

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2015105603, 15.07.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

19.07.2012 US 61/673,615;

19.07.2012 US 61/673,592

(43) Дата публикации заявки: 10.09.2016 Бюл. № 25

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 19.02.2015

(86) Заявка РСТ:

US 2013/050427 (15.07.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2014/014794 (23.01.2014)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

МЕРК ШАРП И ДОУМ КОРП. (US)

(72) Автор(ы):

СЕРНАК Тимоти А. (US),

ДИКСТРА Кевин Д. (US),

ШЭНЬ Дун-Мин (US),

ЛЮ Кунь (US),

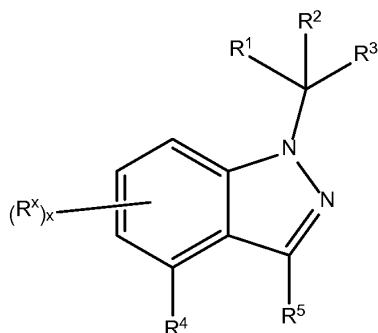
СТЭМФОРД Эндрю (US),

ТАНЬ Джон Цян (US)

(54) **АНТАГОНИСТЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

## (57) Формула изобретения

## 1. Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый  $R^x$  независимо представляет собой H, галоген или  $C_1$ - $C_6$  алкил, где указанный алкил необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из галогена, OR или  $C_1$ - $C_6$  алкила;

каждый R независимо представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$  алкил, где указанный алкил необязательно замещен 1-4 заместителями, представляющими собой галоген;

$R^1$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил или  $C(O)NRR^6$ , где указанный алкил обязательно замещен 1-3 заместителями, представляющими  $CF_3$ , OR, CN или галоген;

$R^2$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил, где указанный алкил обязательно замещен 1-3 заместителями, представляющими собой OR, CN или галоген;

$R^3$  представляет собой арил- $X_t$ ;

$R^4$  представляет собой  $-NR^6S(O)_2R^8$ ;

$R^5$  представляет собой H,  $C_1-C_6$  алкил, CN или OR;

каждый  $R^6$  независимо представляет собой H,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_3-C_{10}$  циклоалкил, гетероарил или арил, где указанный алкил, циклоалкил или гетероарил может быть обязательно замещен арилом, гетероарилом или гетероциклом;

каждый  $R^8$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил,  $C_3-C_{10}$  циклоалкил или арил, где указанный алкил, циклоалкил и арил обязательно замещен 1-3 заместителями, представляющими собой  $C_3-C_{10}$  циклоалкил или галоген;

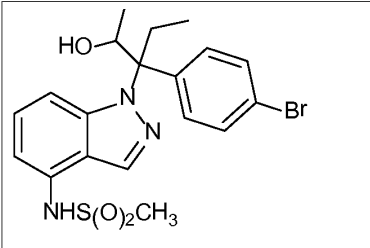
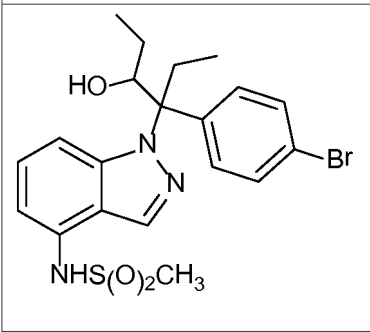
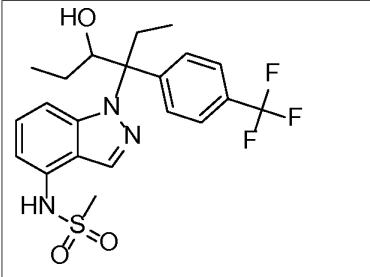
каждый X независимо представляет собой галоген, CN,  $CF_3$  или  $SF_5$ ;

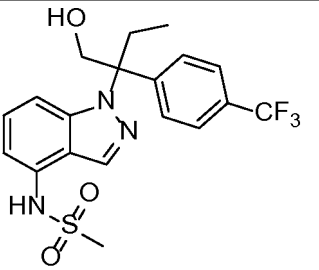
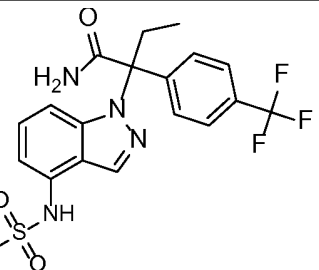
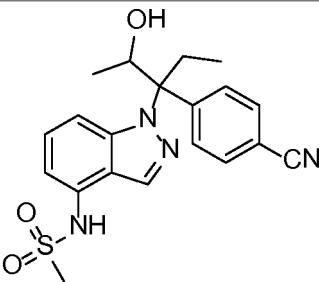
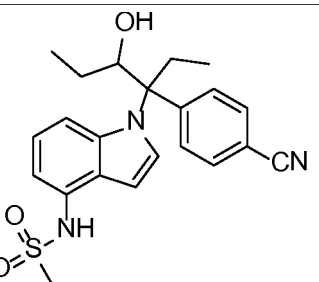
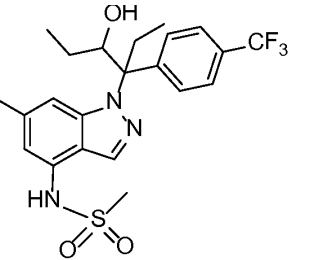
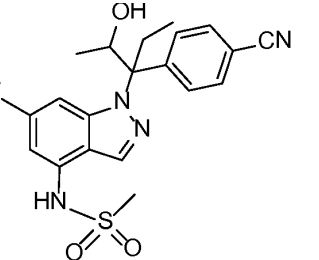
$t = 1, 2$  или  $3$ ;

$x = 0, 1, 2$  или  $3$ .

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-NR^6S(O)_2R^8$  и  $R^5$  представляет собой H.

3. Соединение по п. 1, которое представляет собой

	N-(1-(3-(4-бромфенил)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-индазол-4-ил) метансульфонамид
	N-(1-(3-(4-бромфенил)-4-гидроксигексан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид
	N-(1-(4-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)гексан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид

	<p>N-(1-(1-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)бутан-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)метансульфонамид</p>
	<p>2-(4-(метилсульфонамидо)-1Н-индазол-1-ил)-2-(4-(трифторметил)фенил) бутанамид</p>
	<p>N-(1-(3-(4-цианофенил)-2-гидроксипентан-3-ил)-1Н-индазол-4-ил)метансульфонамид</p>
	<p>N-(1-(3-(4-циано)-4-гидроксигексан-3-ил)-1Н-индол-4-ил)метансульфонамид</p>
	<p>N-(6-фтор-1-(4-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)гексан-3-ил)-1Н-индазол-4-ил)метансульфонамид</p>
	<p>N-(1-(3-(4-цианофенил)-2-гидроксипентан-3-ил)-6-фтор-1Н-индазол-4-ил)метансульфонамид</p>

	<p>N-(1-(3-(4-цианофенил)-4-гидроксигексан-3-ил)-6-фтор-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид</p>
	<p>N-(6-фтор-1-{2-гидрокси-3-[4-(пентафтор-λ<sup>6</sup>-сульфанил)фенил]пентан-3-ил}-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид</p>
	<p>N-(6-фтор-1-{4-гидрокси-3-[4-(пентафтор-λ<sup>6</sup>-сульфанил)фенил]гексан-3-ил}-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид</p>
	<p>N-(1-{2-гидрокси-3-[4-(пентафтор-λ<sup>6</sup>-сульфанил)фенил]пентан-3-ил}-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид</p>
	<p>N-(1-{4-гидрокси-3-[4-(пентафтор-λ<sup>6</sup>-сульфанил)фенил]гексан-3-ил}-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид</p>
	<p>2-{4-[(метилсульфонил)амино]-1H-индазол-1-ил}-2-[4-(пентафтор-λ<sup>6</sup>-сульфанил)фенил]бутанамида</p>

	<p>2-{6-фтор-4-[(метилсульфонил)амино]-1H-индазол-1-ил}-2-[4-(пентафтор-λ<sup>6</sup>-сульфанил)фенил]бутанамид</p>
--	---

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 1, которое представляет собой

	<p>N-(1-(3-(4-бромфенил)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-индазол-4-ил) метансульфонамид</p>
	<p>N-(1-(3-(4-бромфенил)-4-гидроксигексан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид</p>
	<p>N-(1-(4-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)гексан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид</p>
	<p>N-(1-(1-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)бутан-2-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид</p>
	<p>2-(4-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-1-ил)-2-(4-(трифторметил) фенил) бутанамид</p>

RU 2015105603 A

RU 2015105603 A

	<p>N-(1-(3-(4-цианофенил)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид</p>
	<p>N-(1-(3-(4-циано)-4-гидроксигексан-3-ил)-1H-индол-4-ил)метансульфонамид</p>

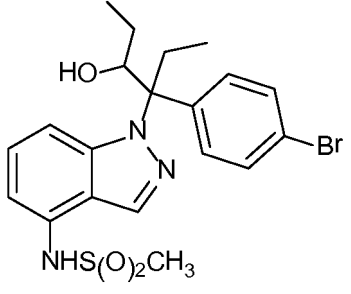
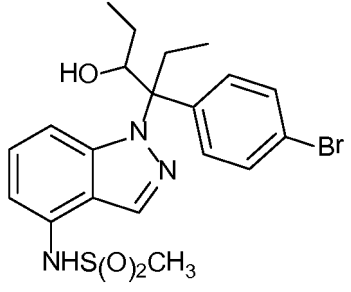
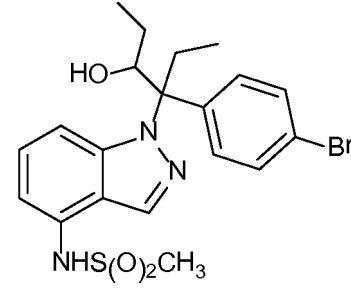
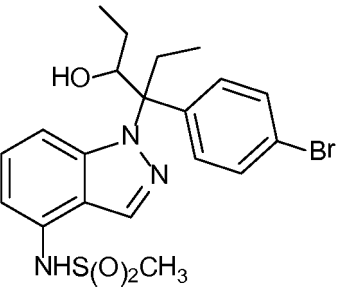
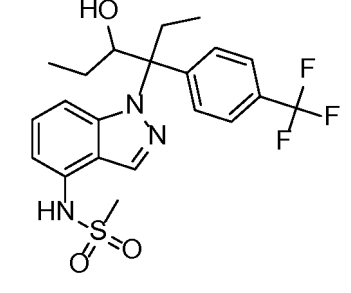
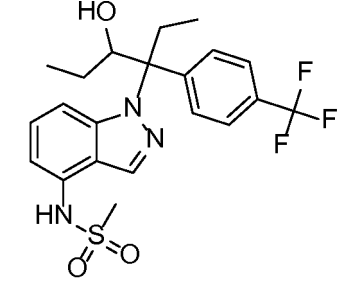
или его фармацевтически приемлемая соль.

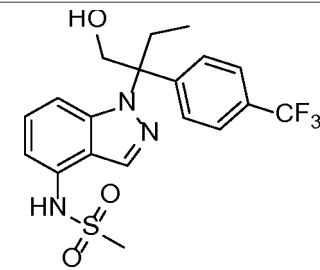
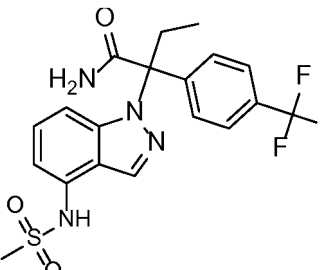
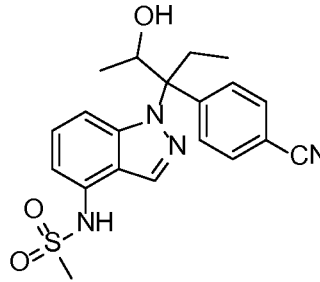
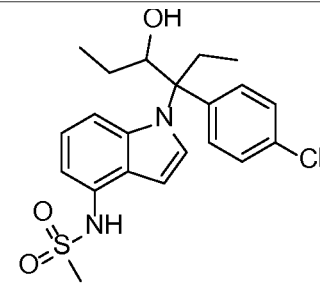
5. Соединение по п. 1, которое представляет собой

<p>1</p>		<p>N-(1-(3-(4-бромфенил)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-индазол-4-ил) метансульфонамид (диастереомер С)</p>
<p>2</p>		<p>N-(1-(3-(4-бромфенил)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-индазол-4-ил) метансульфонамид (диастереомер D)</p>
<p>3</p>		<p>N-(1-(3-(4-бромфенил)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-индазол-4-ил) метансульфонамид (диастереомер А)</p>
<p>4</p>		<p>N-(1-(3-(4-бромфенил)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-индазол-4-ил) метансульфонамид (диастереомер В)</p>

RU 2015105603 A

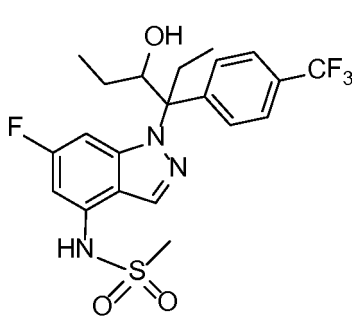
RU 2015105603 A

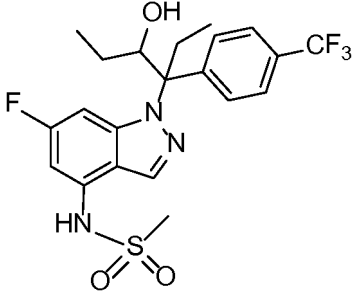
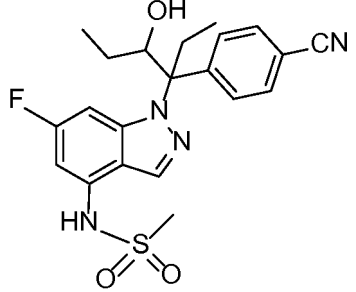
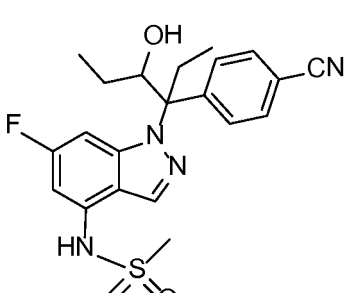
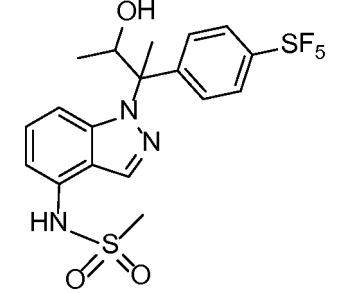
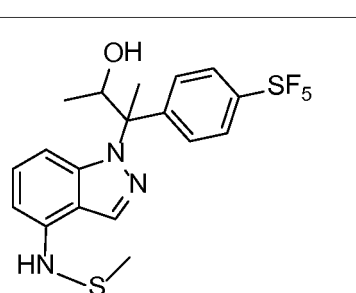
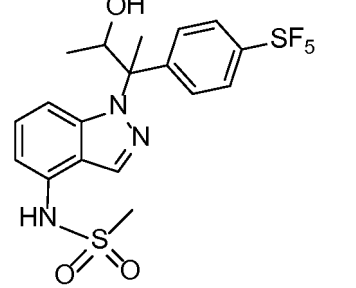
5		N-(1-(3-(4-бромфенил)-4-гидроксигексан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер C)
6		N-(1-(3-(4-бромфенил)-4-гидроксигексан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер D)
7		N-(1-(3-(4-бромфенил)-4-гидроксигексан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер A)
8		N-(1-(3-(4-бромфенил)-4-гидроксигексан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер B)
9		N-(1-(4-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)гексан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер A)
10		N-(1-(4-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)гексан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер B)

11		N-(1-(1-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)бутан-2-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид (энантиомер А)
12		2-(4-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-1-ил)-2-(4-(трифторметил) фенил) бутанамид (энантиомер А)
13		N-(1-(3-(4-цианофенил)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер А)
14		N-(1-(3-(4-циано)-4-гидроксигексан-3-ил)-1H-индол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер С)

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п. 1, которое представляет собой

17		N-(6-фтор-1-(4-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил) гексан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер А)
----	---	--

18		N-(6-фтор-1-(4-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)гексан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер В)
19		N-(1-(3-(4-цианофенил)-2-гидроксипентан-3-ил)-6-фтор-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер А)
20		N-(1-(3-(4-цианофенил)-4-гидроксигексан-3-ил)-6-фтор-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер В)
21		N-(1-(2-гидрокси-3-[4-(пентафтор-λ <sup>6</sup> -сульфанил)фенил]фенил)пентан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер А)
22		N-(1-(2-гидрокси-3-[4-(пентафтор-λ <sup>6</sup> -сульфанил)фенил]фенил)пентан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер В)
23		N-(1-(2-гидрокси-3-[4-(пентафтор-λ <sup>6</sup> -сульфанил)фенил]фенил)пентан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер С)

24		N-(1-(2-гидрокси-3-[4-(пентафтор-λ <sup>6</sup> -сульфанил)фенил]пентан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер D)
25		N-(1-(4-гидрокси-3-[4-(пентафтор-λ <sup>6</sup> -сульфанил)фенил]гексан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомеры A и B)
26		N-(1-(4-гидрокси-3-[4-(пентафтор-λ <sup>6</sup> -сульфанил)фенил]гексан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомеры A и B)
27		2-{4-[(метилсульфонил)амино]-1H-индазол-1-ил}-2-[4-(пентафтор-λ <sup>6</sup> -сульфанил)фенил]бутанамид (рацемат)

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п. 1, которое представляет собой

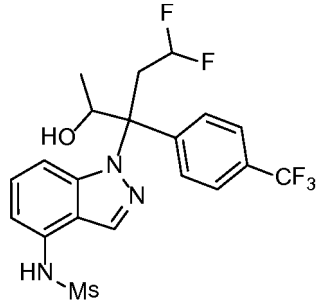
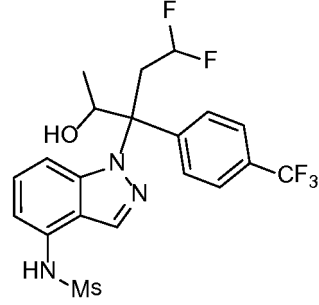
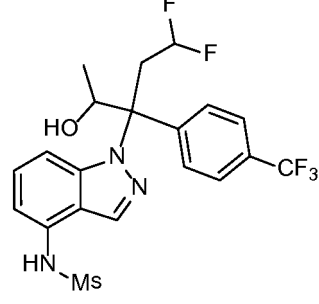
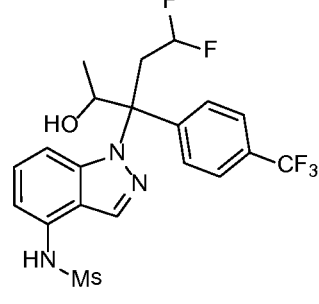
31	N-(6-фтор-1-(2-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пентан-3-ил)-1H-индазол-4-ил) метансульфонамид (диастереомер A)
32	N-(6-фтор-1-(2-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пентан-3-ил)-1H-индазол-4-ил) метансульфонамид (диастереомер B)
33	N-(6-фтор-1-(2-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пентан-3-ил)-1H-индазол-4-ил) метансульфонамид (диастереомер C)
34	N-(6-фтор-1-(2-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пентан-3-ил)-1H-индазол-4-ил) метансульфонамид (диастереомер D)

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>x</sup> представляет собой H или галоген; R представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил; R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, который необязательно замещен OH или C(O)NRR<sup>6</sup>; R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, который необязательно замещен галогеном; R<sup>3</sup> представляет собой фенил-

CF<sub>3</sub>; R<sup>6</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил; и R<sup>8</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил.

9. Соединение по п. 1, которое представляет собой

35		N-(1-(1,1-дифтор-4-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пентан-3-ил)-1Н-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер С)
36		N-(1-(1,1-дифтор-4-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пентан-3-ил)-1Н-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер D)
37		N-(1-(1,1-дифтор-4-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пентан-3-ил)-1Н-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер А)
38		N-(1-(1,1-дифтор-4-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пентан-3-ил)-1Н-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер В)

RU 2015105603 A

RU 2015105603 A

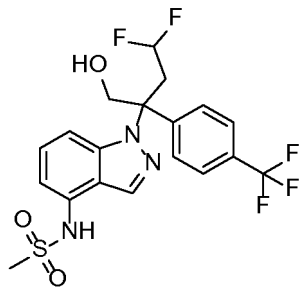
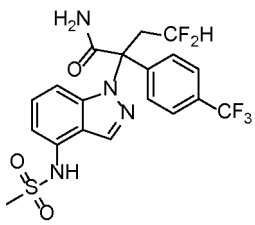
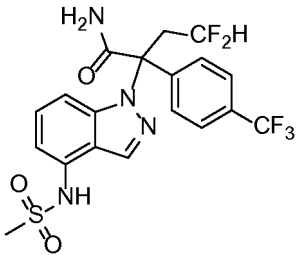
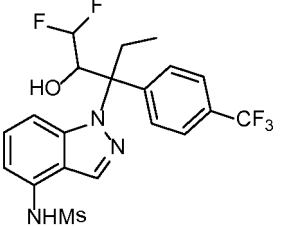
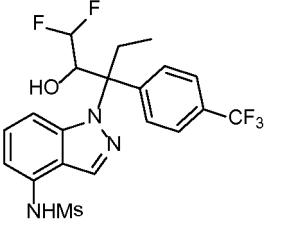
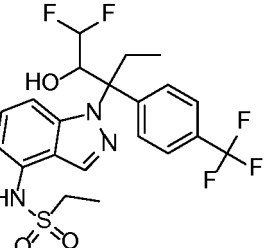
39		N-(1-(1,1-дифтор-4-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)гексан-3-ил)-1Н-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер С)
40		N-(1-(1,1-дифтор-4-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)гексан-3-ил)-1Н-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер D)

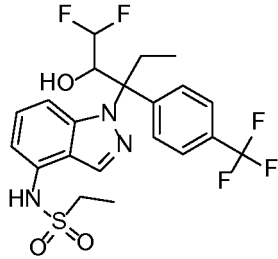
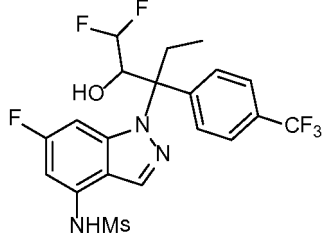
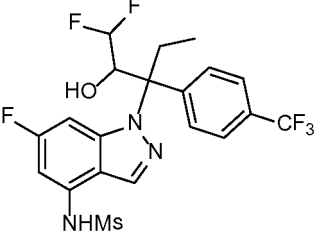
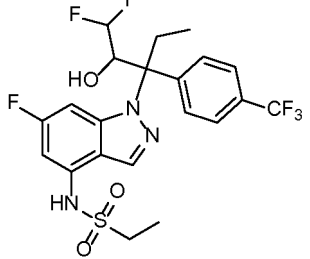
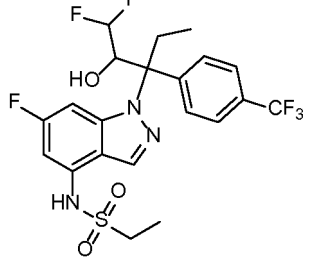
41		N-(1-(1,1-дифтор-4-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)гексан-3-ил)-1Н-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер А)
42		N-(1-(1,1-дифтор-4-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)гексан-3-ил)-1Н-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер В)

или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п. 1, которое представляет собой

43		N-(1-(4,4-дифтор-1-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)бутан-2-ил)-1Н-индазол-4-ил)метансульфонамид (энантиомер А)
----	--	--

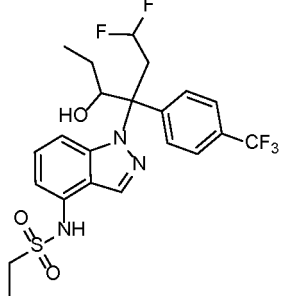
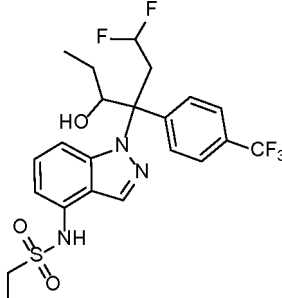
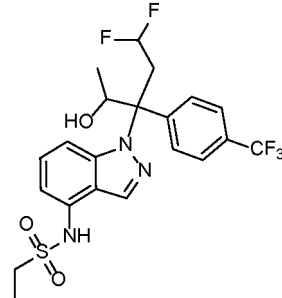
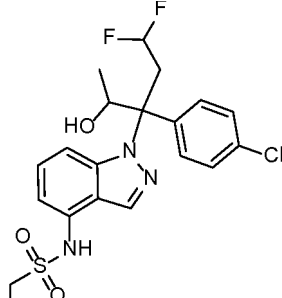
44		N-(1-(4,4-дифтор-1-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)бутан-2-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид (энантиомер B)
45		4,4-дифтор-2-(4-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-1-ил)-2-(4-(трифторметил)фенил)бутанамид (энантиомер A)
46		4,4-дифтор-2-(4-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-1-ил)-2-(4-(трифторметил)фенил)бутанамид (энантиомер B)
<p>или его фармацевтически приемлемая соль.          11. Соединение по п. 1, которое представляет собой</p>		
47		N-(1-(1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пентан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер A)
48		N-(1-(1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пентан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер B)
49		N-(1-(1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пентан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)этансульфонамид (диастереомер A)

50		N-(1-(1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил) пентан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)этансульфонамид (диастереомер В)
51		N-(1-(1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил) пентан-3-ил)-6-фтор-1H-индазол-4-ил) метансульфонамид (диастереомер А)
52		N-(1-(1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(4-(трифторметил) фенил) пентан-3-ил)-6-фтор-1H-индазол-4-л) метансульфонамид (диастереомер В)
53		N-(1-(1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил) пентан-3-ил)-6-фтор-1H-индазол-4-ил)этансульфонамид (диастереомер А)
54		N-(1-(1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил) пентан-3-ил)-6-фтор-1H-индазол-4-ил)этансульфонамид (диастереомер В)

или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п. 1, которое представляет собой

Номер соед.	Структура	Название по IUPAC	Точная масса [M+H] <sup>+</sup>
-------------	-----------	-------------------	---------------------------------

55		N-(1-(1,1-дифтор-4-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)гексан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)этансульфонамид (диастереомер С)	506,1
56		N-(1-(1,1-дифтор-4-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)гексан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)этансульфонамид (диастереомер D)	506,1
57		N-(1-(1,1-дифтор-4-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пентан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)этансульфонамид (диастереомер С)	492,1
58		N-(1-(1,1-дифтор-4-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пентан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)этансульфонамид (диастереомер D)	492,1

или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п. 1, которое представляет собой

N-(1-(3-(4-бромфенил)-2-гидроксипентан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер D);

N-(1-(4-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)гексан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер А);

N-(6-фтор-1-(2-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пентан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер А);

N-(1-(1,1-дифтор-2-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пентан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер А);

N-(1-(1,1-дифтор-4-гидрокси-3-(4-(трифторметил)фенил)пентан-3-ил)-1H-индазол-4-ил)метансульфонамид (диастереомер С);

4,4-дифтор-2-(4-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-1-ил)-2-(4-(трифторметил)фенил)бутанамида (энантиомер А);

или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Фармацевтическая композиция по п. 14, которая включает второй фармацевтически активный агент.

16. Способ лечения альдостерон-опосредованных расстройств, у пациента-человека, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

17. Способ лечения сердечно-сосудистых заболеваний, сердечной недостаточности, гипертензии, атеросклероза, первичного гиперальдостеронизма или связанного с ним состояния у пациента-человека, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

18. Способ лечения метаболического синдрома у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

19. Способ лечения физиологического или патологического заболевания, выбранного из синдрома Конна, первичного и вторичного гиперальдостеронизма, увеличенного удержания натрия, увеличенного выделения магния и калия (диуреза), повышенного удержания воды, гипертензии (изолированной систолической и комбинированной систолической/диастолической гипертензии), аритмии, фиброза миокарда, инфаркта миокарда, синдрома Бартера и расстройств, связанных с избытком уровней катехоламинов, у пациента-человека, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

20. Способ лечения хронического заболевания почек, почечной недостаточности или диабетической нефропатии у пациента-человека, нуждающегося в таком лечении, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

RU 2015105603 A

RU 2015105603 A