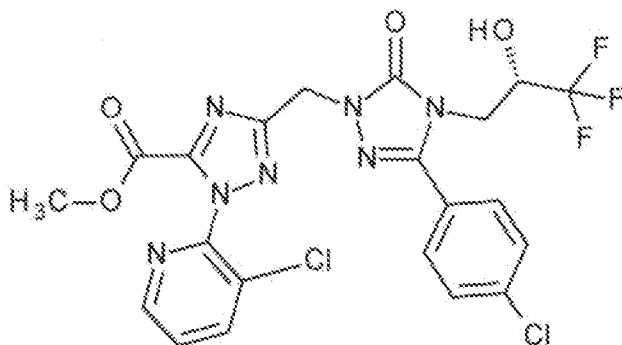


Розчин 8,58 г (24,7 ммоль) {3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл}ацетонітрилу (Приклад 3А) в метанолі (43 мл) обробляли 229 мкл (1,24 ммоль) розчину натрію метоксиду (30 % в метанолі). Отриману в результаті суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі та потім випаровували, отримуючи 9,31 г (99 % від теор.) названої сполуки.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ [мл.] = 8,01 (с, 1H), 7,81-7,58 (м, 4H), 7,00-6,84 (м, ш), 4,50 (с, 2H), 4,40-4,23 (м, 1H), 4,04-3,74 (м, 2H), 3,66 (с, 3H).

Приклад 6А

Метил 3-({3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4- триазол-1-іл}метил)-1-(3-хлорпіридин-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



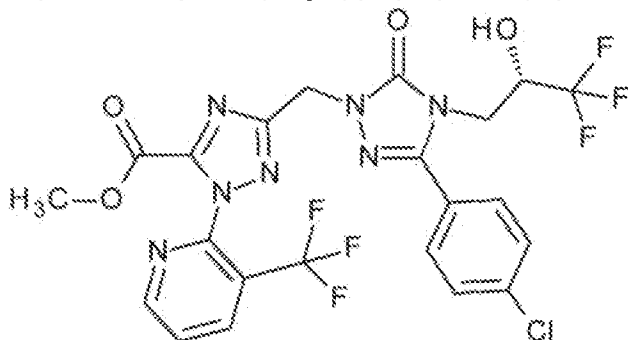
Розчин 150 мг метил-2-{3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл}етанімідату (Приклад 4A) (26,4 ммоль) в 3 мл ТГФ охолоджували до 0 °С та потім обробляли 58,2 мг (0,48 ммоль) метилхлороксоацетату та 275 мкл (1,58 ммоль) N, N-діізопропілетиламіну. Отриману в результаті суміш нагрівали аж до кімнатної температури та перемішували протягом 1 год., та охолоджували знову до 0 °С. Потім додавали 62,6 мг (0,436 ммоль) 3-хлор-2-гідразінопіридину, та реакційну суміш нагрівали аж до кімнатної температури, та потім перемішували протягом 1 год., з наступною 1 год. при 120 °С в герметично закритій ємності під дією мікрохвильового випромінювання. Сирий продукт чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ (Спосіб 5). Ліофілізація фракцій, які містять продукт, давала 25,3 мг (11 % від теор.) названої сполуки.

PX-МС (Спосіб 3): $R_t = 1,82$ хв.; МС (ESIpos): $m/z = 558,1$ $[M+H]^+$

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta = 8,70$ -8,24 (м, 2H), 7,89-7,56 (м, 5H), 6,92 (д, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,46-4,20 (м, 1H), 3,79 (с, 5H).

Приклад 7A

Метил 3-((3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-1-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



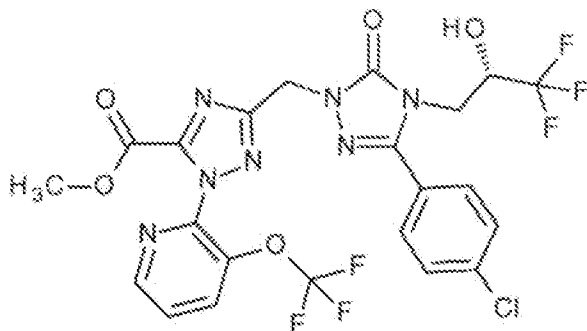
Розчин 1,0 г метил-2-{3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл}етанімідату (Приклад 4A) (2,64 ммоль) в 20 мл 1,4-діоксану охолоджували до 10 °С та потім обробляли 388 мг (3,17 ммоль) метилхлороксоацетату та 0,55 мл (3,18 ммоль) N, N-діізопропілетиламіну. Отриману в результаті суміш потім перемішували протягом 30 хв. До реакційної суміші додавали попередньо перемішуваний розчин 1,10 г (3,17 ммоль) 2-гідразіно-3-(трифторметил)піридину (4-метилбензолсульфонатної солі 1:1), 0,65 мл (3,72 ммоль) N, N-діізопропілетиламіну та 506 мг (3,19 ммоль) безводного сульфату міді (II) в 10 мл 1,4-діоксану, та отриману в результаті суміш потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім додавали воду, та водну фазу екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні фази промивали водним розчином натрію хлорид, сушили над магнію сульфатом та випаровували в вакуумі, отримуючи 777 мг (50 % від теор.) названої сполуки у вигляді твердої речовини.

PX-МС (Спосіб 2): $R_t = 1,00$ хв.; МС (ESIpos): $m/z = 592,6$ $[M+H]^+$

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta = 8,93$ (д, 1H), 8,60 (дд, 1H), 7,98 (дд, 1H), 7,75 (д, 2H), 7,67-7,57 (м, 2H), 6,91 (д, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,37-4,22 (м, 1H), 4,10-3,97 (м, 1H), 3,85 (дд, 1H), 3,77 (с, 3H).

Приклад 8A

Метил 3-((3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-1-[3-(трифторметокси)піридин-2-іл]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат

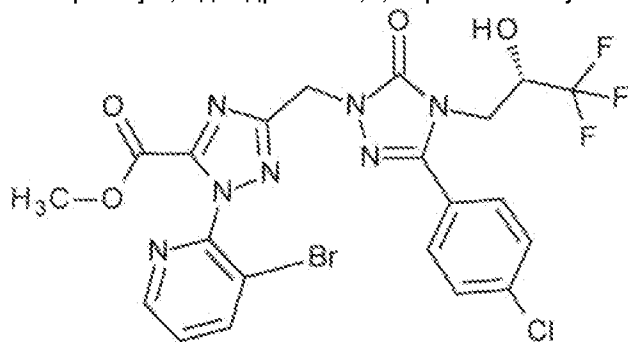


Розчин 150 мг метил-2-{3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл}етанімідату (Приклад 4A) (0,40 ммоль) в 3 мл ТГФ охолоджували до 0 °С та обробляли 58 мг (0,48 ммоль) метилхлороксоацетату та 275 мкл (1,58 ммоль) N, N-діізопропілетиламіну. Отриману в результаті суміш нагрівали аж до кімнатної температури, та потім перемішували протягом 1 год., та після цього охолоджували знову до 0 °С. Потім додавали 159 мг (0,44 ммоль) 2-гідазино-3-(трифторметокси)піридину (4-метилбензолсульфонатна сіль 1:1), та реакційну суміш потім нагрівали аж до кімнатної температури та перемішували протягом 1 год., з наступною 1 год. при 120 °С в герметично закритій ємності під дією мікрохвильового випромінювання. Сирий продукт чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ (Спосіб 5). Ліюфілізація фракцій, які містять продукт, давала 51,5 мг (21 % від теор.) названої сполуки у вигляді твердої речовини.

PX-MC (Спосіб 2): $R_t = 1,02$ хв.; MC (ESIpos): $m/z = 608,1$ $[M+H]^+$.

Приклад 9A

Метил 1-(3-бромпіридин-2-іл)-3-({3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл}метил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



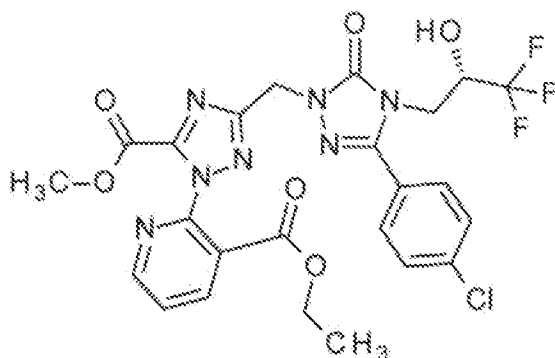
Розчин 1,0 г метил-2-{3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл}етанімідату (Приклад 4A) (2,64 ммоль) в 20 мл 1,4-діоксану охолоджували до 10 °С та потім обробляли 388 мг (3,17 ммоль) метилхлороксоацетату та 0,55 мл (3,18 ммоль) N,N-діізопрошлетиламіну. Отриману в результаті суміш перемішували протягом 30 хв. Потім до реакційної суміші додавали попередньо перемішуваний розчин 595 мг (3,17 ммоль) 3-бром-2-гідазинопіридину та 506 мг (3,19 ммоль) безводного сульфату міді (II) в 10 мл 1,4-діоксану, та отриману в результаті суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім додавали воду, та водну фазу екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні фази промивали водним розчином натрію хлориду, сушили над магнію сульфатом та випаровували в вакуумі. Сирий продукт чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (сілікагель, циклогексан/EtOAc 12 % → 100 %), отримуючи 696 мг (44 % від теор.) названої сполуки.

PX-MC (Спосіб 3): $R_t = 1,82$ хв.; MC (ESIpos): $m/z = 602,0$ $[M+H]^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta = 8,63$ (дд, 1H), 8,45 (дд, 1H), 7,76 (д, 2H), 7,66 (дд, 1H), 7,62 (д, 2H), 6,92 (д, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,38-4,25 (м, 1H), 4,09-3,96 (м, 1H), 3,85 (дд, 1H), 3,79 (с, 3H).

Приклад 10A

Етил 2-{3-({3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл}метил)-5-(метоксикарбоніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл}нікотинат



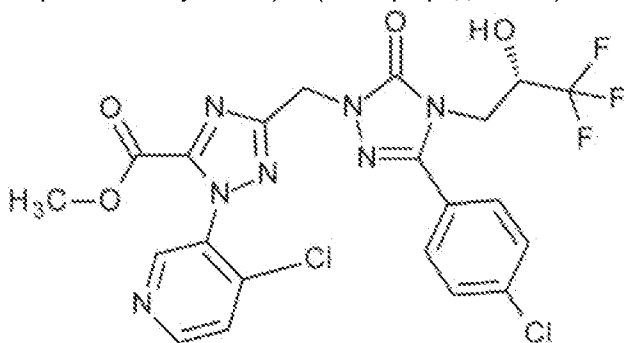
Розчин 2,35 г метил-2-{3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл}етанімідату (Приклад 4A) (26,19 ммоль) в 47 мл 1,4-діоксану охолоджували до 10 °C та потім обробляли 910 мг (7,41 ммоль) метилхлороксоацетату та 1,20
 5 мл (7,41 ммоль) N, N-діізопропілетиламіну. Отриману в результаті суміш потім перемішували протягом 30 хв. Потім до реакційної суміші додавали попередньо перемішуваний розчин 1,87 г (7,41 ммоль) етил 2-гідразінонікотинату та 1,45 мг (9,10 ммоль) безводного сульфату міді (II) в 23 мл 1,4-діоксану, та отриману в результаті суміш перемішували протягом 96 год. при кімнатній температурі. Розчинник видаляли в вакуумі, та сирий продукт чистили, застосовуючи колоночну
 10 хроматографію (силікагель, дихлорметан/метанол, 92/8), отримуючи 833 мг (23 % від теор.) названої сполуки у вигляді твердої речовини.

PX-МС (Спосіб 2): $R_t = 0,98$ хв.; МС (ESIpos): $m/z = 596,1$ $[M+H]^+$

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta = 8,82$ (дд, 1H), 8,51 (дд, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,75 (д, 2H), 7,65-7,57 (м, 2H), 6,91 (д, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,38-4,24 (м, 1H), 4,13-3,96 (м, 3H), 3,85 (дд, 1H), 3,77 (с, 3H), 0,97 (т, 3H).

Приклад 11A

Метил 3-((3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл) метил)-1-(4-хлорпіридин-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



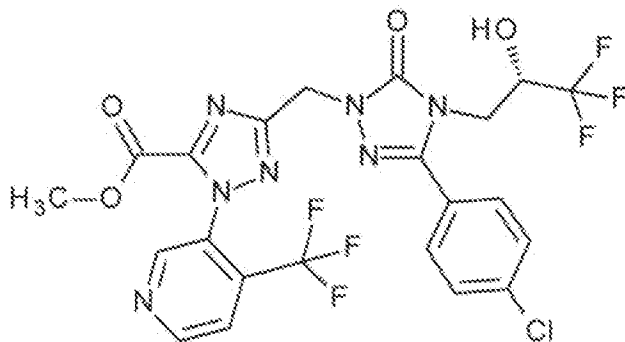
Розчин 1,0 г метил-2-{3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл}етанімідату (Приклад 4A) (2,64 ммоль) в 18 мл ТГФ охолоджували до 0 °C та обробляли 388 мг (3,17 ммоль) метилхлороксоацетату та 1,06 мл (6,07 ммоль) N, N-діізопропілетиламіну. Отриману в результаті суміш нагрівали аж до кімнатної температури, та потім перемішували протягом 1 год., та охолоджували знову до 0 °C. Додавали 523 мг (2,90
 25 ммоль) 4-хлор-3-гідразінопіридину (гідрохлоридна сіль 1:1), та реакційну суміш нагрівали аж до кімнатної температури та потім перемішували протягом 1 год., з наступною 1 год. при 120 °C в герметично закритій ємності під дією мікрохвильового випромінювання. Сирий продукт чистили, застосовуючи колоночну хроматографію (силікагель, циклогексан/EtOAc, градієнт), отримуючи 1,03 г (66 % від теор.) названої сполуки у вигляді твердої речовини.

PX-МС (Спосіб 2): $R_t = 1,00$ хв.; МС (ESIpos): $m/z = 558,2$ $[M+H]^+$

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta = 9,00$ -8,62 (м, 2H), 7,96-7,55 (м, 5H), 6,91 (д, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,42-4,21 (м, 1H), 4,11-3,66 (м, 5H).

Приклад 12A

Метил 3-((3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл) метил)-1-[4-(трифторметил)піридин-3-іл]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



Розчин 150 мг метил-2-{3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл}етанімідату (Приклад 4A) (0,40 ммоль) в 3 мл ТГФ охолоджували до 0 °С та обробляли 53 мг (0,44 ммоль) метилхлороксоацетату та 75 мкл (0,44 ммоль) N, N-діізопропілетиламіну. Отриману в результаті суміш перемішували протягом 30 хв. при 0 °С.

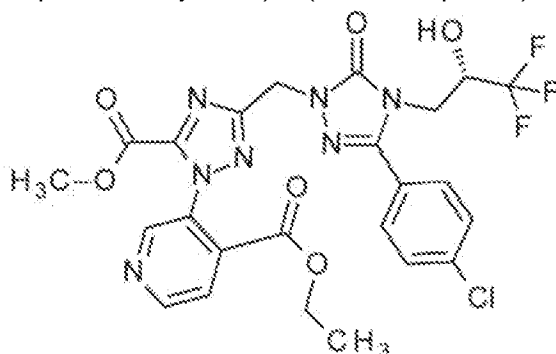
Додавали 77 мг (0,44 ммоль) 3-гідразино-4-(трифторметил)піридину, та реакційну суміш потім нагрівали аж до кімнатної температури та перемішували протягом 1 год., з наступною 1 год. При 100 °С в герметично закритій ємності під дією мікрохвильового випромінювання. Сирий продукт чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ (Спосіб 5). Ліофілізація фракцій, які містять продукт, давала 104 мг (41 % від теор.) названої сполуки у вигляді твердої речовини.

PX-МС (Спосіб 3): $R_t = 1,84$ хв.; МС (ESIpos): $m/z = 592,1$ $[M+H]^+$

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta = 9,12-9,04$ (м, 2H), 8,07 (д, 1H), 7,75 (д, 2H), 7,63 (д, 2H), 6,91 (д, 1H), 5,20 (д, 2H), 4,39-4,20 (ш м, 1H), 4,05-3,98 (м, 1H), 3,86 (дд, 1H), 3,77 (с, 3H).

Приклад 13A

Етил 3-{3-[(3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил]-5-(метоксикарбоніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл}ізонікотинат



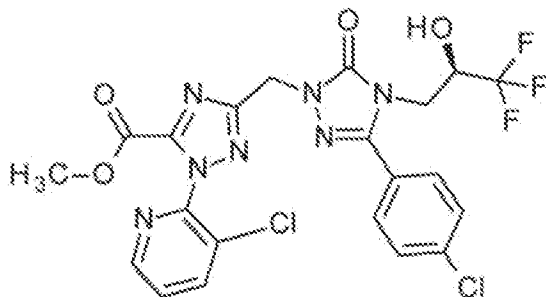
Розчин 500 мг метил-2-{3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл}етанімідату (Приклад 4A) (1,32 ммоль) в 10 мл ТГФ охолоджували до 0 °С та обробляли 178 мг (1,45 ммоль) метилхлороксоацетату та 252 мкл (1,45 ммоль) N, N-діізопропілетиламіну. Отриману в результаті суміш перемішували протягом 30 хв. при 0 °С. Потім додавали 309 мг (1,45 ммоль) етил 3-гідразиноізонікотинату, та реакційну суміш нагрівали аж до кімнатної температури, та потім перемішували протягом 16 год., з наступним нагріванням при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 16 год. Сирий продукт чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ (Спосіб 5). Ліофілізація фракцій, які містять продукт, давала 416 мг (26 % від теор.) названої сполуки.

PX-МС (Спосіб 3): $R_t = 1,83$ хв.; МС (ESIpos): $m/z = 596,1$ $[M+H]^+$

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta = 9,00-8,90$ (м, 2H), 7,96 (д, 1H), 7,75 (д, 2H), 7,67-7,60 (м, 2H), 6,91 (д, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,37-4,22 (м, 1H), 4,09-3,97 (м, 3H), 3,86 (дд, 1H), 3,76 (с, 3H), 0,93 (т, 3H).

Приклад 14A

Метил 3-[(3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил]-1-(3-хлорпіридин-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



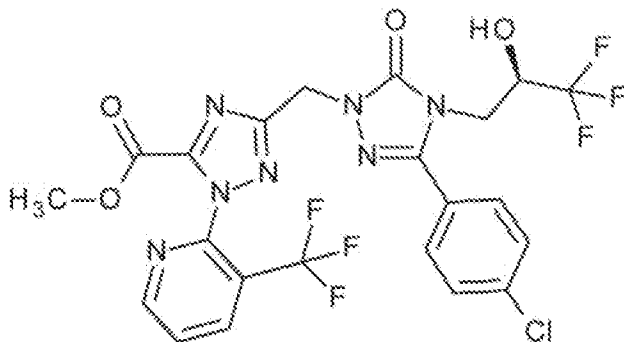
Розчин 546 мг метил-2-{3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл}етанімідату (Приклад 5А) (1,44 ммоль) в 10 мл ТГФ охолоджували до 0 °С та обробляли 194 мг (1,59 ммоль) метилхлороксоацетату та 277 мкл (1,59 ммоль) N, N-діізопропілетиламіну. Отриману в результаті суміш перемішували протягом 30 хв. при 0 °С. Потім додавали 227 мг (1,59 ммоль) 3-хлор-2-гідразінопіридину, та реакційну суміш нагрівали аж до кімнатної температури, та потім перемішували протягом 1 год., з наступною 1 год. при 120 °С в герметично закритій ємності під дією мікрохвильового випромінювання, та додаткових 36 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім обробляли сумішшю метанол/вода та чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ (Спосіб 5). Ліофілізація фракцій, які містять продукт, давала 121 мг (14 % від теор.) названої сполуки у вигляді твердої речовини.

PX-МС (Спосіб 3): $R_t = 1,85$ хв.; МС (ESIpos): $m/z = 558,1$ $[M+H]^+$

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta = 8,81-8,18$ (м, 2H), 7,92-7,48 (м, 5H), 6,91 (д, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,44-4,16 (м, 1H), 3,79 (с, 5H).

Приклад 15А

Метил 3-({3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл} метил)-1-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



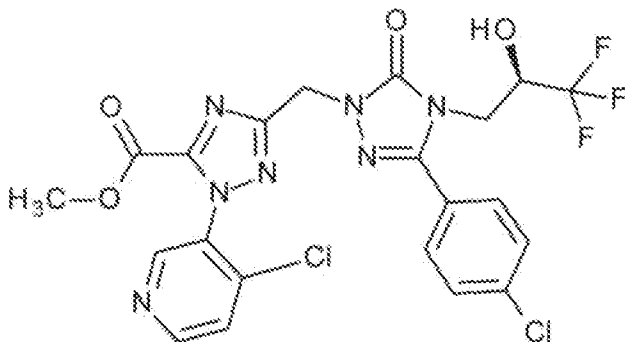
Розчин 340 мг метил-2-{3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл}етанімідату (Приклад 5А) (898 мкмоль) в 8 мл 1,4-діоксану охолоджували до 10 °С та обробляли 132 мг (1,08 ммоль) метилхлороксоацетату та 305 мкл (2,33 ммоль) N,N-діізопропілетиламіну. Отриману в результаті суміш перемішували протягом 30 хв. Потім до реакційної суміші додавали попередньо перемішуваний розчин 376 мг (1,08 ммоль) 2-гідразіно-3-(трифторметил)піридину (4-метилбензолсульфонатна сіль 1:1) та 172 мг (1,08 ммоль) безводного сульфату міді (II) в 4 мл 1,4-діоксану, та отриману в результаті суміш перемішували протягом 16 год. при кімнатній температурі. Розчинник видаляли в вакуумі, та сирий продукт розчиняли в EtOAc та промивали 10 % розчином ЕДТО у воді (повторювали чотири рази) з наступною водою та водним насиченим розчином натрію хлорид. Після висушування над магнію сульфатом видаляли леткі речовини, та отриманий сирий продукт чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ (Спосіб 5). Ліофілізація фракцій, які містять продукт, давала 167 мг (31 % від теор.) названої сполуки у вигляді твердої речовини.

PX-МС (Спосіб 3): $R_t = 1,88$ хв.; МС (ESIpos): $m/z = 592,1$ $[M+H]^+$

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta = 8,93$ (д, 1H), 8,60 (дд, 1H), 7,98 (дд, 1H), 7,80-7,67 (м, 2H), 7,67-7,58 (м, 2H), 6,91 (д, 1H), 5,28-5,13 (м, 2H), 4,37-4,24 (м, 1H), 4,06-3,95 (м, 1H), 3,85 (дд, 1H), 3,77 (с, 3H).

Приклад 16А

Метил 3-({3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл} метил)-1-(4-хлорпіридин-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



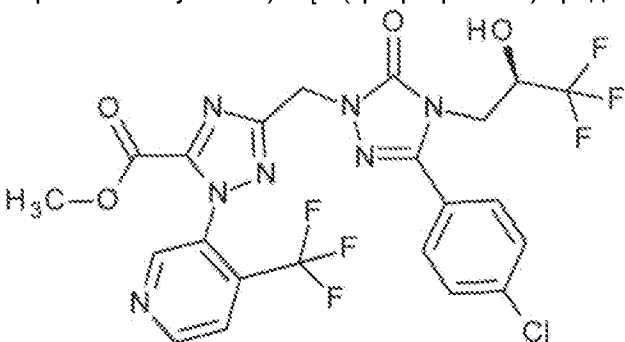
Розчин 330 мг метил-2-((3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-((2R)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл)етанімідату (Приклад 5A) (871 мкмоль) в 6,6 мл ТГФ охолоджували до 0 °С та обробляли 117 мг (958 мкмоль) метилхлороксоацетату та 166 мкл (958 мкмоль) N, N-діізопропілетиламіну. Отриману в результаті суміш потім перемішували протягом 30 хв. при 0 °С. Додавали 166 мкл (958 мкмоль) N,N-діізопропілетиламіну та 172 мг (958 мкмоль) 4-хлор-3-гідразінопіридину (гідрохлоридна сіль 1:1), та отриману в результаті реакційну суміш нагрівали аж до кімнатної температури та потім перемішували протягом 16 год., з наступною додатковою 1 год. при 100 °С в герметично закритій ємності під дією мікрохвильового випромінювання Сирий продукт чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ (Спосіб 5). Ліюфілізація фракцій, які містять продукт, давала 126 мг (26 % від теор.) названої сполуки у вигляді твердої речовини

PX-МС (Спосіб 3): $R_t = 1,75$ хв.; МС (ESIpos): $m/z = 558,1$ $[M+H]^+$

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta = 8,86$ (с, 1H), 8,75 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,80-7,73 (м, 2H), 7,65-7,60 (м, 2H), 6,91 (д, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,36-4,24 (м, 1H), 4,08-3,99 (м, 1H), 3,86 (дд, 1H), 3,79 (с, 3H).

Приклад 17A

Метил 3-((3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-((2R)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл) метил)-1-[4-(трифторметил)піридин-3-іл]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилат



Розчин 350 мг метил-2-((3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-((2R)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл)етанімідату (Приклад 5A) (0,924 ммоль) в 7,0 мл ТГФ охолоджували до 0 °С та обробляли 124 мг (1,02 ммоль) метилхлороксоацетату та 177 мкл (1,102 ммоль) M, 1M-діізопропілетиламіну. Отриману в результаті суміш перемішували протягом 30 хв. при 0 °С. Додавали 180 мг (1,02 ммоль) 3-гідразіно-4-(трифторметил)піридину, та реакційну суміш нагрівали аж до кімнатної температури, та перемішували протягом 16 год., з наступною 1 год. при 100 °С в герметично закритій ємності під дією мікрохвильового випромінювання. Сирий продукт чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ (Спосіб 5). Ліюфілізація фракцій, які містять продукт, давала 125 мг (23 % від теор.) названої сполуки у вигляді твердої речовини.

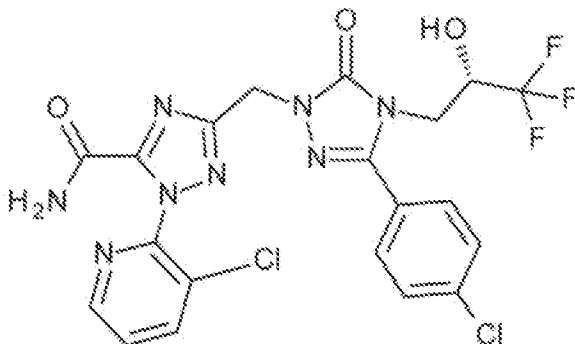
PX-МС (Спосіб 3): $R_t = 1,85$ хв.; МС (ESIpos): $m/z = 592,1$ $[M+H]^+$

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta = 9,09$ (д, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,77-7,73 (м, 2H), 7,65-7,61 (м, 2H), 6,91 (д, 1H), 5,20 (д, 2H), 4,39-4,20 (ш м, 1H), 4,04-3,98 (м, 1H), 3,86 (дд, 1H), 3,77 (с, 3H).

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ РОЗДІЛ - ПРИКЛАДИ

Приклад 1

3-((3-(4-Хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-1-(3-хлорпіридин-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамід



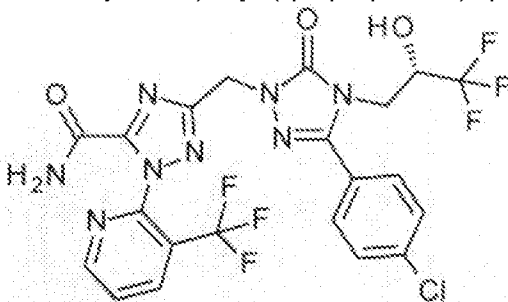
5,1 г метил 3-({3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл}метил)-1-(3-хлорпіридин-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилату (Приклад 6А, 9,134 ммоль) розчиняли в 42,5 мл розчину аміаку (7N в метанолі, 297 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Розчин потім виливали на кригу, та суміш перемішували протягом 10 хв. Осад відфільтровували та промивали водою, отримуючи 3,5 г сирого продукту. Водну фазу екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили над магнію сульфатом, фільтрували, та розчинник видаляли в вакуумі. Сирий продукт чистили, застосовуючи флеш хроматографію (силікагель, дихлорметан/метанол, 97/3), отримуючи 4,00 г (81 % від теор.) названої сполуки у вигляді твердої речовини.

PX-МС (Спосіб 3): $R_t = 1,62$ хв.; МС (ESIpos): $m/z = 543,1$ $[M+H]^+$

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta = 8,55$ (дд, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,25 (дд, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,76 (д, 2H), 7,69 (дд, 1H), 7,62 (д, 2H), 6,90 (д, 1H), 5,18 (д, 2H), 4,36-4,23 (м, 1H), 4,06-3,97 (м, 1H), 3,85 (дд, 1H).

Приклад 2

3-({3-(4-Хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл} метил)-1-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамід



1,80 г метил 3-({3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл}метил)-1-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилату (Приклад 7А, 3,04 ммоль) розчиняли в 10,0 мл розчину аміаку (7 N в метанолі, 70,0 ммоль).

Отриману в результаті суміш перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Розчинник видаляли в вакуумі, та сирий продукт чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ (Спосіб 5).

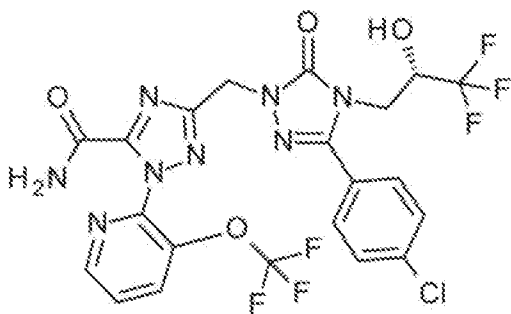
Ліофілізація фракцій, які містять продукт, давала 1,49 г (85 % від теор.) названої сполуки у вигляді твердої речовини.

PX-МС (Спосіб 1): $R_t = 1,20$ хв.; МС (ESIpos): $m/z = 577$ $[M+H]^+$

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta = 8,87$ (д, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,90 (дд, 1H), 7,82-7,68 (м, 2H), 7,63 (д, 2H), 6,90 (с, 1H), 5,22-5,07 (м, 2H), 4,39-4,20 (ш м, 1H), 4,16-3,94 (м, 1H), 3,85 (дд, 1H).

Приклад 3

3-({3-(4-Хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл}метил)-1-[3-(трифторметокси)піридин-2-іл]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамід



51,0 мг метил 3-((3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл} метил)-1-[3-(трифторметокси)піридин-2-іл]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилату (Приклад 8А, 84 мкмоль) розчиняли в 5,0 мл розчину аміаку (7 N в метанолі, 35,0 ммоль).

Отриману в результаті суміш перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Розчинник видаляли в вакуумі, та сирий продукт чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ (Спосіб 5).

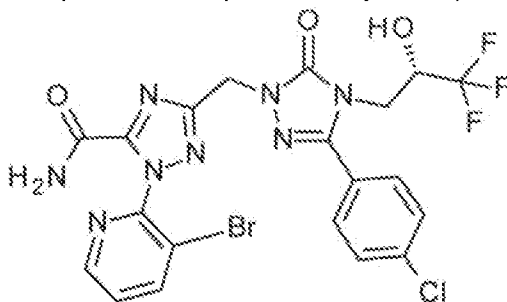
Ліофілізація фракцій, які містять продукт, давала 44,2 мг (89 % від теор.) названої сполуки у вигляді твердої речовини.

PX-МС (Спосіб 3): $R_t = 1,69$ хв.; МС (ESIpos): $m/z = 593,1$ $[M+H]^+$

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta = 8,71-7,53$ (м, 9H), 6,90 (д, 1H), 5,17 (д, 2H), 4,42-4,17 (м, 1H), 4,08-3,73 (м, 2H).

Приклад 4

1-(3-Бромпіридин-2-іл)-3-((3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл} метил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамід



100 мг метил 1-(3-бромпіридин-2-іл)-3-((3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл} метил)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксилату (Приклад 9А, 0,166 ммоль) розчиняли в 10,0 мл розчину аміаку (7 N в метанолі, 70,0 ммоль).

Отриману в результаті суміш перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Розчинник видаляли в вакуумі, та сирий продукт чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ (Спосіб 5).

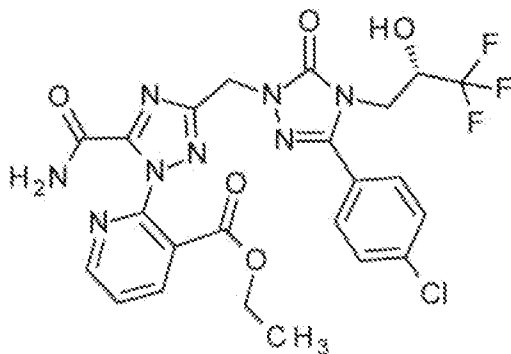
Ліофілізація фракцій, які містять продукт, давала 83,1 мг (85 % від теор.) названої сполуки у вигляді твердої речовини.

PX-МС (Спосіб 2): $R_t = 0,91$ хв.; МС (ESIpos): $m/z = 587,0$ $[M+H]^+$

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta = 8,57$ (дд, 1H), 8,36 (дд, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,80-7,73 (м, 2H), 7,62 (д, 2H), 7,60-7,56 (м, 1H), 6,92 (д, 1H), 5,17 (д, 2H), 4,41-4,19 (м, 1H), 4,11-3,95 (м, 1H), 3,85 (дд, 1H).

Приклад 5

Етил 2-[5-карбамоїл-3-((3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл} метил)-1H-1,2,4-триазол-1-іл]нікотинат



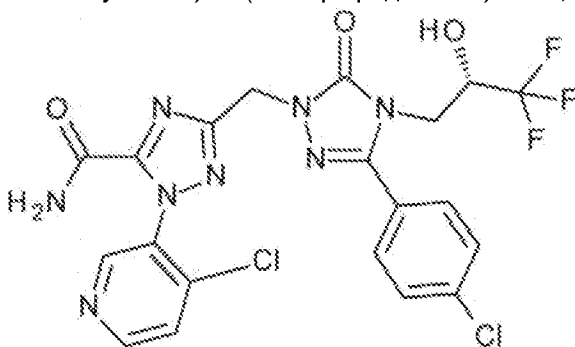
50,0 мг приклада 10A (84 мкмоль) розчиняли в 1,25 мл розчину аміаку (7 N в метанолі, 0,175 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Розчинник видаляли в вакуумі, та сирий продукт чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ (Спосіб 5). Ліофілізація фракцій, які містять продукт, давала 27,8 мг (57 % від теор.) названої сполуки у вигляді твердої речовини.

PX-МС (Спосіб 1): $R_t = 1,16$ хв.; МС (ESIpos): $m/z = 581,0$ $[M+H]^+$

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta = 8,76$ (дд, 1H), 8,46 (дд, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,83-7,77 (м, 1H), 7,77-7,70 (м, 2H), 7,68-7,57 (м, 2H), 6,90 (д, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,35-4,23 (м, 1H), 4,06-3,97 (м, 3H), 3,85 (дд, 1H), 0,97 (т, 3H).

Приклад 6

3-({3-(4-Хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл} метил)-1-(4-хлорпіридин-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамід



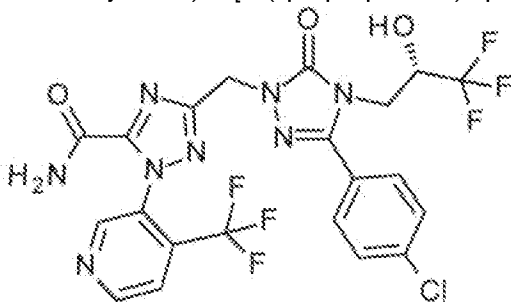
100 мг приклада ПА (0,179 ммоль) розчиняли в 1,0 мл розчину аміаку (7 N в метанолі, 7,09 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували протягом 16 год. при кімнатній температурі. Розчинник видаляли в вакуумі, та сирий продукт чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ (Спосіб 5). Ліофілізація фракцій, які містять продукт, давала 76,7 мг (79 % від теор.) названої сполуки у вигляді твердої речовини.

PX-МС (Спосіб 3): $R_t = 1,55$ хв.; МС (ESIpos): $m/z = 543,1$ $[M+H]^+$

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta = 8,91$ -7,52 (м, 9H), 6,90 (д, 1H), 5,17 (д, 2H), 4,40-4,18 (м, 1H), 4,07-3,72 (м, 2H).

Приклад 7

3-({3-(4-Хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл}метил)-1-[4-(трифторметил)піридин-3-іл]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамід



78,5 мг приклада 12A (0,133ммоль) розчиняли в 8,0 мл розчину аміаку (7 N в метанолі, 1,14 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Розчинник видаляли в вакуумі, та сирий продукт чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ

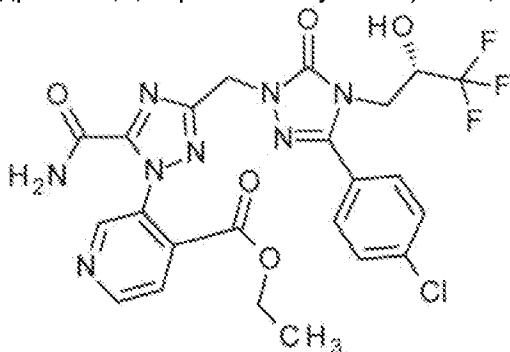
(Спосіб 5). Ліофілізація фракцій, які містять продукт, давала 49,7 мг (77 % від теор.) названої сполуки у вигляді твердої речовини.

PX-МС (Спосіб 2): $R_f = 0,93$ хв.; МС (ESIpos): $m/z=577,1$ $[M+H]^+$

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=9,03$ (д, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,00 (д, 2H), 7,86-7,70 (м, 2H), 7,69-7,58 (м, 2H), 6,90 (д, 1H), 5,17 (д, 2H), 4,39-4,20 (ш м, 1H), 4,06-3,94 (м, 1H), 3,86 (дд, 1H).

Приклад 8

Етил 3-[5-карбамоїл-3-({3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл} метил)-1H-1,2,4-триазол-1-іл]ізонікотинат

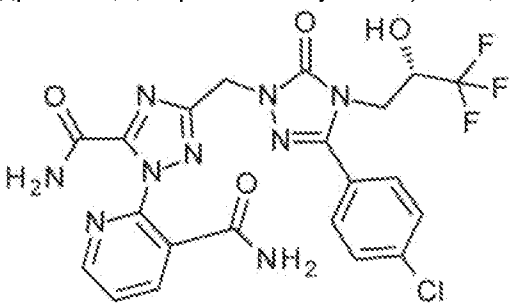


100 мг приклада 13A (151 мкмоль) розчиняли в 1,0 мл NH_3 в EtOH (2,00 ммоль, 2 N). Отриману в результаті суміш перемішували протягом 16 год. при кімнатній температурі, та додавали інший 1,0 мл розчину аміаку (7 N в метанолі, 2,00 ммоль), та перемішування продовжували протягом 16 год. при кімнатній температурі. Розчинник видаляли в вакуумі, та сирий продукт чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ (Спосіб 5). Ліофілізація фракцій, які містять продукт, давала 46,0 мг (49 % від теор.) названої сполуки у вигляді твердої речовини.

PX-МС (Спосіб 3): $R_f = 1,63$ хв.; МС (ESIpos): $m/z=581,1$ $[M+H]^+$

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=8,89$ (д, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,78-7,72 (м, 2H), 7,69-7,58 (м, 2H), 6,89 (д, 1H), 5,14 (д, 2H), 4,40-4,24 (м, 1H), 4,10-3,96 (м, 3H), 3,86 (дд, 1H), 0,95 (т, 3H). Приклад 9

2-[5-карбамоїл-3-({3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл} метил)-1H-1,2,4-триазол-1-іл]нікотинамід



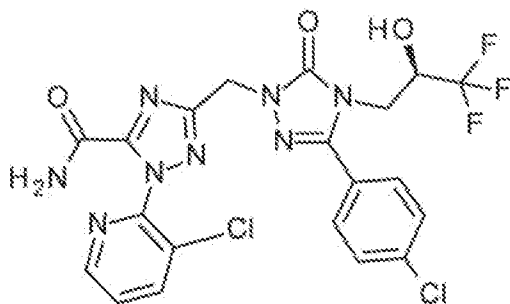
80 мг приклада 10A (134 мкмоль) розчиняли в 10 мл розчину аміаку (7 N в метанолі, 70,0 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували протягом 10 хв. при 70 °C, розчинник видаляли в вакуумі, та залишок розчиняли в 10 мл розчину аміаку (7 N в метанолі, 70,0 ммоль), перемішували протягом 3 год. при 120 °C під дією мікрохвильового випромінювання. Розчинник видаляли в вакуумі, та сирий продукт чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ (Спосіб 5). Ліофілізація фракцій, які містять продукт, давала 22,0 мг (28 % від теор.) названої сполуки у вигляді твердої речовини.

PX-МС (Спосіб 3): $R_f = 1,31$ хв.; МС (ESIpos): $m/z=552,1$ $[M+H]^+$

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=8,61$ (дд, 1H), 8,24-8,14 (м, 2H), 7,90-7,83 (м, 1H), 7,86 (br d, 1H), 7,79-7,74 (м, 2H), 7,69 (дд, 1H), 7,65-7,60 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 6,92 (д, 1H), 5,10 (д, 2H), 4,39-4,21 (ш м, 1H), 4,06-3,93 (м, 1H), 3,84 (дд, 1H).

Приклад 10

3-({3-(4-Хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл} метил)-1-(3-хлорпіридин-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамід



110 мг приклада 14A (0,197 ммоль) розчиняли в 1,0 мл розчину аміаку (7 N в метанолі, 7,09 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі.

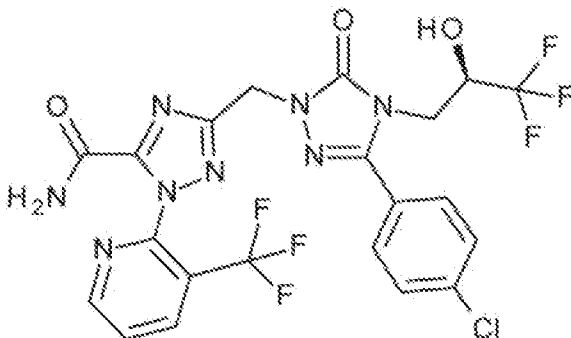
Розчинник видаляли в вакуумі, та сирий продукт чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ (Спосіб 5). Ліофілізація фракцій, які містять продукт, давала 92,0 мг (86 % від теор.) названої сполуки у вигляді твердої речовини.

PX-МС (Спосіб 3): $R_t = 1,60$ хв.; МС (ESIpos): $m/z = 543,1$ $[M+H]^+$

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta = 8,69$ -7,48 (м, 9H), 6,90 (д, 1H), 5,18 (д, 2H), 4,47-4,16 (м, 1H), 4,08-3,71 (м, 2H).

Приклад 11

3-((3-(4-Хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил)-1-[3-(триформетил)піридин-2-іл]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамід



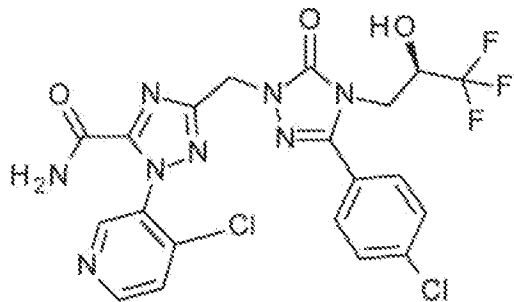
160 мг приклада 15A (270 мкмоль) розчиняли в 5,0 мл розчину аміаку (7 N в метанолі, 2,00 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували протягом 1,5 год. при кімнатній температурі. Розчинник видаляли в вакуумі, та сирий продукт чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ (Спосіб 5). Ліофілізація фракцій, які містять продукт, давала 162,1 мг (quant.) названої сполуки у вигляді твердої речовини.

PX-МС (Спосіб 4): $R_t = 2,73$ хв.; МС (ESIpos): $m/z = 577,3$ $[M+H]^+$

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta = 8,90$ -8,81 (м, 1H), 8,51 (дд, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,90 (дд, 1H), 7,80-7,70 (м, 2H), 7,66-7,59 (м, 2H), 6,90 (д, 1H), 5,25-5,12 (м, 2H), 4,40-4,20 (ш м, 1H), 4,03-3,96 (м, 1H), 3,85(дд, 1H).

Приклад 12

3-((3-(4-Хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл) метил) -1-(4-хлорпіридин-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамід



118 мг приклада 16A (211 мкмоль) розчиняли в 5,0 мл розчину аміаку (7 N в метанолі, 35,0 ммоль).

Отриману в результаті суміш перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Розчинник видаляли в вакуумі, та сирий продукт чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ (Спосіб 5).

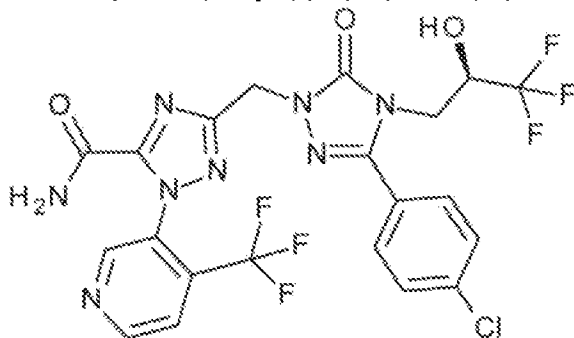
Ліофілізація фракцій, які містять продукт, давала 111 мг (97 % від теор.) названої сполуки у вигляді твердої речовини.

РХ-МС (Спосіб 3): $R_t = 1,53$ хв.; МС (ESIpos): $m/z=543,1$ $[M+H]^+$

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=8,78$ (с, 1H), 8,69 (д, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,79-7,73 (м, 2H), 7,66-7,58 (м, 2H), 6,90 (д, 1H), 5,17 (д, 2H), 4,39-4,20 (ш м, 1H), 4,07-3,95 (м, 1H), 3,85 (дд, 1H).

Приклад 13

3-({3-(4-Хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл} метил) -1-[4-(трифторметил)піридин-3-іл]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамід



118 мг приклада 17A (199 мкмоль) розчиняли в 5,0 мл розчину аміаку (7 N в метанолі, 2,00 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували протягом 20 хв. при кімнатній температурі. Розчинник видаляли в вакуумі, та сирий продукт чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ (Спосіб 5).

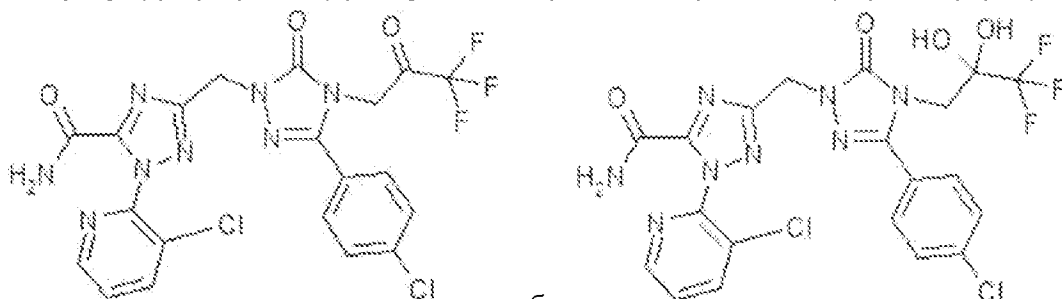
Ліофілізація фракцій, які містять продукт, давала 99,5 мг (87 % від теор.) названої сполуки у вигляді твердої речовини.

РХ-МС (Спосіб 3): $R_t = 1,63$ хв.; МС (ESIpos): $m/z=577,1$ $[M+H]^+$

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=9,03$ (д, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,00 (д, 2H), 7,77-7,70 (м, 2H), 7,68-7,59 (м, 2H), 6,89 (д, 1H), 5,28-5,05 (м, 2H), 4,39-4,20 (ш м, 1H), 4,05-3,96 (м, 1H), 3,85 (дд, 1H).

Приклад 14

3-({3-(4-Хлорфеніл)-5-оксо-4-(3,3,3-трифтор-2-оксопропіл)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл} метил)-1-(3-хлорпіридин-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамід (кетонна форма) або 3-({3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-(3,3,3-трифтор-2,2-дигідроксипропіл)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл} метил)-1-[2-(трифторметил)феніл]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамід (гідратна форма)



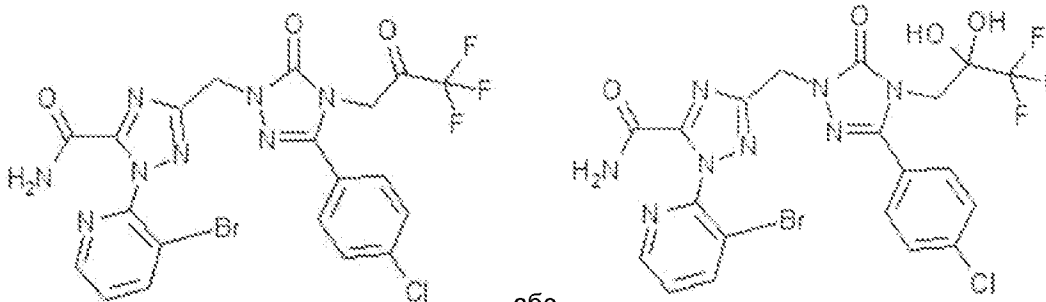
Розчин 250 мг приклада 1 (460 мкмоль) в 5,0 мл дихлорметана охолоджували до 0 °C та додавали 780 мг (1,84 ммоль) періодинана Десса-Мартіна та 9,0 мкл (506 ммоль) води. Отриману в результаті суміш перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали 5 мл насиченого водного розчину натрію тіосульфату та 5 мл насиченого водного розчину натрію бікарбонату, та отриману в результаті суміш перемішували протягом 10 хв. Фази розділяли, та водний шар екстрагували етилацетатом (10 мл, повторювали три рази), об'єднані органічні фази сушили над магнію сульфатом та випаровували. Сирий продукт чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ (Спосіб 5). Ліофілізація фракцій, які містять продукт, давала 230 мг (87 % від теор.) названої сполуки у вигляді твердої речовини.

РХ-МС (Спосіб 3): $R_t = 1,57$ хв.; МС (ESIpos): $m/z=541,0$ $[M+H]^+$ (кетонна форма).

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta=8,54$ (дд, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,25 (дд, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,76-7,63 (м, 3H), 7,62-7,53 (м, 2H), 7,44 (с, 2H), 5,19 (с, 2H), 4,05 (с, 2H) (гідратна форма).

Приклад 15

1-(3-Бромпіридин-2-іл)-3-[[3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-(3,3,3-трифтор-2-оксопропіл)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл]метил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамід (кетонна форма) або 1-(3-Бромпіридин-2-іл)-3-[[3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-(3,3,3-трифтор-2,2-дигідроксипропіл)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл]метил]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамід (гідратна форма)



5

або

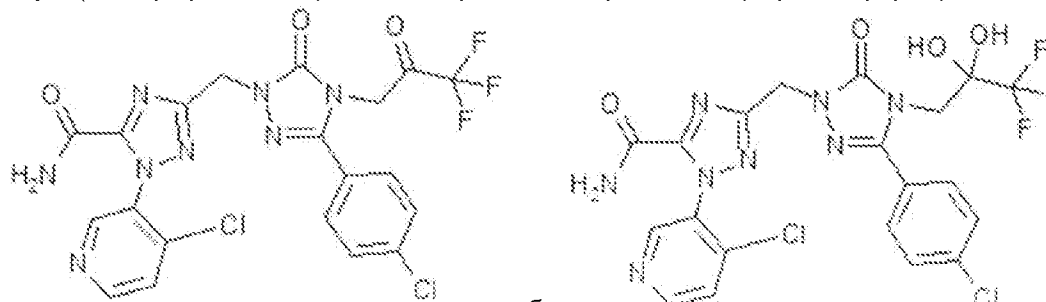
Розчин 68,0 мг приклада 4 (116 мкмоль) в 1,3 мл дихлорметані охолоджували до 0 °C та додавали 196 мг (463 мкмоль) періодинана Десса-Мартіна та 2,3 мкл (127 мкмоль) води. Отриману в результаті суміш нагрівали до кімнатної температури та потім перемішували протягом 1 год. До реакційної суміші додавали 1,3 мл насиченого водного розчину натрію тіосульфату та 1,3 мл насиченого водного розчину натрію бікарбонату, та суміш перемішували протягом 10 хв. Фази розділяли, та водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 10 мл), об'єднані органічні фази потім сушили над магнію сульфатом та випаровували. Сирий продукт чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ (Спосіб 5). Ліофілізація фракцій, які містять продукт, давала 30,1 мг (42 % від теор.) названої сполуки у вигляді твердої речовини

PX-МС (Спосіб 3): $R_t = 1,58$ хв.; МС (ESIpos): $m/z = 585,0$ $[M+H]^+$ (кетонна форма).

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta = 8,57$ (дд, 1H), 8,40-8,34 (м, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,58 (д, 3H), 7,44 (с, 2H), 5,20-5,16 (м, 2H), 4,05 (с, 2H) (гідратна форма).

Приклад 16

3-[[3-(4-Хлорфеніл)-5-оксо-4-(3,3,3-трифтор-2-оксопропіл)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл]метил]-1-(4-хлорпіридин-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамід (кетонна форма) або 3-[[3-(4-Хлорфеніл)-5-оксо-4-(3,3,3-трифтор-2,2-дигідроксипропіл)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл]метил]-1-(4-хлорпіридин-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамід (гідратна форма)



або

Розчин 120 мг приклада 6 (221 мкмоль) та 4,3 мкл (243 мкмоль) води в 2,4 мл дихлорметану охолоджували до 0 °C та потім додавали 140,5 мг (331 мкмоль) періодинана Десса-Мартіна. Отриману в результаті суміш нагрівали до кімнатної температури та потім перемішували протягом 2 год. До суспензії додавали 5 мл ТГФ, та перемішування продовжували протягом 72 год. при 4 °C з наступними додатковими 3 год. при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали 2 мл насиченого водного розчину натрію тіосульфату та 2 мл насиченого водного розчину натрію бікарбонату, та суміш потім перемішували протягом 10 хв. Фази розділяли, та водний шар екстрагували дихлорметаном (10 мл, повторювали чотири рази), об'єднані органічні фази промивали водою та насиченим водним розчином натрію хлориду, сушили над магнію сульфатом та випаровували. Сирий продукт чистили, застосовуючи флеш хроматографію (силікагель, циклогексан/етил ацетат 1:1 - Δ етилацетат). Випаровування фракцій, які містять продукт, давало 8,0 мг (7 % від теор.) названої сполуки у вигляді твердої речовини

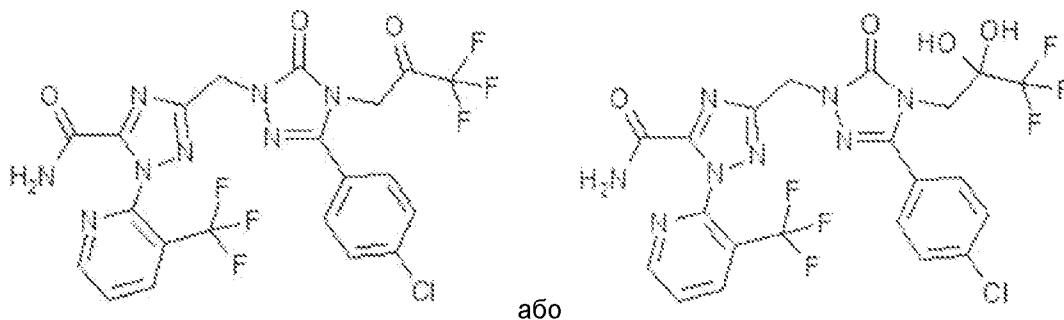
PX-МС (Спосіб 4): $R_t = 2,43$ хв.; МС (ESIpos): $m/z = 541,2$ $[M+H]^+$ (кетонна форма).

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): $\delta = 8,78$ (с, 1H), 8,69 (д, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,71 (д, 2H), 7,58 (д, 2H), 7,43 (с, 2H), 5,19 (с, 2H), 4,06 (с, 2H) (гідратна форма).

Приклад 17

3-[[3-(4-Хлорфеніл)-5-оксо-4-(3,3,3-трифтор-2-оксопропіл)-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл]метил]-1-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамід (кетонна форма) або

3-[[3-(4-Хлорфеніл)-5-оксо-4-(3,3,3-трифтор-2,2-дигідроксипропіл)-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-1-іл]метил]-1-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-1,2,4-триазол-5-карбоксамід (гідратна форма)



або

Розчин 100 мг приклада 2 (173 мкмоль) в 1,9 мл дихлорметану охолоджували до 0 °С та потім додавали 294 мг (693 мкмоль) періодинана Десса-Мартіна та 3,5 мкл (191 мкмоль) води. Отриману в результаті суміш нагрівали до кімнатної температури та потім перемішували протягом 1 год. До реакційної суміші додавали 2 мл насиченого водного розчину натрію тіосульфату та 2 мл насиченого водного розчину натрію бікарбонату, та отриману в результаті суміш потім перемішували протягом 10 хв. Водний шар екстрагували дихлорметаном (10 мл, повторювали чотири рази), об'єднані органічні фази промивали водою та насиченим водним розчином натрію хлорид, сушили над магнію сульфатом та випаровували. Сирий продукт чистили, застосовуючи препаративну ВЕРХ (Спосіб 5). Ліофілізація фракцій, які містять продукт, давала 18,4 мг (19 % від теор.) названої сполуки у вигляді твердої речовини

PX-MC (Спосіб 3): $R_t = 1,64$ хв.; MC (ESIpos): $m/z = 575,0$ $[M+H]^+$ (кетонна форма).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 400 МГц): $\delta = 8,88-8,85$ (м, 1H), 8,51 (дд, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,90 (дц, 1H), 7,73-7,67 (м, 2H), 7,58 (д, 2H), 7,43 (с, 2H), 5,18 (с, 2H), 4,05 (с, 2H) (гідратна форма).

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ РОЗДІЛ - БІОЛОГІЧНІ АНАЛІЗИ

Скорочення та акроніми:

Асс. No.	номер доступу
AVP	аргінін-вазопресин
$B_{\max}$	максимальна здатність зв'язування ліганда
BSA	бичачий сироватковий альбумін
цАМФ	циклічний аденозинмонофосфат
Cat. No.	каталожний номер
кДНК	комплементарна дезоксирибонуклеїнова кислота
CHO	яєчник китайського хом'ячка
CRE	елемент відповіді цАМФ
Ct	пороговий цикл
DMEM/F12	середовище Ігла, модифіковане за способом Дульбекко / середовище Хема F12 (1:1)
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ДМСО	диметилсульфоксид
DTT	дитіотреїтол
EC_{50}	половина максимальної ефективної концентрації
ЕДТО	етилендіамін-тетраоцтова кислота
FAM	карбоксифторесцеїн сукцинімідоловий складний ефір
f.c.	кінцева концентрація
FCS	ембріональна теляча сироватка
HEPES	4-(2-гідроксietил)піперазин-1-етансульфонова кислота
IC_{50}	половина максимальної інгібіторної концентрація
K_d	константа дисоціації
K_i	константа дисоціації інгібітора
ІРНК	інформаційна рибонуклеїнова кислота
PBS	фосфатний буферний сольовий розчин
ПЕГ	поліетиленгліколь
p.o.	per os, перорально
РНК	рибонуклеїнова кислота
РЧ-ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі
SPA	сцинтиляційний аналіз сближення

TAMRA
TRIS; Tris

карбокситетраметилпролам ін
2-аміно-2-гідроксиметилпропан-1,3-діол

Приклади були досліджені у відібраних біологічних аналізах один або декілька разів. Коли дослідження проводяться більше ніж один раз, дані повідомляються як середні значення, або як медіанні значення, в яких

- 5 - середнє значення, також називається середнім арифметичним значенням, представляє собою суму отриманих значень, поділену на кількість разів проведених досліджень, та
- медіанне значення представляє собою середнє число з групи значень, коли розташовуються в порядку зростання або зменшення. Якщо кількість значень в наборі даних непарна, медіана представляє собою серединне значення. Якщо кількість значень в наборі
- 10 даних парна, медіана представляє собою середнє арифметичне двох серединних значень.

Приклади були синтезовані один або декілька разів. Якщо синтезовано більше ніж один раз, дані з біологічних аналізів представляють середні значення або медіанні значення, розраховані з використанням наборів даних, отриманих з дослідження однієї або декількох серій синтезу.

- 15 Демонстрація активності сполук за представленим винаходом може бути виконана з використанням аналізів *in vitro*, *ex vivo*, та *in vivo*, які є добре відомими в даній галузі з рівня техніки. Наприклад, для того, щоб продемонструвати активність сполук за представленим винаходом, можуть використовуватися наступні аналізи.

- 20 В-1. Клітинний *in vitro* аналіз для визначення активності вазопресинового рецептора. Виявлення агоністів та антагоністів вазопресинових рецепторів V1a та V2 від людини, щурів та собак, а також кількісна оцінка активності сполук за винаходом здійснюється за допомогою рекомбінантних клітинних ліній. Дані клітинні лінії спочатку отримують від епітеліальної клітини яєчника хом'яка (яєчник китайського хом'ячка, CHO K1, ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, USA). Досліджувані клітинні лінії конститутивно експресують рецептори V1a або V2 людини, щура або собаки. У випадку G_{aq} -сполучених V1a рецепторів, клітини також
- 25 стабільно трансфікуються з модифікованою формою чутливих до кальцію фотопротейнів аквеорину (Via людини та щура) або обеліну (Via собаки), які після відновлення з кофакторним коелентеразином, випромінює світло, коли відбувається збільшення концентрації вільного кальцію [Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T, Nature 358, 325-327 (1992); Illarionov BA, Bondar VS, Illarionova VA, Vysotski ES, Gene 153 (2), 273-274 (1995)]. Отримані в результаті вазопресинові рецепторні клітини реагують на стимуляцію рекомбінантно експресованих рецепторів V1a шляхом внутрішньоклітинного вивільнення іонів кальцію, які можуть бути кількісно визначені за отриманою фотопротейновою люмінесценцією. Gs-сполучені V2 рецептори стабільно трансфікуються в клітинних лініях, які експресують ген люциферази світлячка під контролем CRE-реактивного промотора. Активація рецепторів V2 індукує
- 30 активацію CRE-реактивного промотора через збільшення цАМФ, тим самим викликаючи експресію люциферази світлячка. Світло, яке випромінюється фотопротейнами клітинних ліній V1a, а також світло, яке випромінюється люциферазою світлячка клітинних ліній V2 відповідає активації або інгібування відповідного вазопресинового рецептора. Біолюмінесценція клітинних ліній виявляється, використовуючи прийнятний люмінометр [Milligan G, Marshall F, Rees S, Trends in Pharmacological Sciences 17, 235-237 (1996)].
- 40

Процедура дослідження:

Клітинні лінії вазопресинового рецептора V1a:

- 45 Напередодні аналізу, клітини висівали в планшети в культуральному середовищі (DMEM/F12, 2 % FCS, 2 мМ глутаміну, 10 мМ HEPES, 5 мкг/мл коелентеразину) в 384-лункових планшетах для мікротитрування та зберігали в клітинному інкубаторі (96 % вологість, 5 % об./об. ССЬ, 37 °C). В день аналізу, досліджувані сполуки в різних концентраціях додавали протягом 10 хвилин в лунки планшета для мікротитрування перед тим, як додають агоніст $[Arg^8]$ -еа3опресННа в EC_{50} концентрації. Отриманий в результаті сигнал світла вимірюють безпосередньо в люмінометрі.

- 50 Клітинні лінії вазопресинового рецептора V2:

- Напередодні аналізу, клітини висівали в планшети в культуральному середовищі (DMEM/F12, 2 % FCS, 2 мМ глутаміну, 10 мМ HEPES) в 384-лункових планшетах для мікротитрування та зберігали в клітинному інкубаторі (96 % вологість, 5 % об./об. CO_2 , 37 °C). В день аналізу, досліджувані сполуки в різних концентраціях та агоніст $[Arg^8]$ -вазопресина в EC_{50} концентрації додають разом в лунки, та планшети інкубують протягом 3 годин в клітинному інкубаторі. Після додавання реагента клітинного лізису Triton" та субстрату люциферину, люмінесценцію люциферази світлячка вимірюють в люмінометрі.
- 55

Таблиця 1А нижче наводить конкретні значення IC₅₀ для сполук за винаходом (включаючи рацемічні суміші, а також відокремлені енантіомери), які отримували з клітинних ліній, трансфікованих з рецептором V1a або V2 людини:

Таблиця 1А

Приклад №	IC ₅₀ hV1a [мкМ]	IC ₅₀ hV2 [мкМ]	Співвідношення IC ₅₀ hV2/hV1a
1	0,00102	0,03900	38,2
2	0,00120	0,16966	141,0
3	0,01600	0,87500	54,7
4	0,00123	0,08933	72,6
5	0,01450	1,24500	85,9
6	0,00057	0,02500	43,9
7	0,00250	0,29333	117,3
8	0,02550	0,89250	35,0
9	0,07500	2,25000	30,0
10	0,00680	0,79000	116,2
11	0,00310	0,61000	196,8
12	0,00345	0,86000	249,3
13	0,00160	0,69000	431,3
14	0,00520	0,10375	20,0
15	0,01350	0,63667	47,2
16	0,00140	0,07500	53,6
17	0,00530	0,35000	66,0

5

Дані IC₅₀, наведені в Таблиці 1 А, демонструють, що сполуки за представленим винаходом діють як селективні та ефективні антагоністи вазопресинового рецептора V1a.

3 метою порівняння, вибрані похідні фенілтриазолу, які вважаються репрезентативними з найближчого рівня техніки (дивіться Міжнародну заявку на патент WO 2011/104322-A1 та приклади сполук, описані в ній) також були досліджені в клітинних аналізах V1a та V2, описаних вище. Значення IC₅₀ для даних сполук, отриманих клітинних ліній, трансфікованих з рецептором V1a або V2 людини, наводяться в Таблиці 1В нижче:

Таблиця 1В

Приклад № WO 2011/104322	IC ₅₀ hV1a [мкМ]	IC ₅₀ hV2 [мкМ]	співвідношення IC ₅₀ hV2/hV1a
54	0,0114	0,0402	3,51
63	0,0068	0,0042	0,622
64	0,0329	0,0345	1,049
66	1,8265	0,0950	0,052
67	2,4650	1,1400	0,462
68	0,0071	0,0096	1,353
69	1,3160	0,0699	0,053
101	0,0678	0,0342	0,503
105	0,3238	0,0551	0,170
135	0,2500	0,0098	0,04
143	0,4590	0,9090	1,98
144	0,2800	0,2410	0,86
148	2,2200	0,0707	0,03

3 метою порівняння, додаткові вибрані похідні фенілтриазолу, які вважаються репрезентативними з найближчого рівня техніки (дивіться Міжнародну заявку на патент WO 2016/071212-A1 та приклади сполук, описані в ній) також були досліджені в клітинних аналізах V1a та V2, описаних вище. Значення IC₅₀ для даних сполук, отриманих клітинних ліній, трансфікованих з рецептором V1a або V2 людини, наводяться в Таблиці 1С нижче:

20

Таблиця 1С

Приклад № WO 2016/071212	IC ₅₀ hV1a [мкМ]	IC ₅₀ hV2 [мкМ]	співвідношення IC ₅₀ hV2/hV1a
4	0,0012	0,0086	6,94
8	0,0012	0,0107	8,78
73	0,0011	0,0070	6,48
74	0,0022	0,0247	11,44
82	0,0006	0,0022	3,43
83	0,0010	0,0067	6,48

В-2. Аналіз радіоактивного зв'язування

Значення IC₅₀ та K_i можуть бути визначені в аналізах радіоактивного зв'язування, використовуючи мембранні фракції рекомбінантну людську ембріональну ниркову клітинну лінію 293 (HEK293) або CHO-K1 клітинні лінії, які експресують відповідні вазопресинові рецептори V1a та V2 людини.

Рекомбінантні вазопресинові рецептори V1a людини, які експресуються в клітинах HEK293, використовуються в 50 мМ Tris-HCl буфері, pH 7,4, 5 мМ MgCl₂, 0,1 % BSA, використовуючи стандартні методики. Аліквоти отриманих мембран інкубують з досліджуваними сполуками в різних концентраціях в двох повторах та 0,03 нМ [¹²⁵I] Фенілацетил-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Tyr-NH₂ протягом 120 хвилин при 25 °С. Неспецифічне зв'язування оцінюють в присутності 1 мкМ [Arg⁸]Вазопресина. Рецептори фільтрують та промивають, фільтри потім підраховують для визначення специфічно зв'язаного [¹²⁵I]Фенілацетил-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Tyr-NH₂.

CHO-K1 клітини, стабільно трансфіковані з плазмідною, яка кодує вазопресиновий рецептор V2 людини, використовуються для отримання мембран в 50 мМ Tris-HCl буфера, pH 7,4, 10 мМ MgCl₂, 0,1 % BSA, використовуючи стандартні методики. Аліквоти отриманої мембрани інкубують з досліджуваними сполуками в різних концентраціях в двох повторах та 4 нМ [³H](Arg⁸)-Вазопресину протягом 120 хвилин при 25 °С. Неспецифічне зв'язування оцінюють в присутності 1 мМ (Arg⁸)-вазопресина. Мембрани фільтрують та промивають 3 рази, та фільтри підраховують для визначення специфічно зв'язаного [³H](Arg⁸)-Вазопресина.

Значення IC₅₀ визначають, застосовуючи нелінійний регресивний аналіз методом найменших квадратів, використовуючи MathlQTM (ID Business Solutions Ltd., UK). Константу інгібування K_i розраховують, використовуючи рівняння Ченга-Пруссоффа (Cheng, Y., Prusoff, W.H., Biochem. Pharmacol. 22:3099-3108, 1973).

6-3. Клітинний *in vitro* аналіз для виявлення дії антагоністів вазопресинового рецептора V1a на регуляцію про-фіброзних генів

Клітинна лінія H9C2 (Американська колекція типових культур (American Type Culture Collection) ATCC No. CRL-1446), яка описується як кардіоміоцитарний тип, виділений з серцевої тканини щурів, ендogenно експресує вазопресиновий рецептор V1a AVPR1A у високій кількості копії, тоді як експресія AVPR2 не може бути виявленою. Аналогічним чином, клітинна лінія NRK49F (ATCC No. CRL1570), виділена з тканини нирок щурів, показує подібну картину високої експресії AVPR1A іРНК та зменшення експресії AVPR2. Для клітинних аналізів, які виявляють інгібування залежного від рецептора регулювання AVPR1A генної експресії з використанням антагоністів рецептора, процедура є наступною:

Клітини H9C2 або клітини NRK49F висівають у 6-лункові планшети для мікротитрування для клітинної культури з щільністю клітин 50 000 клітини/ лунка в 2,0 мл середовища Opti-MEM (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, USA, Cat. No. 11058-021) та витримують в клітинному інкубаторі (96 % вологість, 8 % об./об. CO₂, 37 °С). Через 24 години, в комплекти з трьох лунок (потрійний повтор) додають розчин носія (негативний контроль) та розчин вазопресину ([Arg⁸]-вазопресину ацетат, Sigma, Cat. No. V9879), або досліджувану сполуку (розчинену в носії: вода з 20 % об./об. етанолу) та розчин вазопресину. В клітинній культурі кінцева концентрація вазопресину становить 1 нМ. Розчин досліджуваної сполуки додають до клітинної культури в невеликих об'ємах, таким чином, що не перевищується кінцева концентрація 0,03 % етанолу в клітинному аналізі. Після інкубування протягом 5 годин, культуральний супернатант відсмоктується під вакуумом, прикріплені клітини лізують в 350 мкл RLT буфера (Qiagen, Cat. No. 79216), та РНК виділяють з лізата, використовуючи набір RNeasy (Qiagen, Cat. No. 74104). За цим слідує розщеплення ДНКазою (Invitrogen, Cat. No. 18068-015), синтез кДНК (Promega, ImProm-II Reverse Transcription System, Cat. No. A3 800) та полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною

транскриптазою (зт-ПЛР) (pPCR MasterMix RT-QP2X-03-075, Eurogentec, Seraing, Belgium). Всі процедури проводяться відповідно до робочих протоколів виробників реагентів дослідження. Набір праймерів для зт-ПЛР вибирають на основі послідовностей генів IPHK (NCBI GenBank Entrez Nucleotide Data Base), використовуючи програму Primer3Plus з 6-FAM TAMRA-міченими зондами. зт-ПЛР для визначення відносної експресії IPHK в клітинах різних серій аналізу здійснюють, використовуючи обладнання Applied Biosystems ABI Prism 7700 Sequence Detector в форматі 384-лункового планшета для мікротитрування відповідно до інструкції з експлуатації обладнання. Відносна експресія генів представлена значенням дельта-дельта Ct [Applied Biosystems, User Bulletin No. 2 ABI Prism 7700 SDS, December 11, 1997 (оновлено 10/2001)] з посиланням на рівень експресії рибосомального протеїна L-32 гена (GenBank Acc. No. NM_013226) та порогове Ct значення Ct=35.

В-4. Інгібування індукованої вазопресином агрегації людських тромбоцитів Людські тромбоцити ендогенно експресують рецептор α IIb β 3. Виявлено, що відносно високі концентрації вазопресину (прибл. 50-100 нМ) стимулюють агрегацію тромбоцитів *ex vivo*. Таким чином, тромбоцити, збагачені з крові людини, можуть служити як α IIb β 3, який експресує тканину для фармакологічних досліджень з відповідними високими концентраціями антагоністів вазопресину.

Кров людини збирають в 10 мМ розчин тринатрію цитрату шляхом венозної пункції у здорових добровольців, які не курять (n=4-8), які не вживали лікарські засоби протягом щонайменше 1 тижня. Багату на тромбоцити плазму (PRP) отримують шляхом центрифугування зразка крові при 140 g протягом 20 хв. при 4 °C. Отриману в результаті пелету додатково центрифугують (15 000 об./хв., 2 хв.), щоб отримати збіднену на тромбоцити плазму (PPP). Агрегацію тромбоцитів вимірюють турбидиметрично, використовуючи агрегометр (APACT 4). Після проходження реакції спостерігаються зміни в світлопропусканні у 178 мкл PRP аліквоти, при постійному перемішуванні при 37 °C, в порівнянні з контролем PPP. Різні концентрації антагоністів вазопресину (в 2 мкл) додають до PRP 5 хв. перед додаванням 20 мкл Arg-вазопресину (кінцева концентрація 100 нМ). Інгібуючі ефекти сполук визначають шляхом вимірювання висоти агрегаційної хвилі від нижньої частини зміни форми в порівнянні з контрольною відповіддю. Значення IC50 розраховують за кривою інгібування доза-відповідь застосовуючи програму ітераційної нелінійної регресії.

В-5. Вплив на скорочення виділених судинних кілець щура Виділена аорта

Досліджувані сполуки можуть бути досліджені на виділених аортальних кільцях від самців щирів Wistar, які ендогенно експресують рецептор α IIb β 3. Самців щирів Wistar піддавали евтаназії, використовуючи діоксид вуглецю. Аорту видаляють та поміщають в крижано-холодний буфер Кребса-Хенселейта наступного складу (в ммоль/л): NaCl 112, KCl 5,9, CaCl₂ 2,0, MgCl₂ 1,2, NaH₂PO₄ 1,2, NaHCO₃ 25, глюкози 11,5. Аорту нарізають на 3-мм кільця та переносять в 20 мл інкубатори органів, які містять розчин Кребса-Хенселейта, урівноважений 95 % O₂, 5 % CO₂ при 37 °C. Для запису ізометричного натягу кільця встановлюються між двома гачками. Тиск спокую регулюють до 3 г. Після періоду врівноваження, кожний експеримент починається шляхом піддавання дії препарату розчину Кребса-Хенселейта K⁺ (50 мМ). Аортальні кільця попередньо скорочують, використовуючи 1 ммоль/л Arg-вазопресину. Після того, як встановлюється стабільне скорочення, будується крива кумулятивної відповіді-дози досліджуваної сполуки. Стабілізоване скорочення, індуковане Arg-вазопресином, визначається як 100 % напруга. Релаксація виражається як відсоткова напруга. Виділені A. renalis

Самців щирів Wistar (200-250 г) піддають евтаназії, використовуючи діоксид вуглецю. A. renalis видаляють та поміщають в крижано-холодний буфер Кребса-Хенселейта наступного складу (в ммоль/л): NaCl 112, KCl 5,9, CaCl₂ 2,0, MgCl₂ 1,2, NaH₂PO₄ 1,2, NaHCO₃ 25, глюкоза 11,5. Для вимірювання ізометричного натягу кільцеві сегменти довжиною 2 мм, встановлюють в невеликій судинній камері міографа (Danish Myo Technology A/S, Denmark), використовуючи два вольфрамові дроти, прикріплені до фіксаційних зажимів. Один фіксаційний зажим приєднується до мікрометра, що дозволяє контролювати судинний об'єм. Інший фіксаційний зажим приєднується до динамометричного датчика для вимірювання розвитку напруженості. Весь препарат зберігається в камері з фізіологічним сольовим розчином при 37° C, який барботується киснем. Після 30-хвилинного періоду врівноважування, судини розтягуються до оптимального діаметра просвіту для розвитку активного натягу, який визначається на основі співвідношення внутрішньої окружності - напруга стінки. Внутрішня окружність встановлюється на 90 % від тієї, яку судини матимуть, якщо вони будуть піддані пасивній напрузі, еквівалентній до тієї, яка отримується за рахунок трансмурального тиску 100 мм рт. ст.

Після цього судини три рази промивають буфером Кребса-Хенселейта та залишають урівноважуватись протягом 30 хв. Скорочуваність потім досліджують двократним піддаванням

дії розчину з високим вмістом K^+ (50 ммоль/л KCl). Після промивання буфером Кребса-Хенселейта судини потім попередньо скорочують, використовуючи 1 ммоль/л Arg-вазопресину. Після того, як встановлюється стабільне скорочення, будується крива кумулятивної відповіді-дози досліджуваної сполуки. Стабілізоване скорочення, індуковане Arg-вазопресином, визначається як 100 % напруга. Релаксація виражається як відсоткова напруга.

В-6. In vivo аналіз для виявлення серцево-судинних ефектів: вимірювання кров'яного тиску у анестезованих щурів (вазопресин 'провокаційна' модель)

Самці щурів лінії Спраг-Доулі (з масою тіла 250-350 г) використовуються під дією ін'єкційної анестезії кетаміном / ксілазином / пентобарбіталом. Поліетиленові трубки (PE-50, Intramedic®), попередньо наповнені ізотонічним розчином натрію хлориду, який містить гепарин (500 МО/мл), вводять у яремну вену та стегнову вену, та потім з'єднують. Arg-вазопресин (SIGMA) ін'єкційно вводять через один венозний доступ за допомогою шприца; досліджувану речовину вводять через другий венозний доступ. Для визначення систолічного артеріального тиску катетер тиску (Millar SPR-320 2F) приєднується до сонної артерії. Артеріальний катетер з'єднується з датчиком тиску, який подає свої сигнали на записуючий комп'ютер, оснащений прийнятним відповідним програмним забезпеченням. В типовому експерименті експериментальній тварині вводять 3-4 послідовні болюсні ін'єкції з інтервалом в 10-15 хв із визначеною кількістю Коли артеріальний тиск знову досягає початкового рівня, досліджувану речовину вводять у вигляді болюсу з подальшою безперервною інфузією в прийнятному розчиннику. Після цього через визначені проміжки часу (10-15 хв) знову вводять таку саму як і на початку кількість Arg-вазопресину. На основі значень артеріального тиску робиться визначення ступіня, з яким досліджувана речовина протидіє гіпертензивному ефекту Arg-вазопресину. Контрольні тварини отримують тільки розчинник замість досліджуваної речовини.

Після внутрішньовенного введення сполуки за винаходом в порівнянні з контролем розчинників призводять до інгібування підвищення артеріального тиску, спричиненого Arg-вазопресином. В-7. In vivo аналіз для виявлення захисних ниркових ефектів: модель гострого ішемічного/реперфузійного пошкодження на гризунах

Лабораторні розведені самці мишей C57B1/6J віком 6-8 тижнів були отримані від Taconic Biosciences, самці щурів віком 6-8 тижнів Sprague Dawley® були отримані від Charles River. Як щури, так і миші утримуються в стандартних лабораторних умовах, 12 годинні цикли світло-темрява з доступом до нормальної їжі та питної води за бажанням. Для моделі ішемічного реперфузійного пошкодження всі 10-12 щурів або мишей використовуються в кожній контрольній та експериментальній групі.

Тварин анестезують безперервним інгаляційним ізофлураном. Права нефректомія проводиться через правий боковий розріз за 7 днів до ішемічних процедур в контралатеральних нирках. Для ниркової ішемії проводять лівий боковий розріз. Ниркові судини піддаються дії за рахунок розрізання розщепленню лівої ниркової ніжки. Не травматичні судинні затискачі використовуються для зупинки кровотоку (артерії та вени) під час 45 хв. (у щурів) або 25 хв. (у мишей) ішемії. Реперфузія встановлюється шляхом видалення затискачів. Стінка черевної порожнини (м'язовий шар та шкіра) закривається 5,0 поліпропіленовими нитками. Temgesic® (бупренорфін, 0,025 мг/кг п.ш.) застосовується як анагетик.

Сечу кожної тварини збирають в метаболічних клітках протягом ночі перед евтаназією через 24 год. після ішемії. Після евтаназії, зразки крові отримують під термінальною анестезією. Після центрифугування зразків крові виділяють сироватка. Як сироватковий креатинін, так і сироваткову сечовину вимірюють з використанням клінічного біохімічного аналізатора (Решта 400). Для оцінки сироваткових та сечових біомаркерів пошкоджень нирок (ліпокалін, пов'язаний з нейтрофільною желатиназою [NGAL], молекула-1 [KIM-1] та остеопонтин ураження нирок) ELISA виконуються відповідно до протоколу виробників. Як сечовивинний креатинін, так і альбумін вимірюються для визначення співвідношення альбумін/креатинін.

Загальну РНК виділяють з нирок. Ліві нирки швидко заморожуються в рідкому азоті при евтаназії. Ниркову тканину потім гомогенізують та отримують РНК. Загальна РНК транскрибується в кДНК. Використовуючи TaqMan ПЛР в реальному часі аналізується експресія ІРНК ниркового NGAL, остеопонтину, KIM-1, нефрину та подоцину в усій нирковій тканині.

Відмінності між групами аналізуються, застосовуючи однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA з корекцією Даннета для численних порівнянь. Статистичне значення визначається як $p < 0,05$. Всі статистичні аналізи виконуються, використовуючи GraphPad Prism 6.

В-8. In vivo аналіз для виявлення серцево-судинних ефектів: гемодинамічні дослідження у анестезованих собак

Самці собак породи бігль (Beagle, Marshall BioResources, USA) масою від 10 до 15 кг піддавали анестезії пентобарбіталом (30 мг/кг в.в., Narcoren®, Merial, Germany) для проведення

хірургічних втручань та гемодинамічних та функціональних кінцевих досліджень. Панкуронію бромід (Rapcuronію Inresa, Inresa, Germany, 2-4 мг/тварина в.в.) служить додатково як м'язовий релаксант. Собак інтубують та вентилують легені сумішшю з кисню/повітря навколишнього середовища (30/70 %), приблизно зі швидкістю 2,5-4 л/хв. Вентиляція проводиться, використовуючи дихальний апарат від GE Healthcare (Avance, Germany), та контролюється, використовуючи аналізатор діоксида вуглецю (-Datex Ohmeda). Анестезія підтримується безперервною інфузією пентобарбіталу (50 мг/кг/хв.); фентаніл застосовують як анагетик (10 мг/кг/год.). В підготовчих втручаннях собакам встановлюють кардіостимулятор. На початку експерименту кардіостимулятор від Biotronik (Logos®, Німеччина) імплантується в підшкірну шкіряну кишеню та контактує з серцем за допомогою електроду для електрокардіостимуляції (Siello S60®, Biotronik, Germany), що проходить через зовнішню яремну вену, з підсвічуванням, у правий шлуночок.

Після цього доступ видаляється, та собака спонтанно пробуджується від анестезії. Через додаткових 7 днів описаний вище кардіостимулятор активується, та серце стимулюється з частотою 220 ударів на хвилину.

Фактичні експерименти з дослідження лікарських засобів проводяться через 28 днів після початку стимуляції кардіостимулятором, використовуючи наступне контрольно-вимірювальне обладнання:

- Введення катетера сечового міхура для послаблення сечового міхура та для вимірювання потоку сечі

- Приєднання електрокардіографа (ЕКГ) призводить до експериментів щодо вимірювання ЕКГ

- Введення направляючого катетера, заповненого розчином натрію хлориду в стегнову артерію. Дана трубка сполучається з сенсором тиску (Braun Melsungen, Melsungen, Germany) для вимірювання системного кров'яного тиску

- Введення катетера Міллара-Тіпа (type 350 PC, Millar Instruments, Houston, USA) через порт, закріплений в сонній артерії, для вимірювання серцевих гемодинамічних показників.

- Введення катетера Свана-Ганца (CCOmbo 7,5F, Edwards, Irvine, USA) через яремну вену в легеневу артерію, для вимірювання серцевого викиду, насичення киснем, легеневих артеріальних тисків та центрального венозного тиску

- Розташування венозного катетера в серцевій вені, для інфузії пентобарбіталом, для рідинного заміщення та для відбору зразків крові (визначення рівнів речовин в плазмі або інших клінічних показників крові)

- Розташування венозного катетера в підшкірну вену, для інфузії фентанілу та для введення речовини

- Інфузія вазопресину (Sigma) зі збільшенням дозування, аж до дози 4 мОд./кг/хв.

Фармакологічні речовини потім досліджуються з даним дозуванням.

За необхідністю основні сигнали підсилюються (ACQ7700, Data Sciences International, USA або Edwards-Vigilance-Monitor, Edwards, Irvine, USA) та потім подаються в систему Ponemah (Data Sciences International, USA) для оцінки. Сигнали постійно записуються впродовж експериментального періоду, та потім обробляються цифровим чином за допомогою зазначеного програмного забезпечення та усереднюються протягом 30 секунд.

В-9. Визначення фармакокінетичних параметрів після внутрішньовенного та перорального введення

Фармакокінетичні параметри сполук відповідно до винаходу визначають у самців мишей C57Bl6, самців щурів Wistar, самок собак породи бігль та самок яванських макак. Внутрішньовенне введення у випадку мишей та щурів здійснюють за допомогою специфічної для даного виду препарату плазма/ДМСО, та у випадку собак та мавп з використанням композиції вода/ПЕГ400/етанол. В усіх видах пероральне введення розчинової речовини здійснюється за допомогою штучного харчування, на основі композиції вода/ПЕГ400/етанол. Забір крові у щурів спрощується введенням силіконового катетера в праву зовнішню яремну вену перед введенням речовини. Операцію здійснюють щонайменше за день до експерименту з ізофлурановою анестезією та введенням анальгетика (атропін/римадил (3/1) 0,1 мл п.ш.). Кров забирається (як правило, щонайменше 10 часових точок) протягом часу, включаючи кінцеві точки часу через від щонайменше 24 до максимум 72 годин після введення речовини. Коли кров забирається, вона передається в гепаринізовані пробірки. Потім отримують плазму крові шляхом центрифугування та необов'язково зберігається при - 20 °C до подальшої обробки.

До зразків сполук відповідно до винаходу, зразків для калібрування та кваліфікаторів додають внутрішній стандарт (який також може бути хімічно незалежною речовиною), та після цього відбувається осадження протеїна за допомогою надлишку ацетонітрилу. Після додавання

буферного розчину, який відповідає умовам РХ, та подальшого інтенсивного перемішування, далі здійснюють центрифугування при 1000 g. Супернатант аналізують застосовуючи РХ-МС/МС з використанням С18 або біфенільних колонок з оберненою фазою, та сумішей змінних рухомих фаз. Речовини кількісно визначаються через висоти піків або площі з екстрагованих іонних хроматограм спеціальних вибраних іонних моніторингових експериментів.

Визначені графіки концентрація в плазмі/час використовуються для розрахунку фармакокінетичних параметрів, таких як АUC (площа під кривою), C_{max} (максимальна концентрація), $t_{1/2}$ (кінцевий період напіввиведення), F (біодоступність), MRT (середній час перебування) та CL (кліренс), використовуючи перевірену програму розрахунку фармакокінетики. Оскільки кількісне визначення речовини здійснюють в плазмі, необхідним є визначити розподілення речовини в крові/плазмі для того, відповідно, щоб можливим було регулювати фармакокінетичні параметри. Для даної мети, визначену кількість речовини інкубують в гепаринізованій цільній крові виду, який розглядається, в змішувачі-качалці протягом 20 хв. Після центрифугування при 1000 g, вимірюють концентрацію в плазмі (з використанням РХ-МС/МС; дивіться вище) та визначають шляхом розрахунків співвідношенні концентрації в цільній крові до концентрації в плазмі (значення $C_{\text{крові}}/C_{\text{плазми}}$).

В-10. Метаболічні дослідження

Для визначення метаболічного профілю сполук відповідно до винаходу, їх інкубують з рекомбінантними людськими цитохром Р450 (CYP) ферментами, мікросомами печінки або первинними свіжими гепатоцитами від різних видів тварин (наприклад, щурів, собак, мавп), та також людського походження, для того, щоб отримати та порівняти інформацію про фактично завершений метаболізм печінкової фази I та фази II, та про ферменти, які беруть участь в метаболізм.

Сполуки відповідно до винаходу інкубували в концентрації від приблизно 0,1 до 10 мкМ. З цією метою, отримували вихідні розчини сполук відповідно до винаходу, які мають концентрацію 0,01-1 мМ в ацетонітрилі, та потім з використанням піпетки розбавляли до 1:100 розбавлення в суміші для інкубування. Печінкові мікросоми та рекомбінантні ферменти інкубували при 37 °C в 50 мМ калій-фосфатному буфері з рН 7,4 з та без системи, яка генерує нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (NADPH), яка складається з 1 мМ NADP⁺, 10 мМ глюкоза-6-фосфату та 1 одиницю глюкоза-6-фосфатдегідрогенази. Первинні гепатоцити інкубували в суспензії в середовищі Е Уільямса, також при 37 °C. Після періоду інкубування 0-4 год., інкубування суміші припиняли ацетонітрилом (кінцева концентрація приблизно 30 %), та протеїн центрифугували при приблизно 15 000 x g. Фіксовані, таким чином, зразки або одразу аналізують або зберігають при -20 °C до аналізу.

Аналіз здійснюють з використанням вискоєфективної рідинної хроматографії з ультрафіолетовим та мас-спектрометричним детектуванням (ВЕРХ-УФ-МС/МС). З цією метою супернатанти інкубаційних зразків хроматографують, використовуючи відповідні С18 колонки з оберненою фазою та змінними сумішами рухомих фаз з ацетонітрилу та 10 мМ водного розчину амонію форміату або 0,05 % мурашиної кислоти. УФ хроматограми в поєднанні із даними мас-спектрометрії служать для ідентифікації, структурного з'ясування та кількісної оцінки метаболітів, та для кількісної оцінки метаболізованих сполук відповідно до винаходу в інкубаційних сумішах.

В-11. Визначення проникності Caco-2

Проникність досліджуваної речовини може бути визначена за допомогою клітинної лінії Caco-2, яка встановлюється в моделі in vitro щодо прогнозування проникності через шлунково-кишковий бар'єр (Artursson, P. and Karlsson, J. (1991). Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells. Biochem. Biophys. 175 (3), 880-885). Клітини CaCo-2 (ACC No. 169, DSMZ, Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Braunschweig, Germany) висівають в 24-лункові планшети зі вставкою та культивують протягом від 14 до 16 днів. Для дослідження проникності, досліджувану речовину розчиняють в ДМСО та розбавляють буфером переноса (збалансований сольовий розчин Хенка, Gibco/Invitrogen, з 19,9 мМ глюкози та 9,8 мМ HEPES) до кінцевою досліджуваної концентрації. Для визначення проникності від апікального до базолатерального боку ($P_{\text{appA-B}}$) досліджуваної речовини, розчин, який містить досліджувану речовину, розміщують на апікальному боці Caco-2 клітинного моношару, та буфер переноса - на базолатеральному боці. Для визначення проникності від базолатерального до апікального боку ($P_{\text{appB-A}}$) досліджуваної речовини, розчин, який містить досліджувану речовину, розміщують на базолатеральному боці Caco-2 клітинного моношару, та буфер переноса - на апікальному боці. На початку експеримента зразки відбираються з відповідного донорного відділення для подальшого розрахунку балансу маси. Після двох-годинного інкубування при 37 °C, зразки

беруть з двох відділень. Зразки аналізують, використовуючи РХ-МС/МС, та розраховують коефіцієнти ефективної проникності (P_{app}). Для кожного клітинного моношара, проникність люцифера жовтого, як є визначеним, забезпечує цілісність клітинного шару. В кожному дослідженні також визначається проникність атенололу (маркер для низької проникності) та сульфасалазину (маркер для активного виведення), як якісного контролю.

С) Робочі приклади фармацевтичних композицій

Речовини відповідно до винаходу можуть бути перетворені в фармацевтичні препарати наступним чином:

Таблетка:

Композиція:

100 мг сполуки з приклада 1, 50 мг лактози (моногідрату), 50 мг кукурудзяного крохмалю, 10 мг полівінілпіролідону (PVP 25) (від BASF, Germany) та 2 мг магнію стеарату.

Маса таблетки 212 мг. Діаметр 8 мм, радіус кривизни 12 мм.

Отримання:

Суміш сполуки з приклада 1, лактози та крохмалю гранулюють з розчином 5 % концентрації (мас/мас.) PVP у воді. Після висушування, гранули змішують з магнію стеаратом протягом 5 хв.

Дану суміш пресують в звичайному таблетковому пресі (дивіться вище щодо формату таблетки).

Пероральна суспензія:

Композиція:

1000 мг сполуки з приклада 1, 1000 мг етанолу (96 %), 400 мг Rhodigel (ксантанова камедь) (від FMC, USA) та 99 г води.

10 мл пероральної суспензії відповідає одній дозі в 100 мг сполуки за винаходом.

Отримання:

Rhodigel суспендують в етанолі, та сполуку з приклада 1 додають до суспензії. Під час перемішування додають воду. Суміш перемішують протягом приблизно 6 год. доки набухання Rhodigel не завершиться.

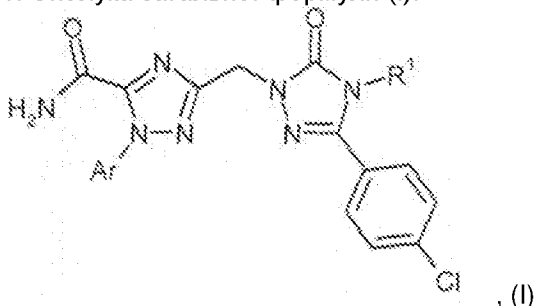
Стерильний в.в. розчин:

Сполуку відповідно до винаходу розчиняють в концентрації нижче розчинності при насиченості у фізіологічно прийнятному розчиннику (наприклад, ізотонічному розчині натрію хлориду, 5 % розчині глюкози та/або 30 % розчині ПЕГ 400). Розчин стерилізують фільтрацією та заповнюють стерильні та апірогенні ін'єкційні ємності.

Незважаючи на те, що винахід розкритий з посиланням на конкретні варіанти здійснення, очевидним є те, що інші варіанти здійснення та варіації винаходу можуть бути розроблені іншими фахівцями в даній галузі без відхилення від реального духу та обсягу винаходу. Формула винаходу, як передбачається, тлумачиться так, що вона включає всі такі варіанти здійснення та еквівалентні варіанти.

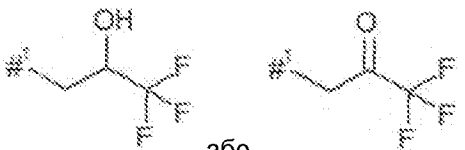
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука загальної формули (I):



в якій

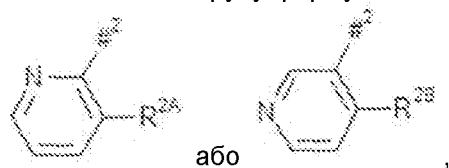
R^1 являє собою групу формули



в якій

$\#^1$ являє собою точку приєднання до атома азоту,

Ag являє собою групу формули



в якій

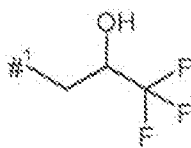
#2 являє собою точку приєднання до атома азоту,

5 R^{2A} являє собою групу, вибрану з атома хлору, атома бром, трифторметилу, трифторметокси, етоксикарбонілу та -C(=O)NH₂,

R^{2B} являє собою групу, вибрану з атома хлору, трифторметилу та етоксикарбонілу, або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат та/або сольват.

2. Сполука загальної формули (I) за пунктом 1, в якій

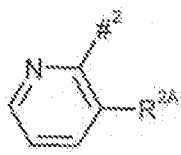
10 R¹ являє собою групу формули



в якій

#1 являє собою точку приєднання до атома азоту,

Ag являє собою групу формули



15

в якій

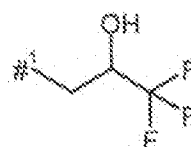
#2 являє собою точку приєднання до атома азоту,

R^{2A} являє собою групу, вибрану з атома хлору, атома бром, трифторметилу, трифторметокси, етоксикарбонілу та -C(=O)NH₂,

20 або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат та/або сольват.

3. Сполука загальної формули (I) за пунктом 1 або 2, в якій

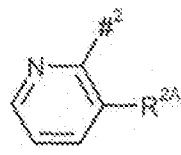
R¹ являє собою групу формули



в якій

25 #1 являє собою точку приєднання до атома азоту,

Ag являє собою групу формули



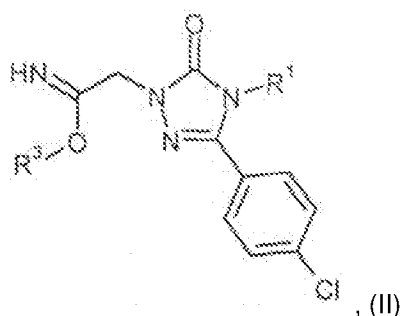
в якій

#2 являє собою точку приєднання до атома азоту,

30 R^{2A} являє собою групу, вибрану з атома хлору, трифторметилу та трифторметокси, або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат та/або сольват.

4. Спосіб отримання сполуки загальної формули (I) за будь-яким одним з пунктів 1-3, де зазначений спосіб включає стадію

[A] забезпечення проміжної сполуки формули (II):

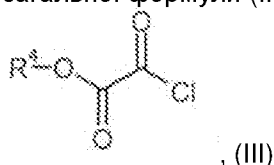


в якій

R¹ є таким, як визначено для сполуки загальної формули (I) за будь-яким одним з пунктів 1-3,

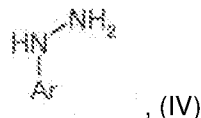
R³ являє собою (C₁-C₄)-алкільну групу, зокрема метильну групу,

5 для взаємодії на першій стадії в присутності основи та, необов'язково, солі міді зі сполукою загальної формули (III):



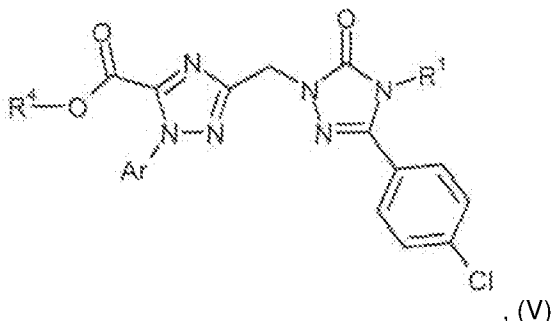
в якій

R⁴ являє собою (C₁-C₄)-алкільну групу, зокрема метильну групу, отримуючи проміжну сполуку, яка потім забезпечує взаємодію в присутності основи на другій стадії з гідразиновою сполукою загальної формули (IV) або її відповідною сіллю



в якій Ar є таким, як визначено для сполуки загальної формули (I) за будь-яким одним з пунктів 1-3,

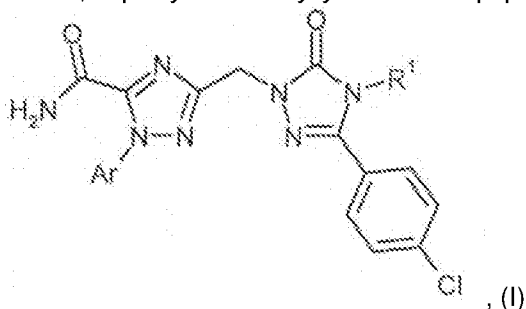
15 таким чином, отримуючи сполуку загальної формули (V):



в якій R¹ та Ar є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I) за будь-яким одним з пунктів 1-3, та

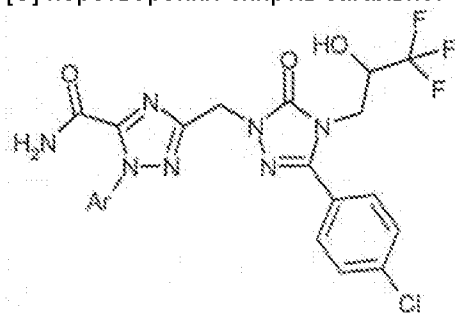
R⁴ являє собою (C₁-C₄)-алкільну групу, зокрема метильну групу, з наступною подальшою стадією

20 [B] забезпечення сполуки формули (V), отриманої на стадії [A] для взаємодії з аміаком, таким чином, отримуючи сполуку загальної формули (I):



в якій R¹ та Ar є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I) за будь-яким одним з пунктів 1-3,

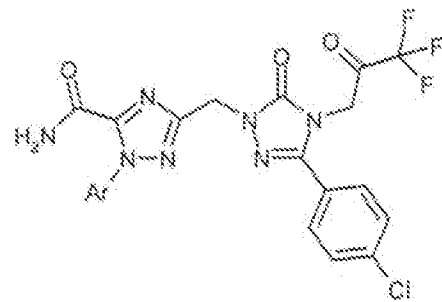
необов'язково з наступною стадією
[C] перетворення спиртів загальної формули (I-A):



, (I-A):

5 в якій Ar є таким, як визначено для сполуки загальної формули (I) за будь-яким одним з пунктів 1-3,

до кетонів загальної формули (I-B):



, (I-B)

в якій Ar є таким, як визначено для сполуки загальної формули (I) за будь-яким одним з пунктів 1-3,

10 використовуючи відомі способи окиснення,
причому після кожної [A], [B] та [C] необов'язково йде, де доцільно, (i) розділення сполуки формули (I), таким чином, з отриманням її відповідних енантіомерів, та/або (ii) перетворення сполуки формули (I) в її відповідні гідрати, сольвати, солі та/або гідрати або сольватів солей шляхом обробки відповідними розчинниками та/або кислотами або основами.

15 5. Антагоніст рецептора вазопресину V1a, що являє собою сполуку, як визначено в будь-якому з пунктів 1-3.

6. Застосування сполуки, як визначено в будь-якому з пунктів 1-3, для лікування та/або попередження гострих та хронічних захворювань нирок, включаючи діабетичну нефропатію, гострої та хронічної серцевої недостатності, прееклампсії, периферичного артеріального захворювання (PAD), коронарної мікросудинної дисфункції (CMD), синдрому Рейно та дисменореї.

25 7. Застосування сполуки, як визначено в будь-якому з пунктів 1-3, для виробництва фармацевтичної композиції для лікування та/або попередження гострих та хронічних захворювань нирок, включаючи діабетичну нефропатію, гострої та хронічної серцевої недостатності, прееклампсії, периферичного артеріального захворювання (PAD), коронарної мікросудинної дисфункції (CMD), синдрому Рейно та дисменореї.

8. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку, як визначено в будь-якому з пунктів 1-3, та один або декілька фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

30 9. Фармацевтична композиція за пунктом 8, яка містить один або декілька перших активних інгредієнтів, зокрема сполуки загальної формули (I) за будь-яким одним з пунктів 1-3, та один або декілька додаткових активних інгредієнтів, зокрема один або декілька додаткових терапевтичних агентів, вибраних з групи, яка складається з діуретиків, антагоністів ангіотензину All, інгібіторів АСЕ, блокаторів бета-рецептора, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, протидіабетичних агентів, органічних нітратів та донорів NO, активаторів та стимуляторів розчинної гуанілатциклази (sGC), протизапальних агентів, імуносупресивних агентів, фосфат-зв'язуючих агентів та/або сполук, які модулюють метаболізм вітаміну D.

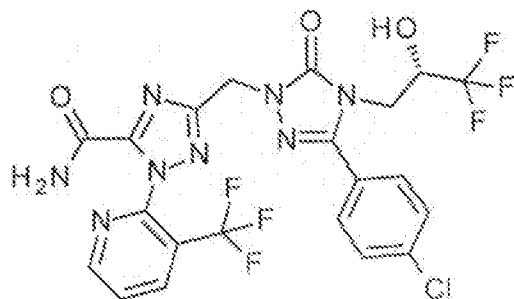
35 10. Фармацевтична композиція за пунктом 8 або 9 для лікування та/або попередження гострих та хронічних захворювань нирок, включаючи діабетичну нефропатію, гострої та хронічної серцевої недостатності, прееклампсії, периферичного артеріального захворювання (PAD), коронарної мікросудинної дисфункції (CMD), синдрому Рейно та дисменореї.

11. Спосіб для лікування та/або попередження гострих та хронічних захворювань нирок, включаючи діабетичну нефропатію, гострої та хронічної серцевої недостатності, преєклампсії, периферичного артеріального захворювання (PAD), коронарної мікросудинної дисфункції (CMD), синдрому Рейно та дисменореї у людини або іншого ссавця, який включає введення

людині або іншому ссавцю, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості однієї або декількох сполук, як визначено в будь-якому з пунктів 1-3, або фармацевтичної композиції, як визначено в будь-якому з пунктів 8-10.

12. 3-({3-(4-Хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл}метил)-1-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамід за

пунктом 1 формули



або його фармацевтично прийнятна сіль.

13. Сполука за пунктом 12, що являє собою 3-({3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-[(2S)-3,3,3-трифтор-2-гідроксипропіл]-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-1-іл}метил)-1-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамід формули

