



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107092** (13) **C2**
(51) МПК**C07D 231/40** (2006.01)**C07D 257/06** (2006.01)**C07D 261/14** (2006.01)**A61K 31/41** (2006.01)**A61K 31/42** (2006.01)**A61K 31/415** (2006.01)**A61P 7/10** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2012 06032	(72) Винахідник(и): Івакі Юкі (JP/US), Каванамі Тосіо (JP/US), Ксандер Гарі Майкл (US/US), Морі Мунето (JP/US)
(22) Дата подання заявки: 18.11.2010	(73) Власник(и): НОВАРТИС АГ, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.11.2014	(74) Представник: Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/263,137, 61/359,914	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: DE LOMBAERT S. ET AL.: "Non-peptidic inhibitors of neutral endopeptidase 24.11 - 1. Discovery and optimization of potency", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 5, no. 2, 19 January 1995 (1995-01-19), pages 145-150, XP004135805 LOMBAERT DE S. ET AL.: "DUAL INHIBITION OF NEUTRAL ENDOPEPTIDASE AND ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME BY N-PHOSPHONOMETHYL AND N-CARBOXYALKYL DIPEPTIDES", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 4, no. 22, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 2715-2720, XP000569948
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 20.11.2009, 30.06.2010	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.09.2012, Бюл.№ 18	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.11.2014, Бюл.№ 22	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2010/067781, 18.11.2010	

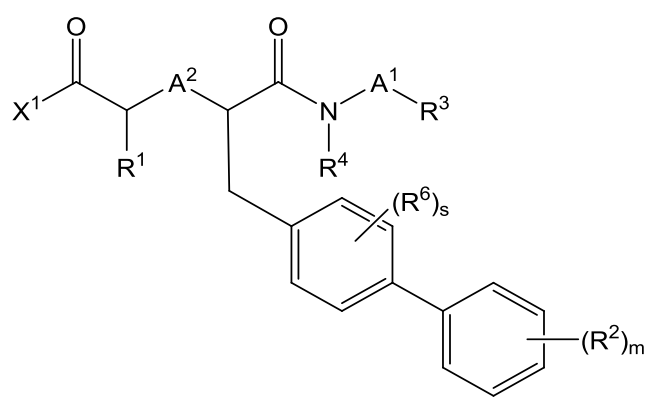
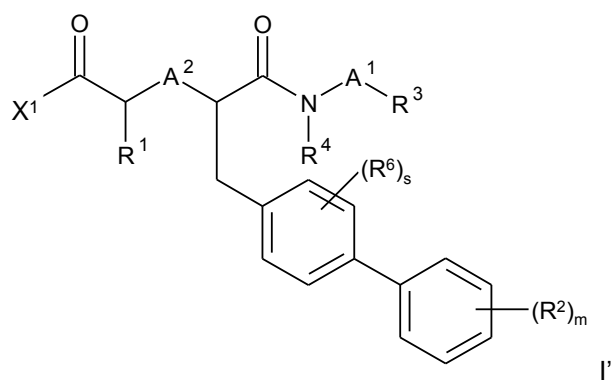
(54) ЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ КАРБАМОЇЛМЕТИЛАМІНООЦТОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ІНГІБІТОРИ NEP**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується сполуки формули (I') або її фармацевтично прийнятної солі, у якій значення R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , A^1 , A^2 , X^1 , s та m визначені у описі.

Даний винахід також стосується способу одержання запропонованих сполук та їх застосування у терапії.

Даний винахід додатково стосується комбінації фармакологічно активних засобів та фармацевтичної композиції.

UA 107092 C2



РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Ендогенні передсердні натрійуретичні пептиди (ANP), що також називаються передсердними натрійуретичними факторами (ANF), у ссавців виконують роль діуретиків, натрійуретиків та судинорозширюючих засобів. Природні пептиди ANF метаболічно інактивуються, зокрема, руйнуючим ферментом, для якого встановлено, що він відповідає ферменту нейтральній ендопептидазі (NEP) EC 3.4.24.11, також відповідальному, наприклад, за метаболічну інактивацію енкефалінів.

Нейтральна ендопептидаза (EC 3.4.24.11; енкефаліназа; атріопептидаза; NEP) є металопротеазою, що містить цинк, яка розщеплює різні пептидні субстрати по амінній стороні гідрофобних залишків [див. Pharmacol Rev, Vol. 45, p. 87 (1993)]. Субстрати для цього ферменту включають, але не обмежуються тільки ними, передсердний натрійуретичний пептид (ANP, що також називається, як ANF), натрійуретичний пептид головного мозку (BNP), мет- та лей-енкефалін, брадікінін, нейрокінін А, ендотелін-1 та речовину Р. ANP є активним судинорозширюючим засобом та натрійуретичним засобом [див. J Hypertens, Vol. 19, p. 1923 (2001)]. Вливання ANP здоровим суб'єктам приводить до помітного відтворюваного посилення натрійурезу та діурезу, включаючи посилення фракційної екскреції натрію, швидкості сечовидділення та швидкості клубочкової фільтрації [див. J Clin Pharmacol, Vol. 27, p. 927 (1987)]. Однак ANP має малий період напіввиведення з кровотоку та показано, що в мембранах коркового шару нирок NEP є основним ферментом, що забезпечує розклад цього пептиду [див. Peptides, Vol. 9, p. 173 (1988)]. Таким чином, інгібітори NEP (інгібітори нейтральної ендопептидази, NEPi) повинні збільшувати вміст ANP у плазмі та, отже, можливо індукують натрійуретичні та діуретичні ефекти.

Цей фермент приймає участь у розкладанні різних біологічно активних олігопептидів, розщеплюючи пептидні зв'язки в амінній стороні гідрофобних амінокислотних залишків. Пептиди, що піддають метаболізму, включають передсердний натрійуретичний пептид (ANP), бомбезин, брадікінін, пептид, зв'язаний з геном кальцитоніну, ендотеліні, енкефаліни, нейротензин, речовину Р та вазоактивний пептид кишечника. Деякі з цих пептидів мають активну судинорозширюючу та нейрогормональну функції, діуретичну та натрійуретичну активність або опосередковують поведінкові ефекти.

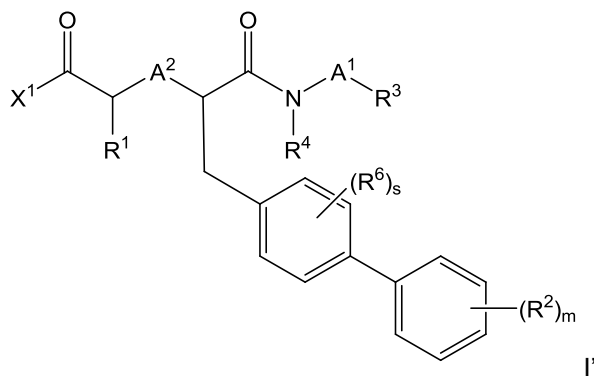
КОРОТКИЙ ВИКЛАД СУТІ ВИНАХОДУ

Задачею даного винаходу є одержання нових сполук, які застосовні як інгібітори нейтральної ендопептидази, наприклад як інгібітори розкладаючого ANF ферменту у ссавців, таким чином, що вони пролонгують та посилюють діуретичний, натрійуретичний та судинорозширюючий вплив ANF у ссавців шляхом інгібування його розкладу на менш активні метаболіти.

Таким чином, сполуки, запропоновані в даному винаході, є особливо підходящими для лікування патологічних станів та порушень, що реагують на інгібування нейтральної ендопептидази (NEP) EC 3.4.24.11.

Даний винахід відноситься до сполук, способів їх застосування та їх застосування, описаних в даному винаході. Приклади сполук, запропонованих в даному винаході, включають сполуки будь-якої з формул I' та I-IV або їх фармацевтично прийнятну сіль та сполуки, приведені в прикладах.

Тому даний винахід відноситься до сполуки формули (I'):



у якій:

X¹ позначає OH, -O-C₁-C₇-алкіл, -NR^aR^b, -NHS(O)₂-C₁-C₇-алкіл або NHS(O)₂-бензил, де R^a та R^b в кожному випадку незалежно позначають H або C₁-C₇-алкіл;

R¹ позначає H, C₁-C₆-алкіл або C₆-C₁₀-арил-C₁-C₆-алкіл, де алкіл необов'язково заміщений бензилоксигрупою, гідроксигрупою або C₁-C₆-алкоксигрупою;

в кожному випадку R² незалежно позначає C₁-C₆-алкоксигрупу, гідроксигрупу, галоген, C₁-C₆-

алкіл, ціаногрупу або трифторметил;

A^2 позначає O або NR^5 ;

R^4 та R^5 незалежно позначають H або C_1 - C_6 -алкіл;

A^1 позначає зв'язок або C_1 - C_3 -алкіленовий ланцюг;

5 R^3 позначає 5- або 6-членний гетероарил, C_6 - C_{10} -арил або C_3 - C_7 -циклоалкіл, де кожен гетероарил, арил або циклоалкіл необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, що незалежно вибрані з групи, яка включає C_1 - C_6 -алкіл, галоген, галоген- C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкоксигрупу, гідроксигрупу, CO_2H та CO_2C_1 - C_6 -алкіл;

10 R^6 в кожному випадку незалежно позначає галоген, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген, C_1 - C_7 -алкіл або галоген- C_1 - C_7 -алкіл; або

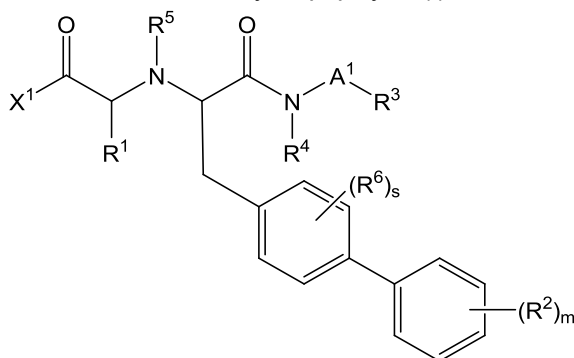
R^4 , A^1 - R^3 разом з атомом азоту, до якого приєднані R^4 та A^1 - R^3 , утворюють 4-7-членний гетероциклік або 5-6-членний гетероарил, кожен з яких необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, що незалежно вибрані з групи, яка включає C_1 - C_6 -алкіл, галоген, галоген- C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкоксигрупу, гідроксигрупу, CO_2H та CO_2C_1 - C_6 -алкіл; та

15 m дорівнює 0 або є цілим числом, рівним від 1 до 5;

s дорівнює 0 або є цілим числом, рівним від 1 до 4; або

її фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід також відноситься до сполуки формули (I):



I

20 у якій:

X^1 позначає OH або O- C_1 - C_6 -алкіл;

R^1 позначає H, C_1 - C_6 -алкіл або C_6 - C_{10} -арил- C_1 - C_6 -алкіл;

в кожному випадку R^2 незалежно позначає C_1 - C_6 -алкоксигрупу, гідроксигрупу, галоген, C_1 - C_6 -алкіл, ціаногрупу або трифторметил;

25 R^4 та R^5 незалежно позначають H або C_1 - C_6 -алкіл;

A^1 позначає зв'язок або C_1 - C_3 -алкіленовий ланцюг;

30 R^3 позначає 5- або 6-членний гетероарил, C_6 - C_{10} -арил або C_3 - C_7 -циклоалкіл, де кожен гетероарил, арил або циклоалкіл необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, що незалежно вибрані з групи, яка включає C_1 - C_6 -алкіл, галоген, галоген- C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкоксигрупу, гідроксигрупу, CO_2H та CO_2C_1 - C_6 -алкіл;

R^6 в кожному випадку незалежно позначає галоген, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген, C_1 - C_7 -алкіл або галоген- C_1 - C_7 -алкіл; або

35 R^4 , A^1 - R^3 разом з атомом азоту, до якого приєднані R^4 та A^1 - R^3 , утворюють 4-7-членний гетероциклік або 5-6-членний гетероарил, кожен з яких необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, що незалежно вибрані з групи, яка включає C_1 - C_6 -алкіл, галоген, галоген- C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкоксигрупу, гідроксигрупу, CO_2H та CO_2C_1 - C_6 -алкіл; та

m дорівнює 0 або є цілим числом, рівним від 1 до 5;

s дорівнює 0 або є цілим числом, рівним від 1 до 4; або

її фармацевтично прийнятної солі.

40 Сполуки, запропоновані в даному винаході, шляхом інгібування нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11 можуть посилювати біологічні ефекти біологічно активних пептидів. Таким чином, ці сполуки, зокрема, застосовні для лікування цілого ряду порушень, включаючи гіпертензію, резистентну гіпертензію, легеневу гіпертензію, легеневу артеріальну гіпертензію, ізольовану систолічну гіпертензію, захворювання периферичних судин, серцеву недостатність, застійну серцеву недостатність, гіпертрофію лівого шлуночку, стенокардію, ренальну недостатність (діабетичну або недіабетичну), ниркову недостатність (включаючи набряк та утримання солі), діабетичну нефропатію, недіабетичну нефропатію, нефротичний синдром, гломерулонефрит, склеродермію, гломерулярний склероз, протеїнурію при первинному захворюванні нирок, нирково-судинну гіпертензію, діабетичну ретинопатію та термінальну стадію ниркової

недостатності (ESRD), ендотеліальну дисфункцію, діастолічну дисфункцію, гіпертрофічну кардіоміопатію, діабетичну кардіоміопатію, суправентрикулярну та вентрикулярну аритмію, фібриляцію передсердь (AF), фіброз серця, тріпотіння передсердь, руйнівне ремоделювання судин, стабілізацію бляшки, інфаркт міокарда (MI), фіброз нирок, полікістозне захворювання нирок (PKD), ниркову недостатність (включаючи набряк та утримання солі), циклічний набряк, хворобу Мен'єра, гіперальдостеронізм (первинний та вторинний) та гіперкальціурію, асцити. Крім того, внаслідок їх здатності посилювати вплив ANF, ці сполуки застосовні для лікування глаукоми. Як додатковий наслідок їх здатності інгібувати нейтральну ендопептидазу ЕС 3.4.24.11 сполуки, запропоновані в даному винаході, можуть проявляти активність для лікування в інших областях, включаючи, наприклад, лікування порушення менструального циклу, передчасних пологів, прееклампсії, ендометріозу та репродуктивних порушень (особливо чоловічого та жіночого безпліддя, синдрому полікістозних яєчників, відторгнення трансплантату). Крім того, сполуки, запропоновані в даному винаході, повинні лікувати астму, обструктивне апное уві сні, запалення, лейкоз, біль, епілепсію, афективні розлади, такі як депресія, та психотичний патологічний стан, такий як слабоумство та стареча сплутаність свідомості, ожиріння та шлунково-кишкові порушення (особливо діарею та синдром подразненої товстої кишки), загоєння ран (особливо діабетичних та венозних виразок та пролежнів), септичний шок, порушення функції вироблення шлункового соку, гіперренінемію, муковісцидоз, рестеноз, діабет типу 2, метаболічний синдром, ускладнення при діабеті та атеросклероз, чоловічу та жіночу статеву дисфункцію.

В кращому варіанті здійснення сполуки, запропоновані в даному винаході, застосовні для лікування серцево-судинних порушень.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу лікування у суб'єкта, який потребує такого лікування, порушень або захворювань, що реагують на інгібування нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11 (NEP), що включає: введення суб'єкту сполуки будь-якої з формул I-IV або її фармацевтично прийнятної солі у ефективній кількості, таким чином, що у суб'єкта піддається лікуванню порушення або захворювання, що реагує на інгібування нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11 (NEP).

У ще одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, що містять сполуку будь-якої з формул I-IV або її фармацевтично прийнятну сіль та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв.

У ще одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до комбінацій, що містять сполуку будь-якої з формул I-IV або її фармацевтично прийнятну сіль, та фармацевтичних комбінацій одного або більшої кількості терапевтично активних засобів.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11 у суб'єкта, який цього потребує, що включає введення суб'єкту сполуки будь-якої з формул I-IV або її фармацевтично прийнятної солі у терапевтично ефективній кількості, таким чином, що інгібується нейтральна ендопептидаза ЕС 3.4.24.11.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Визначення

Для роз'яснення даного опису використовуються зазначені нижче визначення, якщо не зазначено інше, і, коли це є підходящим, терміни, що використовуються у однині, включають множину, та навпаки.

При використанні в даному винаході термін "алкіл" означає повністю насичений розгалужений або нерозгалужений (або такий, що має лінійний ланцюг, або лінійний) вуглеводневий фрагмент, що містить від 1 до 20 атомів вуглецю. Переважно, якщо алкіл містить від 1 до 6 атомів вуглецю та більш переважно від 1 до 4 атомів вуглецю. Типові приклади алкілу включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, н-гептил. Термін "C₁-C₆-алкіл" означає вуглеводень, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Термін "алкілен" означає двовалентний алкільний радикал, у якому алкіл є таким, як визначено вище.

При використанні в даному винаході термін "галогеналкіл" означає алкіл, визначений в даному винаході, заміщений однією або більшою кількістю галогенідних груп, визначених в даному винаході. Краще, якщо галогеналкіл може являти собою моногалогеналкіл, дигалогеналкіл або полігалогеналкіл, включаючи пергалогеналкіл. Моногалогеналкіл може містити в алкільній групі один атом йоду, бром, хлору або фтору. Дигалогеналкільні та полігалогеналкільні групи можуть містити в алкільній групі два або більше однакових атомів галогенів або являти собою комбінацію різних галогенідних груп з алкілом. Краще, якщо полігалогеналкіл містить до 12 або 10, або 8, або 6, або 4, або 3, або 2 галогенідні групи. Типовими прикладами галогеналкілів є фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил,

дихлорметил, трихлорметил, пентафторетил, гептафторпропіл, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторетил, дифторпропіл, дихлоретил та дихлорпропіл. Пергалогеналкіл означає алкіл, у якому всі атоми водню замінені на атоми галогенів. Термін "галоген- C_1 - C_6 -алкіл" означає вуглеводень, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю та заміщений однією або

При використанні в даному винаході термін "алкоксигрупа" означає алкіл-О-, де алкіл визначений вище в даному винаході. Типові приклади алкоксигруп включають, але не обмежуються тільки ними, метоксигрупу, етоксигрупу, пропоксигрупу, 2-пропоксигрупу, бутоксигрупу, трет-бутоксигрупу, пентилоксигрупу, гексилоксигрупу, циклопропілоксигрупу, циклогексилоксигрупу та т.п. Переважно, якщо алкоксигрупи містять приблизно 1-6, більш переважно приблизно 1-4 атоми вуглецю.

При використанні в даному винаході термін "циклоалкіл" означає насичені або частково ненасичені моноциклічні, біциклічні або трициклічні вуглеводневі групи, що містять 3-12 атомів вуглецю, переважно 3-8 або 3-7 атомів вуглецю. В біциклічних або трициклічних циклоалкільних системах всі кільця є неароматичними. Типові моноциклічні вуглеводневі групи включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил та циклогексеніл. Типові біциклічні вуглеводневі групи борніл, декагідронафтил, біцикло[2.1.1]гексил, біцикло[2.2.1]гептил, біцикло[2.2.1]гептеніл, біцикло[2.2.2]октил. Типові трициклічні вуглеводневі групи включають адамантил. Термін " C_3 - C_7 -циклоалкіл" означає циклічні вуглеводневі групи, що містять від 3 до 7 атомів вуглецю.

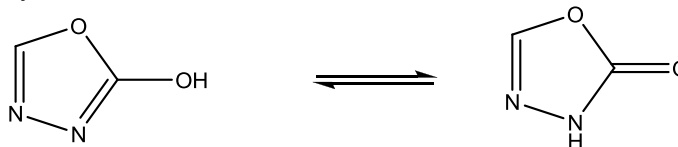
Термін "арил" означає моноциклічні або біциклічні ароматичні вуглеводневі групи, що містять в кільцевому фрагменті 6-10 атомів вуглецю. Термін "арил" також означає групу, у якій ароматичне кільце сконденсоване з циклоалкільним кільцем, де радикал або положення приєднання знаходиться на ароматичному кільці або на сконденсованому циклоалкільному кільці. Типовими прикладами арилу є феніл, нафтил, гексагідроінділ, інданіл або тетрагідронафтил. Термін " C_6 - C_{10} -арил" означає ароматичні вуглеводневі групи, що містять в кільцевому фрагменті від 6 до 10 атомів вуглецю.

Термін "арилалкіл" означає алкіл, заміщений арилом. Типовими прикладами арилалкілу є бензил або феніл- CH_2CH_2 -. Термін " C_6 - C_{10} -арил- C_1 - C_6 -алкіл" означає вуглеводень, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, який заміщений арилом, що містить від 6 до 10 атомів вуглецю.

Термін "гетероарил" включає моноциклічний або біциклічний гетероарил, що містить 5-10 кільцевих елементів, вибраних з числа атомів вуглецю, та від 1 до 5 гетероатомів, та кожен гетероатом незалежно вибраний з О, N або S, де S та N можуть бути окиснені в різні окиснені стани. У біциклічній гетероарильній системі система є повністю ароматичною (тобто всі кільця є ароматичними).

Типові моноциклічні гетероарильні групи включають тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, піразоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, ізотіазол-3-іл, ізотіазол-4-іл, ізотіазол-5-іл, оксазол-2-іл, оксазол-4-іл, оксазол-5-іл, ізоксазол-3-іл, ізоксазол-4-іл, ізоксазол-5-іл, 1,2,4-триазол-3-іл, 1,2,4-триазол-5-іл, 1,2, 3-триазол-4-іл, 1,2,3-триазол-5-іл, тетразоліл, пірид-2-іл, пірид-3-іл, або піридил-4-іл, піридазин-3-іл, піридазин-4-іл, піразин-3-іл, 2-піразин-2-іл, піразин-4-іл, піразин-5-іл, 2-, 4- або 5-піримідин-2-іл, піримідин-4-іл, піримідин-5-іл. Термін "гетероарил" також означає групу, у якій гетероароматичне кільце сконденсоване з одним або більшою кількістю арильних кілець, де радикал або положення приєднання знаходиться на гетероароматичному кільці або на сконденсованому арильному кільці. Типовими прикладами біциклічного гетероарилу є індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, індолізиніл, пуриніл, хінолізиніл, хінолініл, ізохінолініл, циннолініл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіназолініл, хіноксалініл, фенантридиніл, фенантролініл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, бензізохінолініл, тієно[2,3-b]фураніл, фуоро[3,2-b]піраніл, 5H-піридо[2,3-d]-о-оксазиніл, 1H-піразоло[4,3-d]-оксазоліл, 4H-імідазо[4,5-d]тіазоліл, піразино[2,3-d]піридазиніл, імідазо[2,1-b]тіазоліл, імідазо[1,2-b][1,2,4]триазиніл, 7-бензо[b]тієніл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, бензоксапініл, бензоксазиніл, 1H-піроло[1,2-b][2]бензазапініл, бензофурил, бензотіофеніл, бензотриазоліл, піроло[2,3-b]піридиніл, піроло[3,2-c]піридиніл, піроло[3,2-c]піридиніл, піроло[3,2-b]піридиніл, імідазо[4,5-b]піридиніл, імідазо[4,5-c]піридиніл, піразоло[4,3-d]піридиніл, піразоло[4,3-c]піридиніл, піразоло[3,4-c]піридиніл, піразоло[3,4-d]піридиніл, піразоло[3,4-b]піридиніл, імідазо[1,2-a]піридиніл, піразоло[1,5-a]піридиніл, піроло[1,2-b]піридазиніл, імідазо[1,2-c]піримідиніл, піридо[3,2-d]піримідиніл, піридо[4,3-d]піримідиніл, піридо[3,4-d]піримідиніл, піридо[2,3-d]піримідиніл, піридо[2,3-b]піразиніл, піридо[3,4-b]піразиніл, піримідо[5,4-d]піримідиніл, піразино[2,3-b]піразиніл або піримідо[4,5-d]піримідиніл. Якщо гетероарильний фрагмент заміщений гідроксигрупою, даний винахід також відноситься до його

таутомерів, що містять оксогрупу. Наприклад, оксадіазол, заміщений гідроксигрупою, також включає оксооксадіазол, також відомий під назвою оксадіазолон. Таутомеризація представляється наступним чином:



При використанні в даному винаході термін "гетероциклі" або "гетероцикло" означає необов'язково заміщене, насичене або ненасичене неароматичне (частково ненасичене) кільце, яке являє собою 4-, 5-, 6- або 7-членну моноциклічну систему та містить щонайменше один гетероатом, вибраний з O, S та N, де N та S також необов'язково можуть бути окислені в різні окислені стани. Для біциклічної та трициклічної гетероциклічної кільцевої системи неароматична кільцева система визначається, як така, що являє собою не повністю або частково ненасичену кільцеву систему. Тому біциклічні та трициклічні гетероциклічні кільцеві системи включають гетероциклічні кільцеві системи, у яких одне з конденсованих кілець є ароматичним, а інше (інші) є неароматичним(и). В одному варіанті здійснення гетероциклічний фрагмент являє собою насичене моноциклічне кільце, що містить 5-7 кільцевих атомів та що необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з O, S або N. Гетероциклічна група може бути приєднана до гетероатому або атому вуглецю. Гетероциклік може включати конденсовані або місткові кільця, а також спіроциклічні кільця. Приклади гетероциклів включають дигідрофураніл, діоксоланіл, діоксаніл, дитіаніл, піперазиніл, піролідін, дигідропіраніл, оксатіоланіл, дитіолан, оксатіаніл, тіоморфолінову групу, оксираніл, азиридиніл, оксетаніл, оксепаніл, азетидиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, піролідиніл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, морфолінову групу, піперазиніл, азепініл, оксапініл, оксаазепаніл, оксатіаніл, тіепаніл, азепаніл, діоксепаніл та діазепаніл.

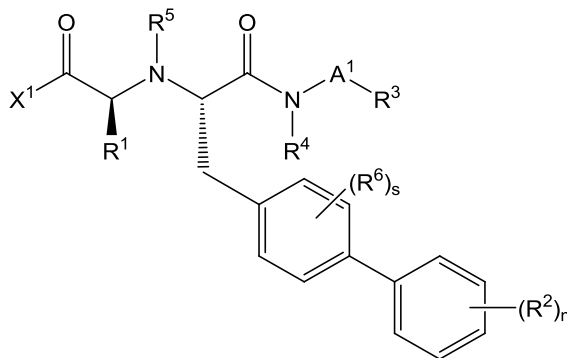
Термін "галоген" включає фтор, бром, хлор, йод та т.п. Термін "пергалогенований" звичайно означає фрагмент, у якому всі атоми водню замінені атомами галогенів.

Термін "гетероатом" включає атоми будь-якого елементу крім вуглецю або водню. Кращими гетероатомами є азот, кисень, сірка та фосфор. У іншому варіанті здійснення гетероатоми вибрані з N, O та S.

Сполуки, запропоновані в даному винаході

В даному винаході описані різні варіанти здійснення даного винаходу. Слід розуміти, що характеристики, зазначені для кожного варіанту здійснення, можна об'єднати з іншими зазначеними характеристиками та отримати інші варіанти здійснення.

Деякі сполуки формули I або I' включають сполуки формули II:



або їх фармацевтично прийнятну сіль, у якій R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , A^1 , s та m приймають значення, приведені вище у визначенні формули I.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули I', I або II, у якій:

X^1 позначає OH або O- C_1 - C_6 -алкіл;

R^1 позначає H або C_1 - C_6 -алкіл;

в кожному випадку R^2 незалежно позначає C_1 - C_6 -алкоксигрупу, гідроксигрупу, галоген, C_1 - C_6 -алкіл, ціаногрупу або трифторметил;

R^4 та R^5 незалежно позначають H або C_1 - C_6 -алкіл;

A^1 позначає зв'язок або C_1 - C_3 -алкіленовий ланцюг;

R^3 позначає 5- або 6-членний гетероарил або C_6 - C_{10} -арил, де кожен гетероарил та арил необов'язково містить один або більше замісників, незалежно вибраних з групи, що включає C_1 - C_6 -алкіл, галоген, галоген- C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкоксигрупу, гідроксигрупу, CO_2H та CO_2C_1 - C_6 -

алкіл;

R^6 в кожному випадку незалежно позначає галоген, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген, C_1 - C_7 -алкіл або галоген- C_1 - C_7 -алкіл;

m дорівнює 0 або є цілим числом, рівним від 1 до 5;

5 s дорівнює 0 або є цілим числом, рівним від 1 до 4; або

їх фармацевтично прийнятної солі.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули I', I або II, у якій:

X^1 позначає OH або $O-C_1-C_6$ -алкіл;

R^1 позначає H або C_1-C_6 -алкіл;

10 в кожному випадку R^2 незалежно позначає C_1-C_6 -алкоксигрупу, гідроксигрупу, галоген, C_1-C_6 -алкіл, ціаногрупу або трифторметил;

R^4 та R^5 незалежно позначають H або C_1-C_6 -алкіл;

A^1 позначає зв'язок або C_1-C_3 -алкіленовий ланцюг;

15 R^3 позначає 5- або 6-членний гетероарил, що необов'язково містить один або більше замісників, незалежно вибраних з групи, що включає C_1-C_6 -алкіл, галоген, галоген- C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкоксигрупу, гідроксигрупу, CO_2H та $CO_2C_1-C_6$ -алкіл;

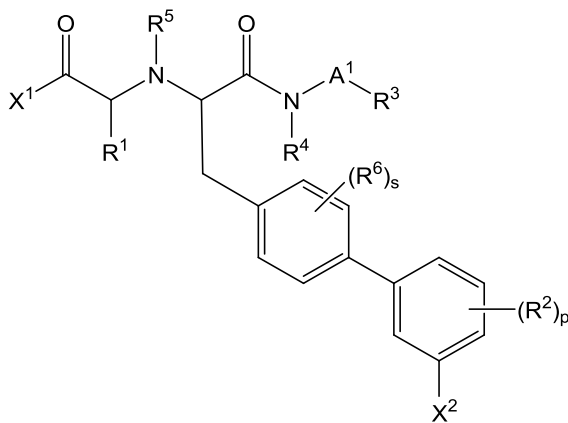
R^6 в кожному випадку незалежно позначає галоген, гідроксигрупу, C_1 - C_7 -алкоксигрупу, галоген, C_1 - C_7 -алкіл або галоген- C_1 - C_7 -алкіл;

m дорівнює 0 або є цілим числом, рівним від 1 до 5;

20 s дорівнює 0 або є цілим числом, рівним від 1 до 4; або

їх фармацевтично прийнятної солі.

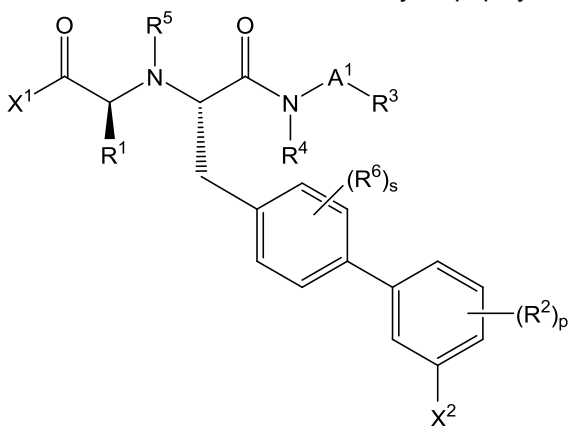
Деякі сполуки формули I або I' включають сполуки формули III:



III

25 або їх фармацевтично прийнятну сіль, у якій R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , A^1 та s приймають значення, приведені вище у визначенні формули I, та X^2 позначає галоген та p дорівнює 0 або є цілим числом, рівним від 1 до 4.

Деякі сполуки формули I', I, II або III включають сполуки формули IV:



IV

30 або їх фармацевтично прийнятну сіль, у якій R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , A^1 , X^2 , s та p приймають значення, приведені вище у визначенні формул I, II та III.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули III або IV або їх фармацевтично прийнятної солі, у якій X^2 позначає Cl. У іншому втіленні цього варіанту здійснення p дорівнює 0.

Приведені нижче варіанти здійснення можна використовувати незалежно, разом або у будь-якій комбінації або субкомбінації:

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук будь-якої з формул I' та I-IV або будь-яких сполук будь-яких інших класів або підкласів, описаних вище, або їх фармацевтично прийнятної солі, у якій A^1 позначає зв'язок або CH_2 . У іншому варіанті здійснення A^1 позначає зв'язок.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук будь-якої з формул I' та I-IV або будь-яких сполук будь-яких інших класів або підкласів, описаних вище, або їх фармацевтично прийнятної солі, у якій R^3 позначає необов'язково заміщений 5- або 6-членний гетероарил. В одному втіленні цього варіанту здійснення R^3 позначає 6-членний кільцевий гетероарил, вибраний з групи, що включає піразин, піридин, піримідин, піранон (наприклад, необов'язково заміщений піран-4-он, піран-2-он, такий як 3-гідроксипіран-4-он, 3-гідроксипіран-2-он), піримідинон та піридинон (наприклад, необов'язково заміщений піридин-4-он або піридин-2-он, такий як, наприклад, 3-гідрокси-1-метилпіридин-4-он або 1-бензилпіридин-2-он). У іншому втіленні цього варіанту здійснення R^3 позначає 5-членний кільцевий гетероарил, вибраний з групи, що включає оксазол, пірол, піразол, ізооксазол, триазол, тетразол, оксадіазол (наприклад, 1-окса-3,4-діазол, 1-окса-2,4-діазол), оксадіазолон (наприклад, оксадіазол-2-он), тіазол, ізотіазол, тіофен, імідазол та тіадіазол. Іншими типовими прикладами R^3 є оксазолон, тіазолон, оксадіазолон, триазолон, оксазолон, імідазолон, піразолон. У іншому варіанті здійснення необов'язковими замісниками гетероарилу незалежно є C_1 - C_6 -алкіл, галоген, галоген- C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкоксигрупа, гідроксигрупа, CO_2H або CO_2C_1 - C_6 -алкіл.

У іншому втіленні описаного вище варіанту здійснення даний винахід відноситься до сполук будь-якої з формул I' та I-IV, або будь-яких сполук будь-яких інших класів або підкласів, описаних вище, або їх фармацевтично прийнятної солі, у якій R^3 позначає тетразол.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук будь-якої з формул I' та I-IV або будь-яких сполук будь-яких інших класів або підкласів, описаних вище, або їх фармацевтично прийнятної солі, у якій R^3 позначає необов'язково заміщений феніл. У іншому варіанті здійснення необов'язковими замісниками фенілу незалежно є C_1 - C_6 -алкіл, галоген, галоген- C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкоксигрупа, гідроксигрупа, CO_2H або CO_2C_1 - C_6 -алкіл. У іншому варіанті здійснення феніл заміщений CO_2H та необов'язково є додатково заміщеним.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук будь-якої з формул I' та I-IV або будь-яких сполук будь-яких інших класів або підкласів, описаних вище, або їх фармацевтично прийнятної солі, у якій R^1 позначає C_1 - C_6 -алкіл (тобто метил, етил, пропіл, ізопропіл).

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук будь-якої з формул I' та I-IV або будь-яких сполук будь-яких інших класів або підкласів, описаних вище, або їх фармацевтично прийнятної солі, у якій R^4 позначає H.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук будь-якої з формул I' та I-IV або будь-яких сполук будь-яких інших класів або підкласів, описаних вище, або їх фармацевтично прийнятної солі, у якій R^5 позначає H.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук будь-якої з формул I' та I-IV або будь-яких сполук будь-яких інших класів або підкласів, описаних вище, або їх фармацевтично прийнятної солі, у якій s дорівнює 0.

У іншому варіанті здійснення групами R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , A^1 , X^2 , m, s та p є групи, визначені як групи R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , A^1 , X^2 , m, s та p в приведеному нижче розділі, присвяченому прикладам.

У іншому варіанті здійснення окремими сполуками, запропонованими в даному винаході, є сполуки, перераховані в приведеному нижче розділі, присвяченому прикладам, або їх фармацевтично прийнятна сіль.

Слід відмітити, що структура деяких зі сполук, запропонованих в даному винаході, включає асиметричні атоми вуглецю. У відповідності з цим слід розуміти, що всі ізомери, утворення яких обумовлено такою асиметрією (наприклад, всі енантіомери та стереоізомери), входять у обсяг даного винаходу, якщо не зазначено інше. Такі ізомери можна отримати в основному у чистому вигляді за допомогою класичних методик розділення та стереохімічно контрольованим синтезом. Крім того, структури та інші сполуки та фрагменти, розглянуті в даній заявці, також включають всі їх таутомери.

При використанні в даному винаході термін "ізомери" означає різні сполуки, які мають одну і ту ж молекулярну формулу, але відрізняються розташуванням та конфігурацією атомів. Крім того, при використанні в даному винаході термін "оптичний ізомер" або "стереоізомер" означає будь-яку з різних стереоізомерних конфігурацій, які можуть існувати для даної сполуки,

запропонованої в даному винаході, та включає геометричні ізомери. Слід розуміти, що замісник може бути приєднаний до атому вуглецю, що є хіральним центром. Тому даний винахід включає енантіомери, діастереоізомери або рацемати сполуки. "Енантіомери" являють собою пару стереоізомерів, які є дзеркальними зображеннями, що не накладаються одне на інше. Суміш двох енантіомерів складу 1:1 називається "рацемічною" сумішшю. Цей термін використовується для позначення рацемічної суміші, якщо це є підходящим. "Діастереоізомери" є стереоізомерами, які містять не менше двох асиметричних атомів, але які не є дзеркальними зображеннями один іншого. Абсолютну стереохімічну конфігурацію описують за допомогою R-S системи Кана-Інгольда-Прелога. Якщо сполука є чистим енантіомером, тоді стереохімічну конфігурацію кожного хірального атому вуглецю можна описати, як R або S. Розділені сполуки, абсолютна конфігурація яких не встановлена, можна описати за допомогою символів (+) або (-) в залежності від напрямку, у якому вони обертають площину поляризації світла при довжині хвилі лінії D натрію (право- та лівообертальні). Деякі сполуки, описані в даному винаході, містять один або більше асиметричних центрів або осей та тому можуть утворювати енантіомери, діастереоізомери та інші стереоізомерні форми, абсолютну стереохімічну конфігурацію яких можна позначити, як (R)- або (S)-. В обсяг даного винаходу входять всі такі можливі ізомери, включаючи рацемічні суміші, оптично чисті форми та суміші проміжного складу. Оптично активні (R)- та (S)-ізомери можна отримати за допомогою хіральних синтонів або хіральних реагентів або виділити за звичайними методиками. Якщо сполука містить подвійний зв'язок, тоді замісники можуть знаходитися в E- або Z-конфігурації. Якщо сполука являє собою дизаміщений циклоалкіл, тоді замісники циклоалкілу можуть знаходитися в цис- або транс-конфігурації. Мається на увазі, що в обсяг даного винаходу входять всі таутомерні форми.

Будь-який асиметричний атом (наприклад, вуглецю та т.п.) сполуки (сполук), запропонованої в даному винаході, може знаходитися в рацемічній або енантіомерно збагаченій формі, наприклад, у (R)-, (S)- або (R, S)-конфігурації. У деяких варіантах здійснення кожен асиметричний атом характеризується енантіомерним надлишком у (R)- або (S)-конфігурації, що становить не менше 50 %, енантіомерним надлишком, що становить не менше 60 %, енантіомерним надлишком, що становить не менше 70 %, енантіомерним надлишком, що становить не менше 80 %, енантіомерним надлишком, що становить не менше 90 %, енантіомерним надлишком, що становить не менше 95 %, або енантіомерним надлишком, що становить не менше 99 %. Замісники атомів, що утворюють кратний зв'язок, якщо це можливо, можуть знаходитися в цис- (Z)- або транс (E)-формі.

Тому при використанні в даному винаході сполука, запропонована в даному винаході, може знаходитися у формі одного з можливих ізомерів, поворотних ізомерів, атропоізомерів, таутомерів або їх сумішей, наприклад, у вигляді в основному чистих геометричних (цис- або транс-) ізомерів, діастереоізомерів, оптичних ізомерів (антиподів), рацематів або їх сумішей.

З використанням відмінностей фізико-хімічних характеристик компонентів всі отримані суміші ізомерів можна розділити на чисті або в основному чисті геометричні або оптичні ізомери, діастереоізомери, рацемати, наприклад, за допомогою хроматографії та/або фракційної кристалізації.

Всі отримані рацемати кінцевих або проміжних продуктів можна розділити на оптичні антиподи за відомими методиками, наприклад, шляхом розділення солей їх діастереоізомерів, отриманих з оптично активною кислотою або основою, з наступним виділенням оптично активної кислоти або основи. Зокрема, таким чином можна використовувати основний фрагмент, щоб розділити сполуки, запропоновані в даному винаході, на оптичні антиподи, наприклад, за допомогою фракційної кристалізації солі, утвореної з оптично активною кислотою, наприклад, винною кислотою, дибензоїлвинною кислотою, діацетилвинною кислотою, ди-О, О'-п-толуїлвинною кислотою, мигдальною кислотою, яблучною кислотою або камфор-10-сульфоною кислотою. Рацемічні продукти також можна розділити за допомогою хіральної хроматографії, наприклад, високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з використанням хірального сорбенту.

При використанні в даному винаході термін "фармацевтично прийнятні солі" означає солі, які зберігають біологічну ефективність та властивості сполук, запропонованих в даному винаході, та які звичайно не є небажаними в біологічному або іншому відношенні. У багатьох випадках сполуки, запропоновані в даному винаході, можуть утворювати солі з кислотою та/або основою внаслідок наявності аміногруп та/або карбоксигруп або аналогічних їм груп.

Фармацевтично прийнятні солі приєднання з кислотами можна утворювати з неорганічними кислотами та з органічними кислотами, наприклад ацетат, аспартат, бензоат, безилат, бромід/гідробромід, бікарбонат/карбонат, бісульфат/сульфат, камфорсульфонат,

хлорид/гідрохлорид, хлортеофілонат, цитрат, етандисульфат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гіпурат, гідройодид/йодид, ізетіонат, лактат, лактобінат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, нафтоат, напзилат, нікотинат, нітрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмітат, памоат, фосфат/гідрофосфат/дигідрофосфат, полігалактуронат, пропіонат, стеарат, сукцинат, сульфосаліцилат, тартрат, тозилат та трифторацетат.

Неорганічні кислоти, з яких можна утворювати солі, включають, наприклад, хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту та т.п.

Органічні кислоти, з яких можна утворювати солі, включають, наприклад, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, гліколеву кислоту, щавлеву кислоту, малеїнову кислоту, малонову кислоту, бурштинову кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, мигдальну кислоту, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, толуолсульфонову кислоту, сульфосаліцилову кислоту та т.п.

Фармацевтично прийнятні солі приєднання з основою можна утворювати з неорганічними та органічними основами.

Неорганічні основи, з яких можна утворювати солі, включають, наприклад, амоній та основи металів груп I-XII Періодичної системи. У деяких варіантах здійснення утворюються солі натрію, калію, амонію, кальцію, магнію, заліза, срібла, цинку та міді; особливо підходящі солі включають солі амонію, калію, натрію, кальцію та магнію.

Органічні основи, з яких можна утворювати солі, включають, наприклад, первинні, вторинні та третинні аміни, заміщені аміни, включаючи природні заміщені аміни, циклічні аміни та основні іонообмінні смоли. Деякі органічні аміни включають ізопропіламін, бензатин, холін, діетаноламін, діетиламін, лізин, меглумін, піперазин та трометамін.

Фармацевтично прийнятні солі, запропоновані в даному винаході, можна синтезувати з вихідної сполуки, основного або кислотного фрагменту за звичайними хімічними методиками. Звичайно такі солі можна отримати за реакцією вільних кислотних форм цих сполук із стехіометричною кількістю відповідної основи (такої як гідроксид, карбонат, бікарбонат та т.п. Na, Ca, Mg або K) або за реакцією вільних основних форм цих сполук із стехіометричною кількістю відповідної кислоти. Такі реакції звичайно проводять у воді або у органічному розчиннику або у їх суміші. Звичайно, якщо це можливо, кращими є неводні середовища, такі як ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил. Переліки додаткових підходящих солей приведені, наприклад, у публікаціях "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985) та "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Будь-яка формула, приведена в даному винаході, також характеризує немічені форми, а також ізотопно-мічені форми сполук. Наприклад, будь-який атом водню, представлений, як "H" у будь-якій з формул в даному винаході, означає всі ізотопні форми водню (наприклад, ^1H , ^2H або D, ^3H); будь-який атом вуглецю, представлений як "C" у будь-якій з формул в даному винаході, означає всі ізотопні форми вуглецю (наприклад, ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C); будь-який атом азоту, представлений як "N", означає всі ізотопні форми азоту (наприклад, ^{14}N , ^{15}N). Інші приклади ізотопів, які входять у обсяг даного винаходу, включають ізотопи кисню, сірки, фосфору, фтору, йоду та хлору, такі як ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I . В обсяг даного винаходу входять різні ізотопно-мічені сполуки, запропоновані в даному винаході, наприклад, в які включені радіоактивні ізотопи, такі як ^3H , ^{13}C , та ^{14}C . В одному варіанті здійснення всі атоми у формулах в даному винаході мають природний ізотопний склад. У іншому варіанті здійснення один або більше атомів водню можуть бути збагачені за допомогою ^2H ; або/та один або більше атомів вуглецю можуть бути збагачені за допомогою ^{11}C , ^{13}C або ^{14}C ; або/та один або більше атомів азоту можуть бути збагачені за допомогою ^{14}N . Такі ізотопно-мічені сполуки застосовні для вивчення метаболізму (що містять ^{14}C), дослідження кінетики реакцій (що містять, наприклад, ^2H або ^3H), в методологіях детектування та візуалізації, таких як позитронна емісійна томографія (ПЕТ) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ), включаючи дослідження розподілення лікарського засобу або субстрату у тканинах або променевою терапією пацієнтів. Зокрема, сполука, що містить ^{18}F або мічена ним, може бути особливо кращою для досліджень за допомогою ПЕТ або ОФЕКТ. Ізотопно-мічені сполуки, запропоновані в даному винаході, та їх проліки звичайно можна отримати за методиками, розкритими в схемах або в прикладах та синтезах, описаних нижче, шляхом заміни реагенту, що не містить ізотопу, на легко доступний ізотопно-мічений реагент.

Крім того, збагачення більш важкими ізотопами, переважно дейтерієм (тобто ^2H або D), може забезпечити деякі терапевтичні переваги, обумовлені їх більш високою метаболічною

стабільністю, наприклад, збільшеною тривалістю напіввиведення *in vivo* або можливістю використання менших доз, або покращенням терапевтичного індексу. Слід розуміти, що в цьому контексті дейтерій розглядається як замісник у сполуці будь-якої з формул I-IV. Концентрацію такого більш важкого ізотопу, зокрема, дейтерію, можна визначити за допомогою коефіцієнта

ізотопного збагачення. Термін "коефіцієнт ізотопного збагачення" при використанні в даному винаході означає відношення вмісту ізотопу до вмісту конкретного ізотопу у природі. Якщо замісник у сполуці, запропонований в даному винаході, означає дейтерій, тоді така сполука характеризується коефіцієнтом ізотопного збагачення для кожного позначеного атому дейтерію, рівним не менше 3500 (вміст дейтерію для кожного позначеного атому дейтерію дорівнює 52,5 %), не менше 4000 (вміст дейтерію дорівнює 60 %), не менше 4500 (вміст дейтерію дорівнює 67,5 %), не менше 5000 (вміст дейтерію дорівнює 75 %), не менше 5500 (вміст дейтерію дорівнює 82,5 %), не менше 6000 (вміст дейтерію дорівнює 90 %), не менше 6333,3 (вміст дейтерію дорівнює 95 %), не менше 6466,7 (вміст дейтерію дорівнює 97 %), не менше 6600 (вміст дейтерію дорівнює 99 %) або не менше 6633,3 (вміст дейтерію дорівнює 99,5 %).

Ізотопно-збагачені сполуки будь-якої з формул I-IV звичайно можна отримати за стандартними методиками, відомими спеціалістам в даній галузі техніки, або за методиками, аналогічними описаним в запропонованих прикладах та синтезах, шляхом використання відповідного ізотопно-збагаченого реагенту замість використовуваного раніше ізотопно-незбагаченого реагенту.

Фармацевтично прийнятні сольвати у контексті даного винаходу включають такі, у яких розчинник, використовуваний при кристалізації, може бути ізотопно-заміщеним, наприклад, D₂O, d₆-ацетон, d₆-ДМСО.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, тобто сполуки формули I', I, II, III або IV, які містять групи, здатні виступати як донори та/або акцептори водневих зв'язків, можуть утворювати сумісні кристали з підходящими речовинами, що утворюють сумісні кристали. Ці сумісні кристали можна отримати зі сполук формули I', I, II, III або IV за відомими методиками сумісної кристалізації. Такі методики включають подрібнення, нагрівання, сумісну відгонку, сумісне плавлення або взаємодію у розчині сполук формули I', I, II, III або IV з речовинами, що утворюють сумісні кристали, за умов кристалізації з виділенням утворених таким чином сумісних кристалів. Підходящі речовини, що утворюють сумісні кристали, включають описані в WO 2004/078163. Отже, даний винахід також відноситься до сумісних кристалів, що включають сполуку формули I', I, II, III або IV, або її фармацевтично прийнятну сіль.

При використанні в даному винаході термін "фармацевтично прийнятний носій" включає будь-який та всі розчинники, диспергуючі середовища, покриття, поверхнево-активні речовини, антиоксиданти, консерванти (наприклад, бактерицидні агенти, фунгіцидні агенти), ізотонічні агенти, агенти, що затримують всмоктування, солі, консерванти, лікарські засоби, стабілізатори лікарських засобів, зв'язуючі, інертні наповнювачі, розпушувачі, змащуючі агенти, підсолджувачі, ароматизатори, барвники, аналогічні матеріали та їх комбінації, як це повинно бути відомо спеціалісту із загальною підготовкою в даній галузі техніки (див., наприклад, публікацію Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). За виключенням випадків, коли звичайний носій несумісний з активним інгредієнтом, мається на увазі його використання у терапевтичних або фармацевтичних композиціях.

Термін "терапевтично ефективна кількість" сполуки, запропонованої в даному винаході, означає кількість сполуки, запропонованої в даному винаході, яка приводить до біологічної або медичної реакції суб'єкта, наприклад, зменшення або інгібування активності ферменту або білку, або полегшує симптоми, уповільнює або затримує прогресування захворювання, або попереджає захворювання та т.п. В одному необмежувачому варіанті здійснення термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки, запропонованої в даному винаході, яка при введенні суб'єкту ефективна (1) щонайменше для часткового ослаблення, пригнічення, попередження та/або полегшення протікання патологічного стану або порушення, або захворювання або симптому, що (i) полегшений шляхом інгібування нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11 або (ii) зв'язаний з активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11, або (iii) характеризується аномальною активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11; або (2) для зменшення або інгібування активності нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11; або (3) для зменшення або інгібування експресії нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11. У іншому необмежувачому варіанті здійснення термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки, запропонованої в даному винаході, яка при введенні в клітину або тканину або у неклітинний біологічний матеріал або середовище ефективна щонайменше для часткового зменшення або інгібування активності нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11; або щонайменше для часткового зменшення або інгібування експресії

нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11.

При використанні в даному винаході термін "суб'єкт" означає тварину. Краще, якщо твариною є ссавець. Суб'єкт також означає, наприклад, приматів (наприклад, людей), корів, овець, кіз, коней, собак, кішок, кроликів, щурів, мишей, риб, птахів та т.п. У деяких варіантах здійснення суб'єктом є примат. У інших варіантах здійснення суб'єктом є людина.

При використанні в даному винаході термін "інгібувати", "інгібування" або "пригнічення" означає ослаблення або пригнічення даного патологічного стану, симптому або порушення, або захворювання або значне ослаблення вихідної біологічної активності або процесу.

При використанні в даному винаході термін "лікувати" або "лікування" будь-якого захворювання або порушення в одному варіанті здійснення означає покращення протікання захворювання або порушення (тобто уповільнення або зупинку або ослаблення розвитку захворювання або щонайменше одного з його клінічних симптомів). У іншому варіанті здійснення "лікувати" або "лікування" означає покращення щонайменше одного фізичного параметру, який може не відчуватися пацієнтом. У ще одному варіанті здійснення "лікувати" або "лікування" означає зміну протікання захворювання або порушення, фізичну (наприклад, стабілізацію симптому, що проявляється), або фізіологічну, (наприклад, стабілізацію фізикального параметру), або і те, і інше. У ще одному варіанті здійснення "лікувати" або "лікування" означає попередження або затримку початку або розвитку, або прогресування захворювання або порушення.

При використанні в даному винаході суб'єкт "потребує" лікування, якщо лікування зробить на такий суб'єкт сприятливий біологічний або медичний вплив або покращить якість його життя.

При використанні в даному винаході (особливо у формулі винаходу), терміни, що використовуються у однині, включають множину, та навпаки, якщо в даному винаході не зазначено інше та якщо це явно не суперечить контексту.

Всі методи, описані в даному винаході, можна виконувати у будь-якому підходящому порядку, якщо в даному винаході не зазначено інше та якщо це явно не суперечить контексту. Використання будь-якого та всіх прикладів або вказівок на типові значення (наприклад, "такий як") в даному винаході призначене просто для кращого опису даного винаходу та не накладає обмеження на обсяг даного винаходу, що визначається формулою винаходу.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, отримують у вільній формі, у вигляді солі або у вигляді їх пролікарських похідних.

Якщо у одній молекулі містяться одночасно основна група та кислотна група, тоді сполуки, запропоновані в даному винаході, також можуть утворювати внутрішні солі, наприклад, цвіттеріонні молекули.

Даний винахід також відноситься до проліків сполук, запропонованих в даному винаході, які *in vivo* перетворюються у сполуки, запропоновані в даному винаході. Проліки являють собою активну або неактивну сполуку, яка після введення суб'єкту хімічно змінюється внаслідок фізіологічного впливу *in vivo*, такого як гідроліз, метаболізм та т.п., з перетворенням у сполуку, запропоновану в даному винаході. Методи приготування та застосування проліків та їх застосовність добре відомі спеціалістам в даній галузі техніки. Проліки можна по характеру розділити на дві неексклюзивні категорії, проліки-біологічні попередники та проліки-носії. Див. публікацію *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Звичайно проліки-біологічні попередники є сполуками, які неактивні або мають низьку активність у порівнянні з активною лікарською сполукою, та містять одну або більше захисних груп, та перетворюються у активну форму внаслідок метаболізму або сольволізу. І активна форма ліків, і будь-який вивільнений продукт метаболізму повинні мати прийнятно низьку токсичність.

Проліки-носії є лікарськими сполуками, які містять фрагмент-переносник, наприклад, які покращують всмоктування або локалізують вивільнення в центрі (центрах) впливу. Для таких проліків-носіїв краще, щоб зв'язок між лікарським фрагментом та фрагментом-переносником був ковалентним, проліки були неактивними або менш активними, ніж лікарська сполука, та будь-який вивільнюваний фрагмент-переносник був у прийнятному ступені нетоксичним. У випадку проліків, для яких фрагмент-переносник призначений для посилення всмоктування, вивільнення фрагменту-переноснику звичайно повинне бути швидким. У інших випадках краще використовувати фрагмент, який забезпечує повільне вивільнення, наприклад, деякі полімери або інші фрагменти, такі як циклодекстрини. Проліки-носії, наприклад, можна використовувати для покращення однієї або більшої кількості наступних характеристик: збільшення ліпофільності, збільшення тривалості фармакологічного впливу, покращення специфічності на ділянці впливу, зменшення токсичності та побічних реакцій та/або покращення характеристик лікарського препарату (наприклад, стабільності, розчинності у воді, пригнічення небажаних

органолептичних або фізико-хімічних характеристик). Наприклад, ліпофільність можна збільшити шляхом етерифікації (а) гідроксигруп ліпофільними карбоновими кислотами (наприклад, карбоною кислотою, що містить щонайменше один ліпофільний фрагмент) або (b) карбоксигруп ліпофільними спиртами (наприклад, спиртом, що містить щонайменше один ліпофільний фрагмент, наприклад, аліфатичними спиртами).

Типовими проліками є, наприклад, ефіри вільних карбонових кислот та S-ацилпохідні тіолів та O-ацилпохідні спиртів або фенолів, де ацил має значення, визначене в даному винаході. Кращими є фармацевтично прийнятні складні ефіри, які шляхом гідролізу у фізіологічних умовах перетворюються у вихідну карбонову кислоту, наприклад, нижч. алкілові складні ефіри, циклоалкілові складні ефіри, нижч. алкенілові складні ефіри, бензилові складні ефіри, моно- або дизаміщені нижч. алкілові складні ефіри, такі як α -(аміно, моно- або ди-нижч.алкіламіно-, карбокси-, нижч. алкоксикарбоніл)-нижч. алкілові складні ефіри, α -(нижч. алканойлокси-, нижч. алкоксикарбоніл- або ди-нижч. алкіламінокарбоніл)-нижч. алкілові складні ефіри, такі як півалоїлоксиметиловий ефір та т. п., що звичайно застосовуються у даній галузі техніки. Крім того, аміни маскують шляхом утворення похідних арилкарбонілоксиметилу, які *in vivo* розщеплюються естеразами з вивільненням вільного лікарського засобу та формальдегіду (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)). Крім того, лікарські засоби, що містять кислотну групу NH, таку як імідазольну, імідну, індольну та т.п., маскують за допомогою N-ацилоксиметильних груп (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Гідроксигрупи маскують шляхом утворення складних та простих ефірів. У EP039051 (Sloan and Little) розкриті проліки, що є основами Маніха гідроксамових кислот, їх одержання та застосування.

Крім того, сполуки, запропоновані в даному винаході, включаючи їх солі, також можна отримати у формі їх гідратів або з включенням інших розчинників, що використовують для їх кристалізації.

Загальна схема синтезу

Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна синтезувати за методиками, описаними на приведених нижче схемах, в прикладах, та за методиками, відомими в даній галузі техніки. Всі сполуки, описані в даному винаході, входять у обсяг даного винаходу як сполуки. Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна синтезувати щонайменше за однією з методик, описаних на схемах 1-3.

В обсязі даного опису тільки група, що легко видаляється, яка не є компонентом конкретних кінцевих шуканих сполук, запропонованих в даному винаході, називається "захисною групою", якщо в контексті не зазначено інше. Захист функціональних груп такими захисними групами, самі захисні групи та реакції їх відщеплення описані, наприклад, у стандартних довідниках, таких як, наприклад J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, та T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999.

Солі сполук, запропонованих в даному винаході, що містять щонайменше одну солеутворюючу групу, можна отримати за відомими методиками. Наприклад, солі сполук, запропонованих в даному винаході, що містять кислотні групи, можна отримати, наприклад, шляхом обробки цих сполук сполуками металів, такими як солі лужних металів підходящих органічних карбонових кислот, наприклад, натрієвою сіллю 2-етилгексанової кислоти, органічними сполуками лужних металів або лужноземельних металів, такими як відповідні гідроксиди, карбонати або гідрокарбонати, такі як гідроксид, карбонат або гідрокарбонат натрію або калію, відповідними сполуками кальцію або аміаком або підходящим органічним аміном, краще використовувати стехіометричні кількості або невеликий надлишок солеутворюючого реагенту. Солі приєднання з кислотами сполук, запропонованих в даному винаході, отримують звичайним чином, наприклад, шляхом обробки сполук кислотою або підходящим іонообмінним реагентом. Внутрішні солі сполук, запропонованих в даному винаході, що містять кислотну та основну солеутворюючі групи, наприклад, вільну карбоксигрупу та вільну аміногрупу, можна отримати, наприклад, шляхом нейтралізації солей, таких як, солі приєднання з кислотами, до ізоелектричної точки, наприклад, слабкими основами, або шляхом обробки іонообмінниками.

Солі можна звичайним чином перетворити у вільні сполуки; солі металів та амонію можна перетворити, наприклад, шляхом обробки підходящими кислотами, та солі приєднання з кислотами, наприклад, шляхом обробки підходящим основним реагентом.

Суміші ізомерів, що отримують у контексті даного винаходу, можна розділити за відомою методикою на окремі ізомери; діастереоізомери можна розділити, наприклад, шляхом розподілення у багатофазній суміші розчинників, перекристалізацією та/або за допомогою хроматографічного розділення, наприклад, на силікагелі, або, наприклад, за допомогою рідинної хроматографії середнього тиску на колонці з оберненою фазою, та рацемати можна

розділити, наприклад, шляхом утворення солей з оптично чистими солеутворюючими реагентами, та отримувану таким чином суміш діастереоізомерів розділити, наприклад, за допомогою фракційної кристалізації або за допомогою хроматографії на колонках з оптично активними речовинами.

5 Проміжні та кінцеві продукти можна обробити та/або очистити за стандартними методиками, наприклад, за допомогою хроматографічних методик, методик розподілення, (пере)кристалізації та т.п.

Приведене нижче в цілому відноситься до всіх способів, зазначених вище та нижче в даному винаході.

10 Всі стадії способу, описані вище, можна виконати за відомих умов проведення реакцій, включаючи спеціально зазначені, за відсутності або звичайно в присутності розчинників або розріджувачів, включаючи, наприклад, розчинники або розріджувачі, які інертні по відношенню до використовуваних реагентів та розчиняють їх, за відсутності або у присутності каталізаторів, конденсуючих реагентів або нейтралізуючих реагентів, наприклад, іонообмінників, таких як

15 катіонообмінники, наприклад, у H^+ формі, в залежності від природи реакції та/або реагентів при зниженій, нормальній або підвищеній температурі, наприклад, при температурі в діапазоні від приблизно -100 до приблизно $190\text{ }^{\circ}\text{C}$; включаючи наприклад, від приблизно -80 до приблизно $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, наприклад, від -80 до $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, при кімнатній температурі, від -20 до $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ або при температурі кипіння використовуваного розчиннику, при атмосферному тиску або в закритій

20 посудині, коли це доцільно, то під тиском та/або у інертній атмосфері, наприклад, у атмосфері аргону або азоту.

На всіх стадіях реакцій утворювані суміші ізомерів можна розділити на окремі ізомери, наприклад, діастереоізомери або енантіомери, або на будь-яку необхідну суміш ізомерів, наприклад, рацемати або суміші діастереоізомерів, наприклад, за методиками, аналогічними описаним в розділі "Додаткові стадії способу".

25

Розчинники, з числа яких можна вибрати розчинники, які є підходящими для будь-якої конкретної реакції, включають зазначені спеціально або, наприклад, воду, складні ефіри, такі як (нижч.) алкіл-(нижч.) алканоати, наприклад, етилацетат, прості ефіри, такі як аліфатичні прості ефіри, наприклад, діетиловий ефір, або циклічні прості ефіри, наприклад, тетрагідрофуран або

30 діоксан, рідкі ароматичні вуглеводні, такі як бензол або толуол, спирти, такі як метанол, етанол або 1- або 2-пропанол, нітрили, такі як ацетонітрил, галогеновані вуглеводні, такі як метиленхлорид або хлороформ, амідні кислот, такі як диметилформамід або диметилацетамід, основи, такі як гетероциклічні азотисті основи, наприклад, піридин або N-метилпіролідін-2-он, ангідриди карбонових кислот, такі як ангідриди (нижч.) алканових кислот, наприклад, оцтовий ангідрид, циклічні, лінійні або розгалужені вуглеводні, такі як циклогексан, гексан або ізопентан, метилциклогексан або суміші цих розчинників, наприклад, водні розчини, якщо в описі способів не зазначено інше. Такі суміші розчинників також можна використовувати при обробці, наприклад, за допомогою хроматографії або розподілення.

Сполуки, включаючи їх солі, також можна отримати у вигляді гідратів або їх кристали можуть, наприклад, включати розчинник, що застосовується для кристалізації. Можуть міститися різні кристалічні форми.

40

Даний винахід також відноситься до таких варіантів здійснення способу, у яких сполука, отримувана на будь-якій стадії способу як проміжний продукт, використовується як вихідна речовина, а потім виконується решта стадій способу, або у яких вихідна речовина утворюється за умов проведення реакції або використовується у вигляді похідної, наприклад, у захищеній

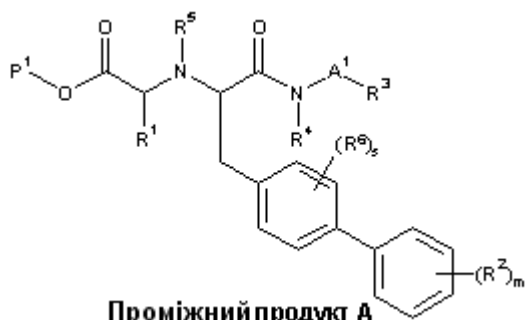
45 формі або у формі солі, або сполуку, отримувану за способом, запропонованим у даному винаході, отримують за умов проведення реакції та потім обробляють *in situ*.

Всі вихідні речовини, структурні фрагменти, реагенти, кислоти, основи, дегідратуючі реагенти, розчинники та каталізатори, використовувані для синтезу сполук, запропонованих в даному винаході, є у продажу або їх можна отримати за методиками органічного синтезу, відомими спеціалісту із загальною підготовкою в даній галузі техніки (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

50

Звичайно сполуки формул та I-IV можна отримати у відповідності з приведеними нижче схемами 1-7.

55 Запропоновані в даному винаході сполуки формули I' або I, у якій X^1 позначає гідроксигрупу, можна отримати шляхом гідролізу проміжного продукту A, у якому A^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 та m приймають значення, приведені вище у визначенні формули I' або I; та P^1 позначає відповідну захисну групу, вибрану з групи, що включає, але не обмежуючись тільки ними, метил, етил або трет-бутил, або метоксибензил, або бензил.



Гідроліз проміжного продукту А можна провести за стандартними методиками з використанням основи, вибраної з групи, що включає, але не обмежуючись тільки ними, NaOH, КОН або LiOH, або кислоти, вибраної з групи, що включає, але не обмежуючись тільки ними, ТФК, HCl або BCl₃. Якщо P¹ позначає бензил або метоксибензил, тоді кращою методикою видалення захисної групи є гідрування в присутності каталізатору, такого як, але не обмежуючись тільки ним, паладій на вугіллі.

В деяких випадках не потрібно проводити гідроліз проміжного продукту А; наприклад, якщо проміжний продукт А є запропонованою в даному винаході сполукою формули I' або I, у якій X¹ позначає О-алкіл.

Схема 1 ілюструє синтез проміжного продукту А. Проміжний продукт А можна отримати за приведеними нижче загальними методиками, представленими на схемі 1, де A¹, P¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, s та m є такими, як визначено вище.

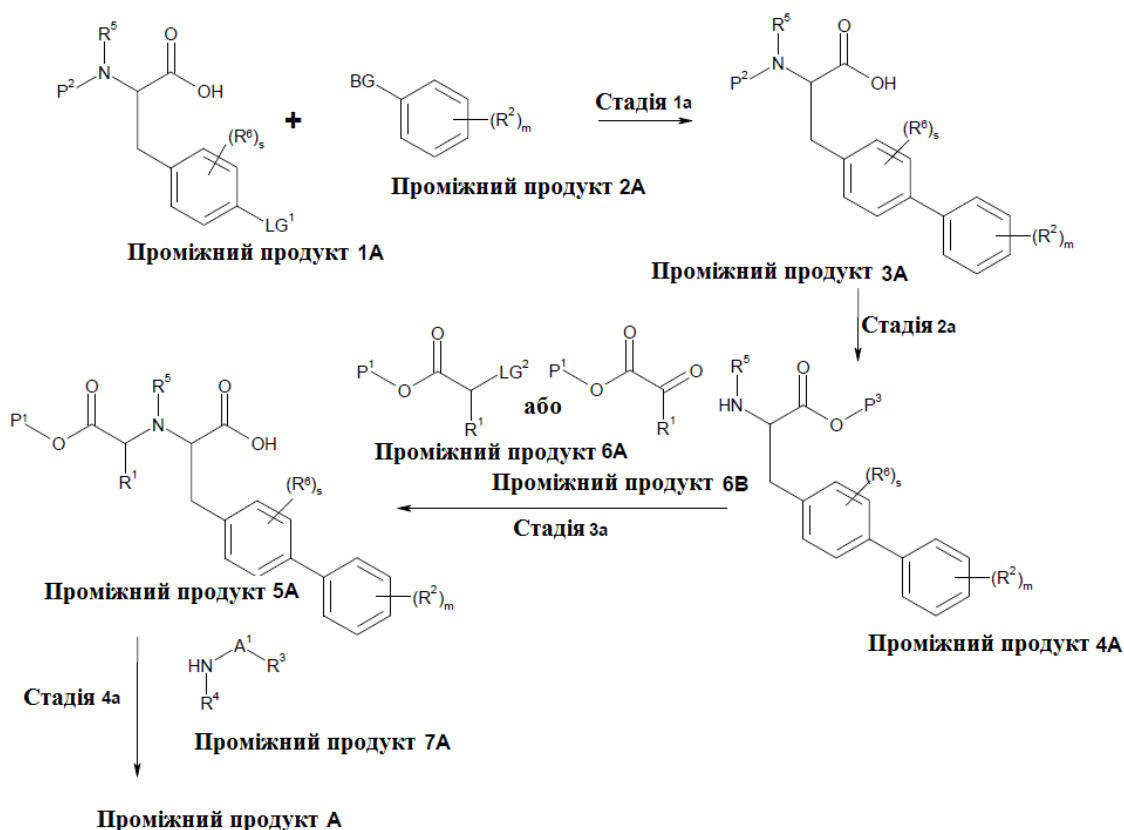


Схема 1

На стадії 1а проміжний продукт 3А можна отримати за реакцією перехресного сполучення проміжного продукту 1А, у якому P² позначає відповідну захисну групу, вибрану з групи, що включає, але не обмежуючись тільки ними, трет-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, флуоренілметилоксикарбоніл, бензил або метоксибензил, та у якому LG¹ позначає відхідну групу, вибрану з групи, що включає, але не обмежуючись тільки ними, галоген (наприклад, бром, хлор або йод) або трифторметансульфонілоксигрупу, та проміжного продукту 2А, у якому R² та m є такими, як описано вище, та у якому BG позначає відповідну групу, вибрану з групи,

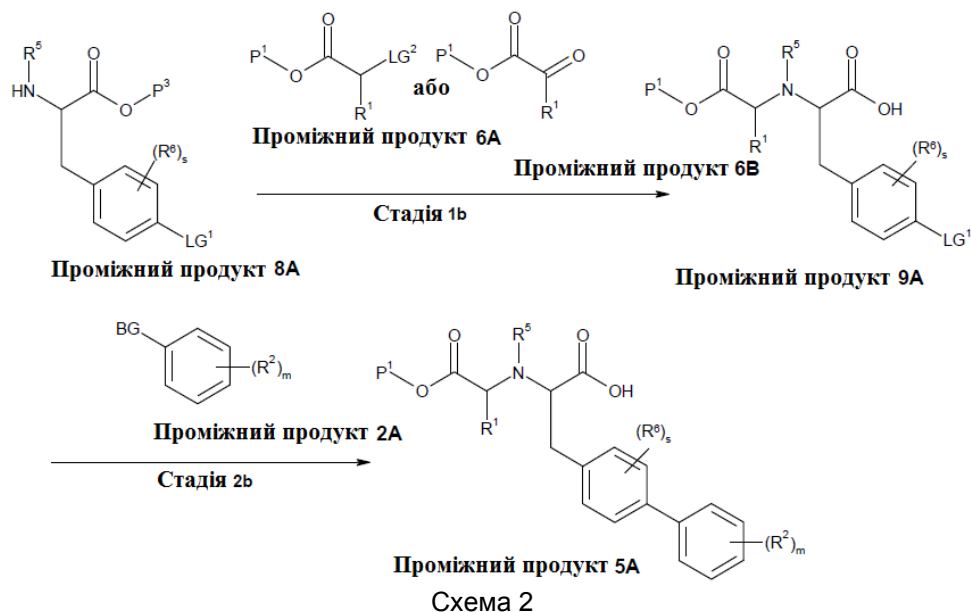
що включає, але не обмежуючись тільки ними, боронову кислоту, трифторборат або ефір боронової кислоти. Можна використовувати відомі методики проведення реакції сполучення, включаючи реакцію сполучення Судзукі-Міяура проміжного продукту 1A та проміжного продукту 2A з використанням паладійовмісних сполук, таких як, але не обмежуючись тільки ними, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(dppf), Pd(PPh₃)₂Cl₂ або Pd(OAc)₂, з фосфіновим лігандом, таким як PPh₃, dppf, PCy₃ або P(t-Bu)₃, та основи, такої як, але не обмежуючись тільки ними, Na₂CO₃, K₃PO₄, K₂CO₃, KF, CsF, NaO-t-Bu або KO-t-Bu.

На стадії 2a проміжний продукт 4A можна отримати шляхом проведеного за відповідною методикою введення захисної групи в проміжний продукт 3A, у якому P³ позначає захисну групу, таку як, але не обмежуючись тільки ними, трет-бутил, метил, бензил, флуоренілметил, аліл або метоксибензил; з наступним видаленням захисної групи P² за відповідною методикою.

На стадії 3a проміжний продукт 5A можна отримати за реакцією проміжного продукту 4A, у якому R², R⁵, R⁶, s, m, та P³ є такими, як визначено вище, з проміжним продуктом 6A, у якому R¹ та P¹ є такими, як визначено вище, та у якому LG² позначає відхідну групу, вибрану з групи, що включає, але не обмежуючись тільки ними, трифторметансульфонілоксигрупу, толуолсульфонілоксигрупу, метансульфонілоксигрупу, йод, бром та хлор, з наступним видаленням захисної групи P³ за відповідною методикою. Альтернативно, проміжні продукти 5A можна отримати за реакцією проміжного продукту 4A з проміжним продуктом 6B, у якому R¹ та P¹ є такими, як визначено вище, з наступним видаленням захисної групи P³ за відповідною методикою. Можна використовувати відомі методики проведення реакції сполучення, включаючи алкілювання проміжного продукту 4A проміжним продуктом 6A з використанням основи, такої як, але не обмежуючись тільки ними, третинний амін (наприклад, триетиламін або N, N-діізопропілетиламін), піридин або K₂CO₃; або відновне амінування проміжного продукту 4A проміжним продуктом 6B при таких умовах, як гідрування в присутності каталізатору, такого як паладій на вугіллі, або відновлення з використанням відновного реагенту (наприклад, NaBH₄, NaBH(OAc)₃ або NaBH₃CN) в присутності або за відсутності кислоти, такої як оцтова кислота, ТФК або Ti(i-PrO)₄.

На стадії 4a проміжний продукт A можна отримати за реакцією сполучення проміжного продукту 5A, у якому P¹, R¹, R², R⁵, R⁶, s та m є такими, як описано вище, та проміжного продукту 7A, у якому A¹, R³, та R⁴ є такими, як описано вище. Можна використовувати відомі методики проведення реакції сполучення, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, перетворення проміжного продукту 5A у відповідний оксазолідин-2,5-діон з використанням таких реагентів, як трифосген, карбонілдіімідазол, 4-нітрофенілхлорформіат або дисукцинімідилкарбонат, перетворення проміжного продукту 5A у відповідний галогенангідрид кислоти з використанням таких реагентів, як тіонілхлорид або оксалілхлорид, або перетворення проміжного продукту 5A у відповідний змішаний ангідрид з використанням таких реагентів, як ClC(O)O-ізобутил, 2,4,6-трихлорбензоїлхлорид або циклічний тример ангідриду пропілфосфонової кислоти (ТЗР), з наступною реакцією оксазолідин-2,5-діону, галогенангідриду кислоти або змішаного ангідриду з проміжним продуктом 7A в присутності або за відсутності основи, такої як третинний амін (наприклад, триетиламін або N, N-діізопропілетиламін) або K₂CO₃. Альтернативно, проміжний продукт 5A можна ввести в реакцію сполучення з проміжним продуктом 7A з використанням реагентів для конденсації пептидів, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, дициклогексилкарбодіїмід (ДЦК), діізопропілкарбодіїмід (ДІК), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)-карбодіїмідгідрохлорид (EDC·HCl), бензотриазол-1-ілокси-трис-піролідинофосфонійгексафторфосфат (PyBOP), або бензотриазол-1-ілокси-трис-(диметиламіно)-фосфонійгексафторфосфат (BOP), в присутності або за відсутності такого реагенту, як 1-гідроксибензотриазол, 1-гідрокси-7-азабензотриазол, або диметиламінопіридин.

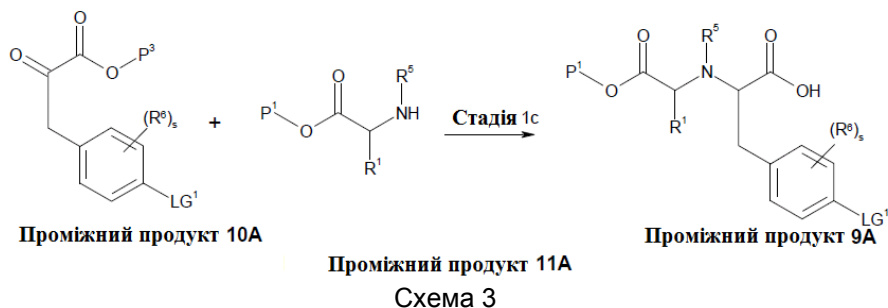
Схема 2 ілюструє синтез проміжного продукту 5A. Проміжний продукт 5A також можна отримати за приведеними нижче методиками, представленими на схемі 2, де BG, LG¹, LG², P¹, P³, R¹, R² та m є такими, як визначено вище.



На стадії 1b проміжний продукт 9А можна отримати за реакцією проміжного продукту 8А, у
 5 якому LG^1 , R^5 , R^6 , s та P^3 є такими, як описано вище, з проміжним продуктом 6А, у якому R^1 , P^1
 та LG^2 є такими, як описано вище, з наступним видаленням захисної групи P^3 за відповідною
 методикою. Альтернативно, проміжні продукти 9А можна отримати за реакцією проміжного
 10 продукту 8А з проміжним продуктом 6В, у якому P^1 та R^1 є такими, як описано вище, з
 наступним видаленням захисної групи P^3 за відповідною методикою. Можна використовувати
 відомі методики проведення реакції, включаючи алкілювання проміжного продукту 8А проміжним
 продуктом 6А з використанням основи, такої як, але не обмежуючись тільки ними, третинний
 амін (наприклад, триетиламін або N , N -діізопропілетиламін), піридин, або K_2CO_3 , або відновне
 амінування проміжного продукту 8А проміжним продуктом 6В, при таких умовах, як гідрування в
 15 присутності каталізатору, такого як паладій на вугіллі, або відновлення з використанням
 відновного реагенту (наприклад, $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$ або $NaBH_3CN$) у присутності або за
 відсутності кислоти, такої як оцтова кислота, ТФК або $Ti(i-PrO)_4$.

На стадії 2b проміжний продукт 5А можна отримати за реакцією перехресного сполучення
 проміжного продукту 9А, у якому LG^1 , P^1 , R^5 , R^6 , R^1 та s є такими, як описано вище, та
 проміжного продукту 2А, у якому BG , m та R^2 є такими, як описано вище. Можна
 20 використовувати відомі методики проведення реакції сполучення, включаючи реакцію
 сполучення Судзукі-Міяура проміжного продукту 9А та проміжного продукту 2А з використанням
 паладійованих сполук, таких як, але не обмежуючись тільки ними, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$ або
 $Pd(OAc)_2$, з фосфіновим лігандом, таким як PPh_3 , $dppf$, PCy_3 або $P(t-Bu)_3$, та основи, такої як,
 але не обмежуючись тільки ними, Na_2CO_3 , K_3PO_4 , K_2CO_3 , KF , CsF , $NaO-t-Bu$ або $KO-t-Bu$.

Проміжні продукти 9А також можна отримати за приведеними нижче загальними
 25 методиками, представленими на схемі 3, де LG^1 , P^1 , P^3 , R^5 , R^6 , R^1 та s є такими, як описано
 вище.



На стадії 1c проміжний продукт 9А можна отримати шляхом відновного амінування
 проміжного продукту 10А, у якому LG^1 , R^6 , s та P^3 є такими, як описано вище, проміжним

продуктом 11А, у якому P^1 , R^5 та R^1 є такими, як описано вище. Можна використовувати відомі методики проведення реакції відновного амінування, включаючи умови, такі як, але не обмежуючись тільки ними, гідрування в присутності каталізатору, такого як паладій на вугіллі, або відновлення з використанням відновного реагенту, такого як, але не обмежуючись тільки ними, $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$ або $NaBH_3CN$, в присутності або за відсутності кислоти, такої як оцтова кислота, ТФК або $Ti(i-PrO)_4$. Проміжний продукт 10А можна отримати за описаною в літературі методикою. Ілюстративний приклад такої методики описаний у WO2006015885.

Проміжний продукт 5А також можна отримати за приведеними нижче загальними методиками, представленими на схемі 4, де m , P^1 , P^3 , R^1 та R^2 є такими, як описано вище.



Схема 4

На стадії 1d проміжний продукт 5А можна отримати шляхом відновного амінування проміжного продукту 12А, у якому m , P^3 , R^5 , R^6 , s , m та R^2 є такими, як описано вище, проміжним продуктом 11А, у якому P^1 , R^5 та R^1 є такими, як описано вище. Можна використовувати відомі методики проведення реакції відновного амінування, включаючи умови, такі як, але не обмежуючись тільки ними, гідрування в присутності каталізатора, такого як паладій на вугіллі, або відновлення з використанням відновного реагенту, такого як, але не обмежуючись тільки ними, $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$ або $NaBH_3CN$, в присутності або за відсутності кислоти, такої як оцтова кислота, ТФК, або $Ti(i-PrO)_4$. Проміжні продукти 12А можна отримати за описаною в літературі методикою. Ілюстративний приклад такої методики описаний в WO2006015885.

Проміжний продукт А також можна отримати по приведеними нижче методиками, представленими на схемі 5, де A^1 , LG^2 , P^1 , P^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , s та m є такими, як описано вище.

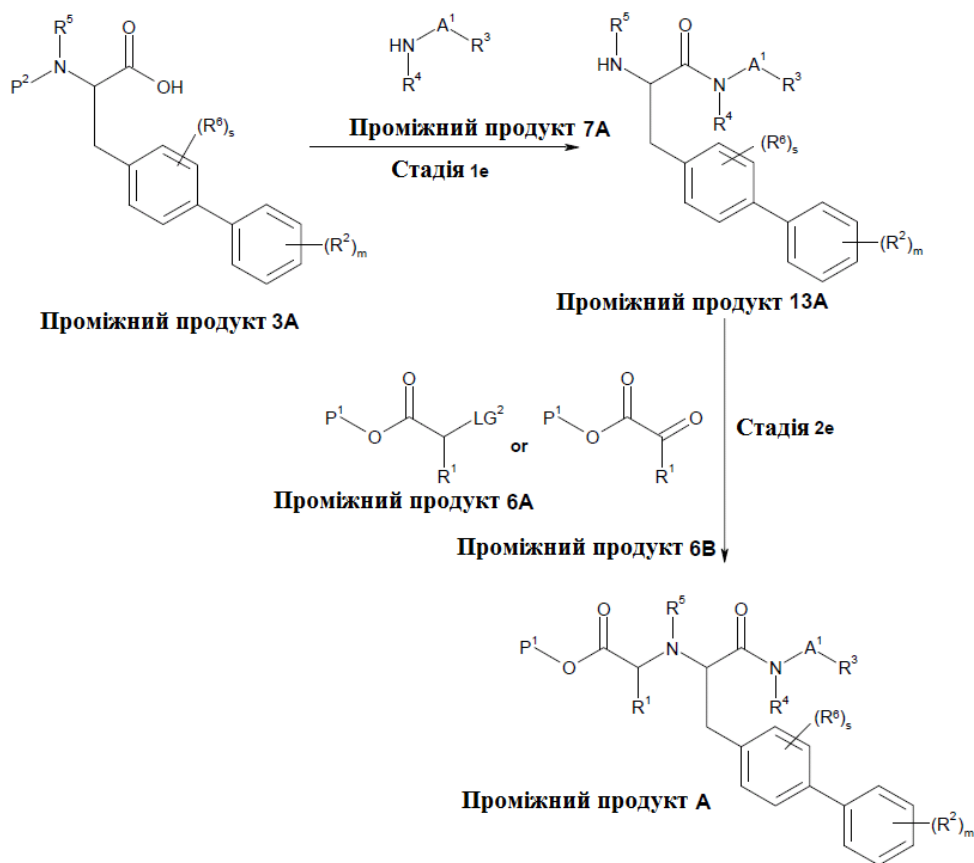


Схема 5

На стадії 1е проміжний продукт 13А можна отримати за реакцією сполучення проміжного продукту 3А та проміжного продукту 7А. Можна використовувати відомі методики проведення реакції сполучення, включаючи але не обмежуючись тільки ними, перетворення проміжного продукту 3А у відповідний оксазолідин-2,5-діон з використанням таких реагентів, як трифосген, карбонілдіімідазол, 4-нітрофенілхлорформіат або дисукцинімідилкарбонат, перетворення проміжного продукту 3А у відповідний галогенангідрид кислоти з використанням таких реагентів, як тіонілхлорид або оксалілхлорид, або перетворення проміжного продукту 3А у відповідний змішаний ангідрид з використанням таких реагентів, як ClC(O)O-ізобутил або 2,4,6-трихлорбензоїлхлорид, з наступною реакцією оксазолідин-2,5-діону, галогенангідриду кислоти або змішаного ангідриду з проміжним продуктом 7А в присутності або за відсутності основи, такої як третинний амін (наприклад, триетиламін або N, N-діізопропілетиламін) або K₂CO₃, та видалення захисної групи P² за відповідною методикою. Альтернативно, проміжний продукт 3А можна ввести в реакцію сполучення з проміжним продуктом 7А з використанням реагентів для конденсації пептидів, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, дициклогексилкарбодіімід (ДЦК), діізопропілкарбодіімід (ДІК), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімідгідрохлорид (EDC·HCl), бензотриазол-1-ілокси-трис-піролідінофосфонійгексафторфосфат (PyBOP) або бензотриазол-1-ілокси-трис-(диметиламіно)-фосфонійгексафторфосфат (BOP), в присутності або за відсутності такого реагенту, як 1-гідроксибензотриазол, 1-гідрокси-7-азабензотриазол або диметиламінопіридин, з наступним видаленням захисної групи P² за відповідною методикою.

На стадії 2е проміжний продукт А можна отримати за реакцією проміжного продукту 13А з проміжним продуктом 6А, у якому LG² є такою, як описано вище. Альтернативно, проміжні продукти А можна отримати за реакцією проміжного продукту 13А з проміжним продуктом 6В. Можна використовувати відомі методики проведення реакції, включаючи алкілування проміжного продукту 13А проміжним продуктом 6А з використанням основи, такої як, але не обмежуючись тільки ними, третинний амін (наприклад, триетиламін або N, N-діізопропілетиламін), піридин або K₂CO₃, або відновне амінування проміжного продукту 13А проміжним продуктом 6В за умов, таких як, але не обмежуючись тільки ними, гідрування в присутності каталізатору, такого як паладій на вугіллі, або відновлення з використанням

реагенту, такого як, але не обмежуючись тільки ними, NaBH_4 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ або NaBH_3CN , в присутності або за відсутності кислоти, такої як оцтова кислота, ТФК або $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$.

Проміжні продукти А також можна отримати за приведеними нижче методиками, представленими на схемі 6, де A^1 , BG, LG^1 , P^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , s та m є такими, як описано вище.

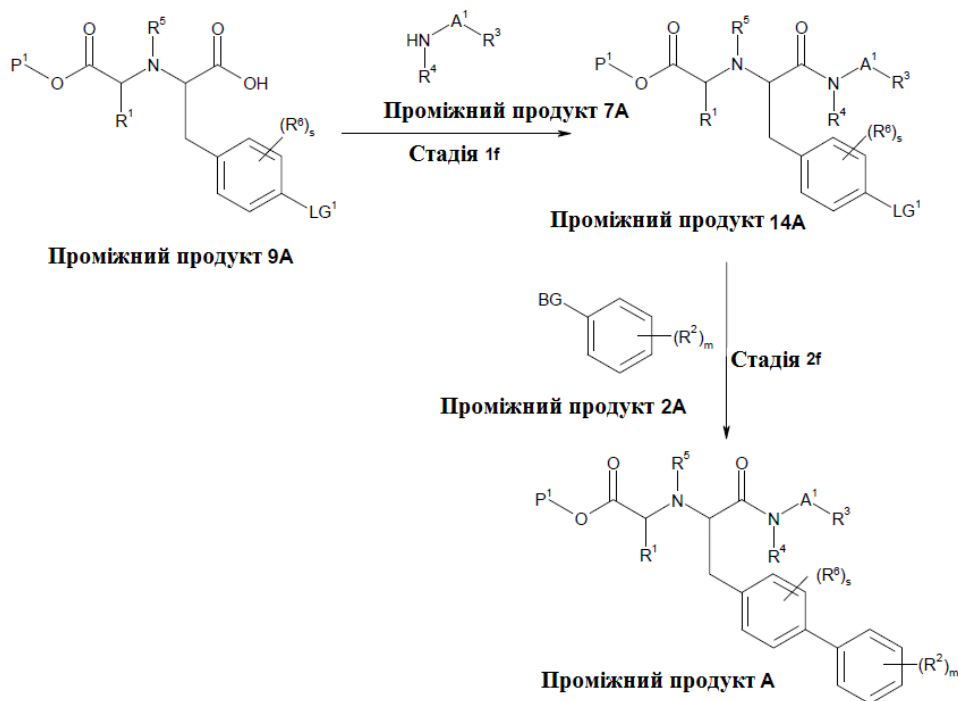


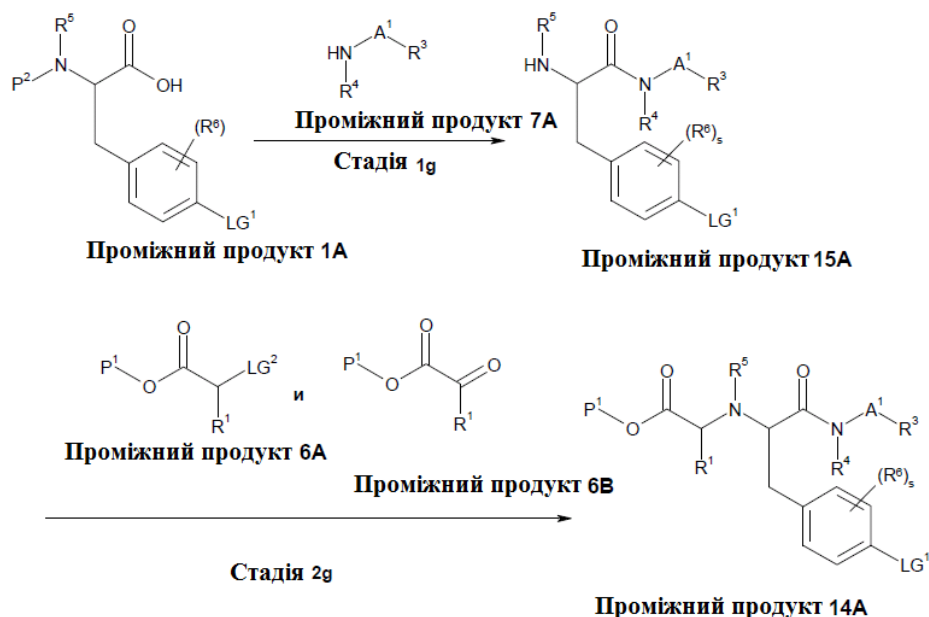
Схема 6

На стадії 1f проміжний продукт 14А можна отримати за реакцією сполучення проміжного продукту 9А, у якому LG^1 , P^1 , R^5 , R^6 , m, s та R^1 є такими, як описано вище, та проміжного продукту 7А. Можна використовувати відомі методики проведення реакції сполучення, включаючи але не обмежуючись тільки ними, перетворення проміжного продукту 9А у відповідний оксазолідин-2,5-діон з використанням таких реагентів, як трифосген, карбонілдіімідазол, 4-нітрофенілхлорформіат або дисукцинімідилкарбонат, перетворення проміжного продукту 9А у відповідний галогенангідрид кислоти з використанням таких реагентів, як тіонілхлорид або оксалілхлорид, або перетворення проміжного продукту 9А у відповідний змішаний ангідрид з використанням таких реагентів, як $\text{ClC}(\text{O})\text{O}$ -ізобутил або 2,4,6-трихлорбензоїлхлорид, з наступною реакцією оксазолідин-2,5-діону, галогенангідриду кислоти або змішаного ангідриду з проміжним продуктом 7А в присутності або за відсутності основи, такої як третинний амін (наприклад, триетиламін або N, N-діізопропілетиламін) або K_2CO_3 . Альтернативно, проміжний продукт 9А можна ввести в реакцію сполучення з проміжним продуктом 7А з використанням реагентів для конденсації пептидів, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, дициклогексилкарбодіілід (ДЦК), діізопропілкарбодіілід (ДІК), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)-карбодіілідгідрохлорид ($\text{EDC} \cdot \text{HCl}$), бензотриазол-1-ілокси-трис-піролідинофосфонійгексафторфосфат (PyBOP) або бензотриазол-1-ілокси-трис-(диметиламіно)-фосфонійгексафторфосфат (BOP), в присутності або за відсутності такого реагенту, як 1-гідроксибензотриазол, 1-гідрокси-7-азабензотриазол або диметиламінопіридин.

На стадії 2f проміжний продукт А можна отримати за реакцією перехресного сполучення проміжного продукту 14А, у якому A^1 , LG^1 , P^1 , R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , m, s та R^4 є такими, як описано вище, та проміжного продукту 2А, у якому R^2 , m та BG є такими, як описано вище. Можна використовувати відомі методики проведення реакції сполучення, включаючи реакцію сполучення Судзукі-Міяура проміжного продукту 14А та проміжного продукту 2А з використанням паладійовмісних сполук, таких як, але не обмежуючись тільки ними, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, або $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, з фосфіновим лігандом, таким як PPh_3 , dppf, PCu_3 або $\text{P}(\text{t-Bu})_3$, та основи, такої як, але не обмежуючись тільки ними, Na_2CO_3 , K_3PO_4 , K_2CO_3 , KF, CsF, NaO-t-Bu або KO-t-Bu.

Проміжні продукти 14А також можна отримати за приведеними нижче методиками,

представленими на схемі 7, де A^1 , LG^1 , LG^2 , P^1 , P^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , s та m є такими, як описано вище.



5

Схема 7

На стадії 1g проміжний продукт 15A можна отримати за реакцією сполучення проміжного продукту 1A, у якому P^2 , R^5 , R^6 , s та LG^1 є такими, як описано вище, та проміжного продукту 7A, у якому A^1 , R^3 та R^4 є такими, як описано вище, з наступним видаленням захисної групи P^2 за відповідною методикою. Можна використовувати відомі методики проведення реакції сполучення, включаючи але не обмежуючись тільки ними, перетворення проміжного продукту 1A у відповідний оксазолідин-2,5-діон з використанням таких реагентів, як трифосген, карбонілдіімідазол, 4-нітрофенілхлорформіат або дисукцинїмідилкарбонат, перетворення проміжного продукту 1A у відповідний галогенангідрид кислоти з використанням таких реагентів, як тіонілхлорид або оксалілхлорид, або перетворення проміжного продукту 1A у відповідний змішаний ангідрид з використанням таких реагентів, як $ClC(O)O$ -ізобутил або 2,4,6-трихлорбензоїлхлорид, з наступною реакцією оксазолідин-2,5-діону, галогенангідриду кислоти або змішаного ангідриду з проміжним продуктом 7A в присутності або за відсутності основи, такої як третинний амін (наприклад, триетиламін або N, N-діізопропілетиламін) або K_2CO_3 . Альтернативно, проміжний продукт 1A можна ввести в реакцію сполучення з проміжним продуктом 7A з використанням реагентів для конденсації пептидів, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, дициклогексилкарбодіїмід (ДЦК), діізопропілкарбодіїмід (ДІК), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)-карбодіїмідгідрохлорид (EDC·HCl), бензотриазол-1-ілокси-трис-піролідинофосфонійгексафторфосфат (PyBOP) або бензотриазол-1-ілокси-трис-(диметиламіно)-фосфонійгексафторфосфат (BOP), в присутності або за відсутності такого реагенту, як 1-гідроксibenзотриазол, 1-гідрокси-7-азабензотриазол або диметиламінопіридин.

На стадії 2g проміжний продукт 14A можна отримати за реакцією проміжного продукту 15A, у якому A^1 , LG^1 , R^3 , R^5 , R^6 , s та R^4 є такими, як визначено вище, з проміжним продуктом 6A, у якому R^1 , P^1 та LG^2 є такими, як визначено вище. Альтернативно, проміжні продукти 14A можна отримати за реакцією проміжного продукту 15A, у якому A^1 , LG^1 , R^3 , R^5 , R^6 , s та R^4 є такими, як визначено вище, з проміжним продуктом 6B, у якому R^1 та P^1 є такими, як описано вище. Можна використовувати відомі методики проведення реакції, включаючи алкілювання проміжного продукту 15A проміжним продуктом 6A з використанням основи, такої як, але не обмежуючись тільки ними, третинний амін (наприклад, триетиламін або N, N-діізопропілетиламін), піридин або K_2CO_3 , або відновне амінування проміжного продукту 15A проміжним продуктом 6B за умов, таких як, але не обмежуючись тільки ними, гідрування в присутності каталізатора, такого як паладій на вугіллі, або відновлення з використанням реагенту, такого як, але не обмежуючись тільки ними, $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$ або $NaBH_3CN$, в присутності або за відсутності кислоти, такої як оцтова кислота, ТФК або $Ti(i-PrO)_4$.

Даний винахід також включає будь-який варіант описаних способів, у якому проміжний продукт, отримуваний на будь-який його стадії, використовують як вихідну речовину та

проводять решту стадій, або у якому вихідні речовини утворюються *in situ* за умов проведення реакції, або у якому компоненти реакції використовують у вигляді їх солей або оптично чистих антиподів.

5 Сполуки, запропоновані в даному винаході, та проміжні продукти також можна перетворити одну в іншу за методиками, звичайно відомими спеціалістам в даній галузі техніки.

Іншим об'єктом даного винаходу є фармацевтична композиція, що містить сполуку, запропоновану в даному винаході, або її фармацевтично прийнятну сіль, та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв. Фармацевтичну композицію можна приготувати для конкретних шляхів введення, таких як пероральне введення, парентеральне введення та ректальне введення та т.п. Крім того, фармацевтичні композиції, запропоновані в даному винаході, можна приготувати у твердій формі (включаючи, але не обмежуючись тільки ними, капсули, таблетки, пігулки, гранули, порошки або супозиторії) або в рідкій формі (включаючи, але не обмежуючись тільки ними, розчини, суспензії або емульсії). Фармацевтичні композиції можна піддати звичайній фармацевтичній обробці, такий як стерилізація, та/або вони можуть містити звичайні інертні розріджувачі, змащуючі агенти або буферні агенти, а також допоміжні речовини, такі як консерванти, стабілізатори, змочуючі агенти, емульгатори та буферні агенти та т.п.

Звичайно фармацевтичні композиції є таблетками або капсулами з желатину, що включають активний інгредієнт, а також:

20 а) розріджувачі, наприклад, лактозу, декстрозу, сахарозу, маніт, сорбіт, целюлозу та/або гліцин;

б) змащуючі агенти, наприклад, діоксид кремнію, тальк, стеаринову кислоту, її магнієву або кальцієву сіль та/або поліетиленгліколь;

для таблеток також:

25 с) зв'язуючі, наприклад, алюмосилікат магнію, крохмальна паста, желатин, трагакантову камедь, метилцелюлозу, натрієву сіль карбоксиметилцелюлози та/або полівінілпіролідон; за необхідності

д) розпушувачі, наприклад, крохмалі, агар, альгінову кислоту або її натрієву сіль, або шипучі суміші; та/або

30 е) абсорбенти, барвники, ароматизатори та підсолоджувачі.

На таблетки за методиками, відомими в даній галузі техніки, можна нанести плівкове покриття або ентросоліюбильне покриття.

Композиції, підходящі для перорального введення, включають сполуку, запропоновану в даному винаході, у ефективній кількості у вигляді таблеток, коржів, водних або масляних суспензій, диспергуємих порошоків або гранул, емульсій, твердих або м'яких капсул або сиропів, або еліксирів. Композиції, призначені для перорального застосування, отримують за будь-якою методикою, відомою в даній галузі техніки для приготування фармацевтичних композицій, та такі композиції можуть містити один або більше агентів, вибраних з групи, що включає підсолоджувачі, ароматизатори, барвники та консерванти, щоб одержати фармацевтично привабливі препарати, що мають приємний смак. Таблетки можуть містити активний інгредієнт в суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними інертними наповнювачами, які є підходящими для виготовлення таблеток. Цими інертними наповнювачами є, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; гранулюючі агенти та розпушувачі, наприклад кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язуючі агенти, наприклад крохмаль, желатин або камедь акації; та змащуючі агенти, наприклад стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки не містять покриття або на них за відомими методиками наносять покриття для затримки розкладу та всмоктування в шлунково-кишковому тракті, що забезпечує безперервний вплив впродовж більш тривалого періоду часу. Наприклад, можна використовувати таку уповільнюючу речовину, як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат. Препарати для перорального застосування також можуть являти собою капсули з твердого желатину, в яких активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або капсули з м'якого желатину, в яких активний інгредієнт змішаний з водою або масляним середовищем, наприклад арахісовим маслом, рідким парафіном або оливковим маслом.

Деякі композиції для ін'єкцій являють собою ізотонічні водні розчини або суспензії, а супозиторії переважно готують з емульсій або суспензій жирів. Зазначені композиції можна стерилізувати та/або додавати до них допоміжні речовини, такі як консервуючі, змочуючі або емульгуючі агенти, стимулятори розчинення, солі для регулювання осмотичного тиску та/або буферні агенти. Крім того, вони також можуть містити інші терапевтично цінні речовини.

Зазначені композиції отримують за звичайними технологіями змішування, гранулювання або нанесення покриттів та вони містять приблизно 0,1-75 %, переважно приблизно 1-50 % активного інгредієнту.

Композиції, підходящі для кризьшкірного введення, включають сполуку, запропоновану в даному винаході, у ефективній кількості з підходящим носієм. Носії, підходящі для кризьшкірного введення, включають вбирувані фармакологічно прийнятні розчинники, що сприяють проникненню через шкіру реципієнта. Наприклад, пристрої для кризьшкірного введення являють собою пов'язку, що включає захисний шар, резервуар, що містить сполуку необов'язково разом з носіями, необов'язково бар'єр, що регулює доставку сполуки через шкіру реципієнта з регульованою та раніше заданою швидкістю протягом тривалого періоду часу, та засоби закріплення пристрої на шкірі.

Композиції, підходящі для місцевого введення, наприклад, на шкіру та в очі, включають водні розчини, суспензії, мазі, креми, гелі або розпорошені композиції, наприклад для подачі у вигляді аерозолі та т.п. Такі пристрої місцевої дії є особливо підходящими для впливу на шкіру. Тому вони є особливо підходящими для використання в засобах місцевої дії, включаючи косметичні, добре відомі в даній галузі техніки. Вони можуть містити солюбілізатори, стабілізатори, агенти, що регулюють тонічність, буферні агенти та консерванти.

При використанні в даному винаході місцеве введення також може являти собою інгаляційне або назальне введення. Звичайно введення проводять у вигляді сухого порошку (окремо або у вигляді суміші, наприклад, сухої суміші з лактозою, у вигляді сумішей з компонентами, наприклад, з фосфоліпідами) за допомогою інгалятора для сухих порошоків або у вигляді аерозольного спрею, що подають з контейнера, який знаходиться під тиском, за допомогою насосу, розпорошуючого пристрою, атомізатору або пристрою типу небулайзер з використанням або без використання підходящого пропеленту.

Даний винахід також відноситься до безводних фармацевтичних композицій та дозованих форм, що включають сполуки, запропоновані в даному винаході, як активні інгредієнти, оскільки вода може полегшувати розклад деяких сполук.

Безводні фармацевтичні композиції та дозовані форми, запропоновані в даному винаході, можна отримати з використанням безводних або маючих низьку вологість інгредієнтів в умовах низької вологості. Безводну фармацевтичну композицію можна готувати та зберігати таким чином, щоб вона залишалась безводною. У відповідності з цим безводні композиції переважно упаковують в матеріали, для яких відомо, що вони захищають від впливу води, таким чином, щоб їх було можна включити в підходящі набори препаратів. Приклади підходящих пакувальних засобів включають, але не обмежуються тільки ними, фольгу, що герметично запаюється, пластмаси, контейнери для разових доз (наприклад, флакони), блістерні упаковки та стрічкові упаковки.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій та дозованих форм, які включають один або більше агентів, які зменшують швидкість, з якою буде розкладатися сполука, запропонована в даному винаході як активний інгредієнт. Такі агенти, які в даному винаході називають "стабілізаторами", включають, але не обмежуються тільки ними, антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота, буферні агенти, регулюючі рН, та сольові буферні агенти та т.п.

Сполуки будь-якої з формул I-IV у вільній формі або у формі фармацевтично прийнятної солі мають цінні фармакологічні характеристики, наприклад, здатність модулювати нейтральну ендопептидазу ЕС 3.4.24.11, наприклад як показують дослідження *in vitro* та *in vivo*, описані в наступних розділах, та тому застосовні для терапії.

Сполуки, запропоновані в даному винаході, або їх фармацевтично прийнятна сіль можуть бути застосовні для лікування захворювання, вибраного з групи, що включає гіпертензію, резистентну гіпертензію, легеневу гіпертензію, легеневу артеріальну гіпертензію, ізольовану систолічну гіпертензію, захворювання периферичних судин, серцеву недостатність, застійну серцеву недостатність, гіпертрофію лівого шлуночку, стенокардію, ренальну недостатність (діабетичну та недіабетичну), ниркову недостатність (включаючи набряк та утримання солі), діабетичну нефропатію, недіабетичну нефропатію, нефротичний синдром, гломерулонефрит, склеродермію, гломерулярний склероз, протеїнурию при первинному захворюванні нирок, нирково-судинну гіпертензію, діабетичну ретинопатію та термінальну стадію ниркової недостатності (ESRD), ендотеліальну дисфункцію, діастолічну дисфункцію, гіпертрофічну кардіоміопатію, діабетичну кардіоміопатію, суправентрикулярну та вентрикулярну аритмію, фібриляцію передсердь (AF), фіброз серця, тріпотіння передсердь, руйнівне ремоделювання судин, стабілізацію бляшки, інфаркт міокарда (MI), фіброз нирок, полікістозне захворювання нирок (PKD), ниркову недостатність (включаючи набряк та утримання солі), циклічний набряк,

хворобу Мен'єра, гіперальдостеронізм (первинний та вторинний) та гіперкальціурію, асцити, глаукому, порушення менструального циклу, передчасні пологи, прееклампсію, ендометріоз та репродуктивні порушення (особливо чоловіче та жіноче безпліддя, синдром полікістозних яєчників, відторгнення трансплантату), астму, обструктивне апное уві сні, запалення, лейкоз, біль, епілепсію, афективні розлади, такі як депресія, та психотичний патологічний стан, такий як слабоумство та стареча сплутаність свідомості, ожиріння та шлунково-кишкові порушення (особливо діарею та синдром подразненої товстої кишки), загоєння ран (особливо діабетичних та венозних виразок та пролежнів), септичний шок, порушення функції вироблення шлункового соку, гіперренінемію, муковісцидоз, рестеноз, діабет типу 2, метаболічний синдром, ускладнення при діабеті та атеросклероз, чоловічу та жіночу статеву дисфункцію. Таким чином, у іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до застосування сполуки формули I', I, II, III або IV або її фармацевтично прийнятої солі. У іншому варіанті здійснення проводять лікування захворювання, вибраного з числа захворювань, які зв'язані з активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11. У іншому варіанті здійснення захворювання вибране з

приведеного вище переліку, ним переважно є гіпертензія, резистентна гіпертензія, легенева гіпертензія, легенева артеріальна гіпертензія, ізольована систолічна гіпертензія, захворювання периферичних судин, серцева недостатність, застійна серцева недостатність, гіпертрофія лівого шлуночку, стенокардія, ренальна недостатність, ниркова недостатність (включаючи набряк та утримання солі), діабетична нефропатія, недіабетична нефропатія, діабет типу 2 та ускладнення при діабеті та найбільш переважно серцево-судинні порушення, такі як гіпертензія, ренальна недостатність, включаючи набряк, та застійна серцева недостатність.

Таким чином, у іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до застосування сполуки формули I', I, II, III або IV або її фармацевтично прийнятої солі для лікування. У іншому варіанті здійснення проводять лікування захворювання, вибраного з числа захворювань, які можна лікувати шляхом інгібування активності нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11.

У іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу лікування захворювання, яке зв'язане з активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11, що включає введення сполуки формули I', I, II, III або IV або її фармацевтично прийнятої солі у терапевтично ефективній кількості. У ще одному варіанті здійснення захворювання вибране з

приведеного вище переліку, ним переважно є гіпертензія, резистентна гіпертензія, легенева гіпертензія, легенева артеріальна гіпертензія, ізольована систолічна гіпертензія, захворювання периферичних судин, серцева недостатність, застійна серцева недостатність, гіпертрофія лівого шлуночку, стенокардія, ренальна недостатність, ниркова недостатність (включаючи набряк та утримання солі), діабетична нефропатія, недіабетична нефропатія, діабет типу 2 та ускладнення при діабеті та найбільш переважно серцево-судинні порушення, такі як гіпертензія, ренальна недостатність, включаючи набряк, та застійна серцева недостатність.

Фармацевтична композиція або комбінація, запропонована в даному винаході, може містити в разовій дозі приблизно 1-1000 мг активного інгредієнту (інгредієнтів) для суб'єкта масою приблизно 50-70 кг, або приблизно 1-500 мг, або приблизно 1-250 мг, або приблизно 1-150 мг, або приблизно 0,5-100 мг, або приблизно 1-50 мг активних інгредієнтів. Терапевтично ефективна доза сполуки, фармацевтичної композиції або їх комбінацій залежить від виду суб'єкта, маси тіла, віку та індивідуального стану, порушення або захворювання, що піддається лікуванню, та його важкості. Лікар, клініцист або ветеринар із загальною підготовкою повинен легко визначити ефективну кількість кожного з активних інгредієнтів, необхідну для попередження, лікування або пригнічення прогресування порушення або захворювання.

Зазначені вище характеристики доз можна визначити за допомогою проведених *in vitro* та *in vivo* досліджень з використанням підходящих ссавців, наприклад, мишей, щурів, собак, мавп або ізольованих органів, тканин та їх препаратів. Сполуки, запропоновані в даному винаході, можна використовувати *in vitro* у вигляді розчинів, наприклад, переважно водних розчинів, та *in vivo* ентально, парентально, переважно внутрівено, наприклад, у вигляді суспензії або водного розчину. Доза *in vitro* може знаходитися в діапазоні концентрацій, що становить приблизно від 10^{-3} до 10^{-9} М. Терапевтично ефективна кількість *in vivo* в залежності від шляху введення може знаходитися в діапазоні, що становить приблизно 0,1-500 мг/кг, або приблизно 1-100 мг/кг.

Активність сполуки, запропонованої в даному винаході, можна оцінити за допомогою проведених *in vitro* та *in vivo* методик та/або за допомогою описаних нижче проведених *in vitro* та *in vivo* методик, детально описаних в даній галузі техніки. Див. основане на часі життя флуоресценції інгібітору протеази дослідження профілю людського калікреїну 7, Doering K, Meder G, Hinnenberger M, Woelcke J, Mayr LM, Hassiepen U *Biomol Screen*. 2009 Jan; 14(1):1-9.

Зокрема, інгібування *in vitro* рекомбінантної нейтральної ендопептидази людини (NEP, ЕС

3.4.24.11) можна вивчити наступним чином:

Рекомбінантну нейтральну ендопептидазу людини (експресовану в клітинах комах та очищену за стандартними методиками, кінцева концентрація 7 пМ) попередньо інкубують з досліджуваними сполуками при різних концентраціях впродовж 1 години при кімнатній температурі в 10 мМ буфері на основі фосфату натрію при рН 7,4, що містить 150 мМ NaCl та 0,05 % (мас./об.) CHAPS. Ферментативну реакцію ініціюють шляхом додавання синтетичного пептидного субстрату Cys(PT14)-Arg-Arg-Leu-Trp-OH до кінцевої концентрації, рівної 0,7 мМ. Гідроліз субстрату приводить до збільшення часу життя флуоресценції (FLT) PT14, вимірюваного за допомогою зчитуючого пристрою FLT, як це описано в публікації Doering et al. (2009). Вплив сполуки на ферментативну активність визначають після проведеної впродовж 1 години (t=60 хвил.) інкубації при кімнатній температурі. Значення IC₅₀, що відповідають концентраціям інгібітору, що приводять до зменшення на 50 % значень FLT, виміряним за відсутності інгібітору, розраховують за залежністю вираженою у відсотках ступеню інгібування від концентрації інгібітору за допомогою програмного забезпечення для лінійної регресії.

За даними дослідження (описаного вище) сполуки, запропоновані в даному винаході, характеризуються ефективністю інгібування, приведеною в представлений нижче таблиці 1.

Таблиця 1

Інгібуюча активність сполук

Сполуки: приклад №	IC ₅₀ (нМ) для NEP людини
Приклад 3-1	0,09
Приклад 3-2	0,3
Приклад 3-4	11
Приклад 3-7	2,4
Приклад 3-10	91
Приклад 3-12	0,2
Приклад 3-13	0,2

Сполуку, запропоновану в даному винаході, можна вводити одночасно щонайменше з одним іншим терапевтичним засобом, або до або після його введення. Сполуку, запропоновану в даному винаході, та інші засоби можна вводити окремо однаковими або різними шляхами або разом в одній фармацевтичній композиції.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до продукту, що містить сполуку формули I', I, II, III або IV або її фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один інший терапевтичний засіб, у вигляді об'єданого препарату для одночасного, окремого або послідовного застосування для лікування. В одному варіанті здійснення лікування є лікування захворювання або патологічного стану, зв'язаного з активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11.

Продукти, що поставляють у вигляді комбінованого препарату, містять композицію, що включає сполуку формули I', I, II, III або IV або її фармацевтично прийнятну сіль та інший терапевтичний засіб (засоби) в одній і тій же фармацевтичній композиції, або сполука формули I', I, II, III або IV або її фармацевтично прийнятну сіль та інший терапевтичний засіб (засоби) в окремих формах, наприклад, у формі набору.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули I', I, II, III або IV або її фармацевтично прийнятну сіль та інший терапевтичний засіб (засоби). Фармацевтична композиція необов'язково може включати фармацевтично прийнятний інертний наповнювач, описаний вище.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до набору, що включає дві або більше окремих фармацевтичних композицій, щонайменше одна з яких містить сполуку формули I', I, II, III або IV або її фармацевтично прийнятну сіль. В одному варіанті здійснення набір включає пристрій для окремого зберігання зазначених композицій, такий як контейнер, розділений флакон або розділений пакет з фольги. Прикладом такого набору є блистерне упакування, яке звичайно використовують для упаковки таблеток, капсул та т.п.

Набір, запропонований в даному винаході, можна застосовувати для введення різних дозованих форм, наприклад, перорально та парентерально, для введення окремих композицій з різними інтервалами, або для попередження впливу окремих композицій однієї на іншу. Щоб сприяти дотриманню пацієнтом режиму лікування, набір, запропонований в даному винаході, звичайно включає настанови з введення.

В комбінованій терапії, запропонованій в даному винаході, сполука, запропонована в даному винаході, та інший терапевтичний засіб можуть бути виготовлені та/або приготовлені одним і тим же або різними виробниками. Крім того, сполука, запропонована в даному винаході, та інший терапевтичний засіб можуть бути об'єднані в комбінованому засобі: (i) до передачі

комбінованого продукту лікарям (наприклад, у випадку набору, що включає сполуку, запропоновану в даному винаході, та інший терапевтичний засіб); (ii) самими лікарями (або під керівництвом лікаря) незадовго до введення; (iii) в самому пацієнті, наприклад, під час послідовного введення сполуки, запропонованої в даному винаході, та іншого терапевтичного засобу.

У відповідності з цим даний винахід відноситься до застосування сполуки формули I', I, II, III або IV або її фармацевтично прийнятної солі для лікування захворювання або патологічного стану, зв'язаного з активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11, де лікарський засіб приготовлений для введення разом з іншим терапевтичним засобом. Даний винахід також відноситься до застосування іншого терапевтичного засобу для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування захворювання або патологічного стану, зв'язаного з активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11, де лікарський засіб приготовлено для введення із сполукою формули I', I, II, III або IV або її фармацевтично прийнятною сіллю.

Даний винахід також відноситься до сполуки формули I', I, III, III або IV або її фармацевтично прийнятної солі, призначеної для застосування в способі лікування захворювання або патологічного стану, зв'язаного з активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11, у якому сполука формули I', I, II, III або IV або її фармацевтично прийнятна сіль приготовлені для введення разом з іншим терапевтичним засобом. Даний винахід також відноситься до іншого терапевтичного засобу, призначеного для застосування в способі лікування захворювання або патологічного стану, зв'язаного з активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11, у якому інший терапевтичний засіб приготовлено для введення разом із сполукою формули I', I, II, III або IV або її фармацевтично прийнятною сіллю. Даний винахід також відноситься до сполуки формули I', I, II, III, або IV або її фармацевтично прийнятної солі, призначеної для застосування в способі лікування захворювання або патологічного стану, зв'язаного з активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11, у якому сполуку формули I', I, II, III або IV або її фармацевтично прийнятну сіль вводять разом з іншим терапевтичним засобом. Даний винахід також відноситься до іншого терапевтичного засобу, призначеного для застосування в способі лікування захворювання або патологічного стану, зв'язаного з активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11, у якому інший терапевтичний засіб вводять разом із сполукою формули I', I, II, III або IV або її фармацевтично прийнятною сіллю.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки формули I', I, II, III або IV або її фармацевтично прийнятної солі для лікування захворювання або патологічного стану, зв'язаного з активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11, при якому пацієнту попередньо (наприклад, не пізніше, ніж за 24 год.) вводили інший терапевтичний засіб. Даний винахід також відноситься до застосування іншого терапевтичного засобу для лікування захворювання або патологічного стану, зв'язаного з активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11, при якому пацієнту попередньо (наприклад, не пізніше, ніж за 24 год.) вводили сполуку формули I', I, II, III або IV або її фармацевтично прийнятну сіль.

В одному варіанті здійснення інший терапевтичний засіб вибрано з групи, що включає інгібітор HMG-Co-A редуктази, блокатор ангіотензинового рецептору (ARBs, антагоніст ангіотензинового рецептору II), інгібітор ангіотензинконвертуючого ферменту (ACE), блокатор кальцієвих каналів (CCB), антагоніст ендотеліну, інгібітор реніну, діуретик, міметик АроА-I, протидіабетичний засіб, засіб, що зменшує ожиріння, блокатор альдостеронового рецептору, блокатор ендотелінового рецептору, інгібітори альдостеронсинтази (ASI), інгібітор CETP або інгібітор фосфодіестерази типу 5 (PDE5).

Термін "у комбінації з" другим засобом або препаратом включає сумісне введення сполуки, запропонованої в даному винаході (наприклад, сполуки будь-якої з формул I-IV або сполуки, іншим чином описаної в даному винаході), разом із другим засобом або препаратом, спочатку введення сполуки, запропонованої в даному винаході, а потім введення другого засобу або препарату або спочатку введення другого засобу або препарату, а потім введення сполуки, запропонованої в даному винаході.

Термін "другий засіб" включає будь-який засіб, який відомий в даній галузі техніки та застосовується для лікування, попередження або ослаблення симптомів порушення або захворювання, описаного в даному винаході, наприклад, порушення або захворювання, що реагує на інгібування нейтральної ендопептидази, такого як, наприклад, гіпертензія, резистентна гіпертензія, легенева гіпертензія, легенева артеріальна гіпертензія, ізольована

систолична гіпертензія, захворювання периферичних судин, серцева недостатність, застійна серцева недостатність, гіпертрофія лівого шлуночку, стенокардія, ренальна недостатність (діабетична або недіабетична), ниркова недостатність (включаючи набряк та утримання солі), діабетична нефропатія, недіабетична нефропатія, нефротичний синдром, гломерулонефрит, склеродермія, гломерулярний склероз, протеїнурія при первинному захворюванні нирок, нирково-судинна гіпертензія, діабетична ретинопатія та термінальна стадія ниркової недостатності (ESRD), ендотеліальна дисфункція, діастолічна дисфункція, гіпертрофічна кардіоміопатія, діабетична кардіоміопатія, суправентрикулярна та вентрикулярна аритмія, фібриляція передсердь (AF), фіброз серця, тріпотіння передсердь, руйнівне ремоделювання судин, стабілізація бляшки, інфаркт міокарда (MI), фіброз нирок, полікістозне захворювання нирок (PKD), ниркова недостатність (включаючи набряк та утримання солі), циклічний набряк, хворобу Мен'єра, гіперальдостеронізм (первинний та вторинний) та гіперкальціурія, асцити, глаукома, порушення менструального циклу, передчасні пологи, прееклампсія, ендометріоз та репродуктивні порушення (особливо чоловіче та жіноче безпліддя, синдром полікістозних яєчників, відторгнення трансплантату), астма, обструктивне апное уві сні, запалення, лейкоз, біль, епілепсія, афективні розлади, такі як депресія, та психотичний патологічний стан, такий як слабоумство та стареча сплутаність свідомості, ожиріння та шлунково-кишкові порушення (особливо діарея та синдром подразненої товстої кишки), загоєння ран (особливо діабетичних та венозних виразок та пролежнів), септичний шок, модуляція секреції шлункового соку, гіперренінемія, муковісцидоз, рестеноз, діабет типу 2, метаболічний синдром, ускладнення при діабеті та атеросклероз, чоловіча та жіноча статева дисфункція.

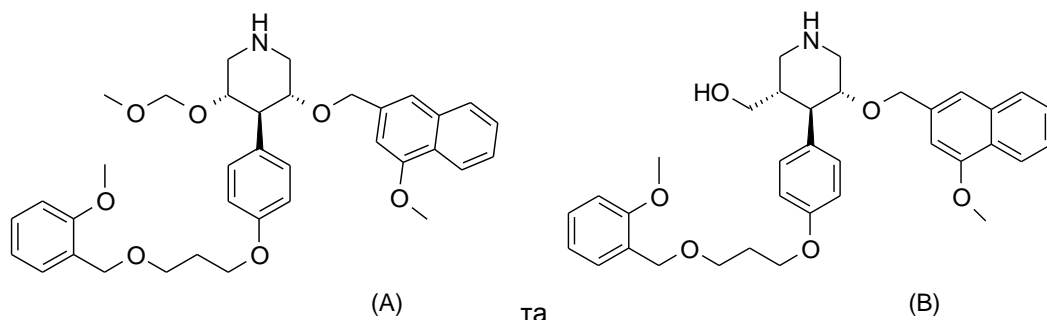
Приклади других засобів включають інгібітори HMG-Co-A редуктази, антагоністи ангіотензинового рецептору II, інгібітори ангіотензинконвертуючого ферменту (ACE), блокатори кальцієвих каналів (CCB), антагоністи ендотеліну, інгібітори реніну, діуретики, міметики АроА-I, протидіабетична засоби, засоби, що зменшують ожиріння, блокатори альдостеронового рецептору, блокатори ендотелінового рецептору, інгібітори альдостеронсинтази (ASI) та інгібітори CETP.

Термін "інгібітор HMG-Co-A редуктази" (що також називається інгібіторами бета-гідроксибета-метилглутарил-коферменту-A редуктази) включає активні засоби, які можна використовувати для зниження вмісту ліпідів, включаючи холестерин, у крові. Приклади включають аторвастатин, церивастатин, компактин, далвастатин, дигідрокомпактин, флуіндостатин, флувастатин, ловастатин, пітавастатин, мевастатин, правастатин, ривастатин, симвастатин та велостатин або їх фармацевтично прийнятні солі.

Термін "інгібітор ACE" (що також називається інгібіторами ангіотензинконвертуючого ферменту) включає молекули, які перешкоджають ферментативному перетворенню ангіотензину I в ангіотензин II. Такі сполуки можна використовувати для регулювання артеріального тиску та для лікування застійної серцевої недостатності. Приклади включають алацеприл, беназеприл, беназеприлат, каптоприл, церонаприл, цилазаприл, делаприл, еналаприл, енаприлат, фозиноприл, імідаприл, лізиноприл, мовелтоприл, периндоприл, хінаприл, раміприл, спіраприл, темокаприл та трандолаприл або їх фармацевтично прийнятні солі.

Термін "антагоніст ендотеліну" включає босентан (див. EP526708A), тезосентан (див. WO96/19459) або їх фармацевтично прийнятні солі.

Термін "інгібітор реніну" включає дитекірен (хімічна назва: [1S-[1R*,2R*,4R*(1R*,2R*)]]-1-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-L-пролін-L-феніл-аланіл-N-[2-гідрокси-5-метил-1-(2-метилпропіл)-4-[[[2-метил-1-[(2-піридиніл-метил)аміно]карбоніл]бутил]аміно]карбоніл]гексил]-N-альфа-метил-L-гістидин-амід); терлакірен (хімічна назва: [R-(R*,S*)]-N-(4-морфолінілкарбоніл)-L-феніلالаніл-N-[1-(циклогексилметил)-2-гідрокси-3-(1-метилетокси)-3-оксо-пропіл]-S-метил-L-цистеїнамід); аліскірен (хімічна назва: (2S, 4S, 5S, 7S)-5-аміно-N-(2-карбамоїл-2,2-диметилетил)-4-гідрокси-7-{[4-метокси-3-(3-метокси-пропокси)феніл]метил}-8-метил-2-(пропан-2-іл)нонанаїд) та занкірен (хімічна назва: [1S-[1R*(R*),2S*,3R*]]-N-[1-(циклогексилметил)-2,3-дигідрокси-5-метилгексил]-альфа-[[2-[[[4-метил-1-піперазиніл]сульфоніл]метил]-1-оксо-3-фенілпропіл]-аміно]-4-триазолпропанаїд) або їх гідрохлориди, або SPP630, SPP635 та SPP800, розроблені фірмою Speedel, або RO 66-1132 та RO 66-1168 формули (A) та (B):

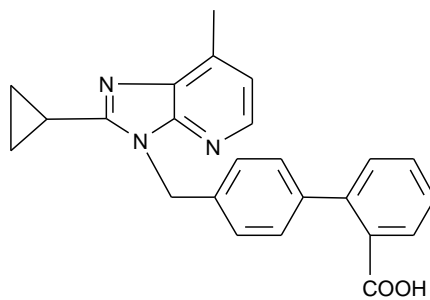


або їх фармацевтично прийнятні солі.

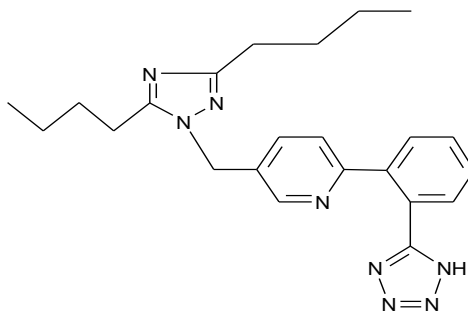
Термін "аліскірен", якщо він спеціально не визначений, означає і вільну основу і його сіль, переважно його фармацевтично прийнятну сіль, найбільш переважно його геміфумарат.

Антагоніст ангіотензинового рецептору II або його фармацевтично прийнятна сіль означає активні інгредієнти, які зв'язуються з підтипом AT_1 рецептору ангіотензину II, але не приводять до активації рецептору. Внаслідок інгібування рецептору AT_1 ці антагоністи можна, наприклад, використовувати як гіпотензивні засоби або для лікування застійної серцевої недостатності.

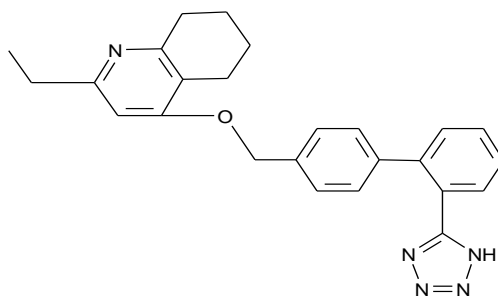
Клас антагоністів рецептору AT_1 включає сполуки, що мають різну структуру, особливо кращими є непептидні сполуки. Наприклад, можна відмітити сполуки, які вибрані з групи, що включає валсартан, лосартан, кандесартан, епросартан, ірбесартан, саприсартан, тазосартан, телмісартан, сполуку, позначувану як E-1477, наступної формули



сполуку, позначувану як SC-52458, наступної формули



та сполуку, позначувану як ZD-8731, наступної формули



або у кожному випадку її фармацевтично прийнятна сіль.

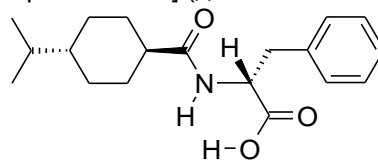
Кращими антагоністами рецептору AT_1 є такі засоби, які є у продажу, найбільш кращим є валсартан або його фармацевтично прийнятна сіль.

Термін "блокатор кальцієвих каналів (CCB)" включає дигідропіридини (DHP) та сполуки, що не представляють собою DHP (наприклад, CCB типу дилтіазема та типу верапамілу). Приклади включають амлодипін, фелодипін, ріозидин, ісрадипін, лацидипін, нікардипін, ніфедипін, нігулдипін, нілудипін, німодипін, нісолдипін, нітрэндипін та нівалдипін та переважно, якщо він є представником сполук, що не являють собою DHP, вибраним з групи, що включає флунаризин, преніламін, дилтіазем, фендипін, галлопаміл, мібефрадил, аніпаміл, тіапаміл та верапаміл або їх фармацевтично прийнятні солі. CCB можна використовувати як гіпотензивні, протистенокардитичні або протиаритмічні лікарські засоби.

Термін "діуретик" включає похідні тіазиду (наприклад, хлортіазид, гідрохлортіазид, метилхлортіазид та хлорталідон).

Термін "міметик АроА-I" включає пептиди D4F (наприклад, формули D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F).

Термін "протидіабетичний засіб" включає засоби, що посилюють секрецію інсуліну, які стимулюють секрецію інсуліну β -клітинами панкреатичних острівків. Приклади включають похідні бігуаніду (наприклад, метформін), сульфонілсечовини (СМ) (наприклад, толбутамід, хлорпропамід, толазамід, ацетогексамід, 4-хлор-N-[(1-піролідиніламіно)-карбоніл]бензолсульфонамід (глікопірамід), глібенкламід (глібурид), гліклазид, 1-бутил-3-метанілілсечовина, карбутамід, глібонурид, гліпізид, гліхідон, глізоксепід, глібутіазол, глібузол, глігексамід, глімідин, гліпінамід, фенбутамід та толілцикламід) або їх фармацевтично прийнятні солі. Інші приклади включають похідні фенілаланіну (наприклад, натеглілід [N-(транс-4-ізопропілциклогексилкарбоніл)-D-фенілаланін] (див. EP196222 та EP526171) формули



репаглілід [(S)-2-етокси-4-{2-[[3-метил-1-[2-(1-піперидиніл)феніл]-бутил]аміно]-2-оксоетил]бензойна кислота] (див. EP589874, EP147850A2, зокрема, приклад 11 на стор. 61, та EP207331A1); дигідрат (2S)-2-бензил-3-(цис-гексагідро-2-ізоіндолінілкарбоніл)-пропіонату кальцію (наприклад, мітиглілід (див. EP 507534)) та глімепілід (див. EP31058). Інші приклади включають інгібітори DPP-IV, агоністи GLP-1 та GLP-1.

DPP-IV забезпечує інактивацію GLP-1. Точніше, DPP-IV забезпечує вироблення антагоністу рецептору GLP-1 та тим самим зменшує тривалість фізіологічної реакції на GLP-1. GLP-1 є основним стимулятором секреції інсуліну підшлунковою залозою та робить безпосередньо сприятливий вплив на видалення глюкози.

Інгібітор DPP-IV може бути пептидним або, переважно, непептидним. Інгібітори DPP-IV, в кожному випадку в загальному вигляді та зокрема розкриті, наприклад, у WO98/19998, DE19616486 A1, WO00/34241 та WO95/15309, у кожному випадку, зокрема, у змісті пунктів формули винаходу, що відносяться до сполук, та в кінцевих продуктах робочих прикладів, описах кінцевих продуктів, фармацевтичних препаратів та формулі винаходу включені в даний винахід як посилання на ці публікації. Кращими є ті сполуки, які спеціально розкриті у прикладі 3 у WO98/19998 та у прикладі 1 у WO00/34241 відповідно.

GLP-1 є інсулінотропним білком, який описаний, наприклад, у публікації W.E. Schmidt et al. in Diabetologia, 28, 1985, 704-707 та в US5705483.

Термін "агоністи GLP-1" при використанні в даному винаході означає варіанти та аналоги

GLP-1(7-36)NH₂, які розкриті, зокрема, у US5120712, US5118666, US5512549, WO91/11457 та у публікації C. Orskov et al in J. Biol. Chem. 264 (1989) 12826. Інші приклади включають сполуку GLP-1(7-37), у якій амідний фрагмент з кінцевою карбоксигрупою у Arg³⁶ замінений на Glu у положенні 37 молекули GLP-1(7-36)NH₂, та її варіанти та аналоги, включаючи GLN⁹-GLP-1(7-37), D-GLN⁹-GLP-1(7-37), ацетил LYS⁹-GLP-1(7-37), LYS¹⁸-GLP-1(7-37) та, особливо, GLP-1(7-37)OH, VAL⁸-GLP-1(7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1(7-37), MET⁸-GLP-1(7-37) та 4-імідазопропіоніл-GLP-1. Особлива перевага також надається аналогу агоністу GLP - ексендину-4, описаному у публікації Greig et al. in Diabetologia 1999, 42, 45-50.

У визначення "протидіабетичного засобу" також включені засоби, що посилюють чутливість до інсуліну, які відновлюють порушену здатність інсулінового рецептору знижувати резистентність до інсуліну та тому підвищують чутливість до інсуліну. Приклади включають маючі гіпоглікемічну здатність похідні тiazолідиндіону (наприклад, глітазон, (S)-((3,4-дигідро-2-(фенілметил)-2H-1-бензопіран-6-іл)метил)tiazолідин-2,4-діон (енглітазон), 5-[[4-(3-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)-1-оксопропіл)феніл]метил]tiazолідин-2,4-діон (дарглітазон), 5-[[4-(1-метилциклогексил)метокси]-феніл]метил]tiazолідин-2,4-діон (циглітазон), 5-[[4-(2-(1-індоліл)етокси)феніл]метил]tiazолідин-2,4-діон (DRF2189), 5-{4-[2-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)етокси]бензил}-tiazолідин-2,4-діон (BM-13.1246), 5-(2-нафтилсульфоніл)tiazолідин-2,4-діон (AY-31637), біс{4-[(2,4-діоксо-5-tiazолідиніл)метил]феніл}метан (YM268), 5-{4-[2-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)-2-гідроксietокси]бензил}-tiazолідин-2,4-діон (AD-5075), 5-[4-(1-феніл-1-циклопропанкарбоніламіно)бензил]-tiazолідин-2,4-діон (DN-108) 5-[[4-(2-(2,3-дигідроіндол-1-іл)етокси)феніл]метил]tiazолідин-2,4-діон, 5-[3-(4-хлорфеніл)]-2-пропініл]-5-фенілсульфоніл)tiazолідин-2,4-діон, 5-[3-(4-хлорфеніл)]-2-пропініл]-5-(4-фторфенілсульфоніл)tiazолідин-2,4-діон, 5-[[4-(2-(метил-2-піридиніламіно)-етокси)феніл]метил]tiazолідин-2,4-діон (розіглітазон), 5-[[4-(2-(5-етил-2-піридил)етокси)феніл]метил]tiazолідин-2,4-діон (піоглітазон), 5-[[4-((3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-1-бензопіран-2-іл)метокси)феніл]-метил]tiazолідин-2,4-діон (троглітазон), 5-[6-(2-фторбензилокси)нафталін-2-ілметил]tiazолідин-2,4-діон (MCC555), 5-[[2-(2-нафтил)бензоксазол-5-іл]-метил]tiazолідин-2,4-діон (T-174) та 5-(2,4-діоксотiazолідин-5-ілметил)-2-метокси-N-(4-трифторметилбензил)бензамід (KRP297)).

Інші протидіабетичні засоби включають модулятори шляхів передачі сигналів для інсуліну, такі як інгібітори протеїнтирозинфосфатаз (PTPases), протидіабетичні сполуки-міметики невеликих молекул та інгібітори глутамінфруктозо-6-фосфатамінотрансферази (GFAT); сполуки, що впливають на порушену регуляцію продукування глюкози в печінці, такі як інгібітори глюкозо-6-фосфатази (G6Pase), інгібітори фруктозо-1,6-бісфосфатази (F-1,6-Bpase), інгібітори глікогенфосфорилази (GP), антагоністи глюкагонового рецептору та інгібітори фосфоенолпіруваткарбоксикінази (PEPCK); інгібітори піруватдегідрогеназикінази (PDHK); інгібітори вивільнення шлунку; інсулін; інгібітори GSK-3; агоністи ретинної рецептору X (RXR); агоністи бета-3 AR; агоністи роз'єднуючих білків (UCP); агоністи PPARγ неглітазонового типу; подвійні агоністи PPARα/PPARγ; протидіабетичні сполуки, що містять ванадій; інкретинові гормони, такі як глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) та агоністи GLP-1; антагоністи імідазолінового рецептору бета-клітин; міглітол; α₂-адренергічні антагоністи та їх фармацевтично прийнятні солі.

Термін "засіб, що зменшує ожиріння" включає інгібітори ліпази (наприклад, орлістат) та засоби пригнічення апетиту (наприклад, сибутрамін та фентермін).

Інгібітор альдостеронсинтази або її фармацевтично прийнятна сіль означає активний інгредієнт, який здатен інгібувати продукування альдостерону. Альдостеронсинтаза (CYP11B2) являє собою мітохондріальний фермент цитохром P450, що каталізує останню стадію продукування альдостерону у корі надниркових, тобто перетворення 11-дезоксикортикостерону у альдостерон. Відомо, що інгібування продукування альдостерону так званими інгібіторами альдостеронсинтази є ефективним варіантом лікування гіпокаліємії, гіпертензії, застійної серцевої недостатності, фібриляції передсердь або ниркової недостатності. Таке інгібування активності альдостеронсинтази спеціалісти в даній галузі техніки легко встановлюють за допомогою стандартних аналізів (див. наприклад, US2007/0049616).

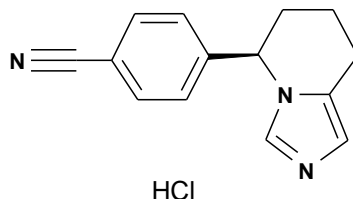
Клас інгібіторів альдостеронсинтази включає стероїдні та нестероїдні інгібітори альдостеронсинтази, останні є найбільш кращими.

Перевага надається наявним у продажу інгібіторам альдостеронсинтази або тим інгібіторам альдостеронсинтази, які затверджені до застосування органами охорони здоров'я.

Клас інгібіторів альдостеронсинтази включає сполуки, що мають різну структуру. Наприклад, можна відмітити сполуки, які вибрані з групи, що включає нестероїдні інгібітори ароматази

анастрозол, фадрозол (включаючи його (+)-енантіомер), а також стероїдний інгібітор ароматази екземестан або у кожному випадку, якщо це застосовно, його фармацевтично прийнятну сіль.

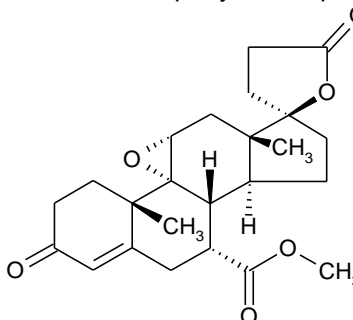
Найбільш кращим нестероїдним інгібітором альдостеронсинтази є (+)-енантіомер гідрохлориду фадрозола (патенти US4617307 та US4889861) формули



5

або, якщо це є підходящим, його фармацевтично прийнятна сіль.

Кращим стероїдним антагоністом альдостерону є еплеренон (див. EP122232 A) формули



або спіронолактон; або у кожному випадку, якщо це є підходящим, його фармацевтично прийнятна сіль.

Інгібіторами альдостеронсинтази, застосовними у зазначеній комбінації, є сполуки та їх аналоги, загалом та конкретно розкриті, наприклад в заявці US2007/0049616, зокрема, в змісті пунктів формули винаходу, що відносяться до сполук, та в кінцевих продуктах робочих прикладів, описах кінцевих продуктів, фармацевтичних препаратів та формулі винаходу включені в дану заявку як посилання на цю публікацію. Кращі інгібітори альдостеронсинтази, застосовні для використання в даному винаході, включають, без накладення обмежень 4-(6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-метилбензонітрил; (4-метоксибензил)метиламід 5-(2-хлор-4-ціанофеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-с]імідазол-5-карбонової кислоти; 4'-фтор-6-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-імідазо[1,5-а]азепін-5-іл)біфеніл-3-карбонітрил; бутиловий ефір 5-(4-ціано-2-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-с]імідазол-5-карбонової кислоти; 4-(6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-с]імідазол-5-іл)-2-метоксибензонітрил; 4-фторбензиловий ефір 5-(2-хлор-4-ціанофеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-с]імідазол-5-карбонової кислоти; метиловий ефір 5-(4-ціано-2-трифторметоксифеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-с]імідазол-5-карбонової кислоти; 2-ізопропоксиетиловий ефір 5-(4-ціано-2-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-с]імідазол-5-карбонової кислоти; 4-(6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-с]імідазол-5-іл)-2-метилбензонітрил; 4-(6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-с]імідазол-5-іл)-3-фторбензонітрил; 4-(6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-с]імідазол-5-іл)-2-метоксибензонітрил; 3-фтор-4-(7-метил-6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-с]імідазол-5-іл)бензонітрил; цис-3-фтор-4-[7-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,5-а]піридин-5-іл]бензонітрил; 4'-фтор-6-(9-метил-6,7,8,9-тетрагідро-5H-імідазо[1,5-а]азепін-5-іл)біфеніл-3-карбонітрил; 4'-фтор-6-(9-метил-6,7,8,9-тетрагідро-5H-імідазо[1,5-а]азепін-5-іл)біфеніл-3-карбонітрил або в кожному випадку його (R)- або (S)-енантіомер; або якщо це є підходящим, його фармацевтично прийнятна сіль.

Термін інгібітори альдостеронсинтази також включають сполуки та аналоги, розкриті в WO2008/076860, WO2008/076336, WO2008/076862, WO2008/027284, WO2004/046145, WO2004/014914, WO2001/076574.

Крім того, інгібітори альдостеронсинтази також включають сполуки та аналоги, розкриті в заявках на патенти US2007/0225232, US2007/0208035, US2008/0318978, US2008/0076794, US2009/0012068, US20090048241 та в заявках на патенти PCT WO2006/005726, WO2006/128853, WO2006128851, WO2006/128852, WO2007065942, WO2007/116099, WO2007/116908, WO2008/119744, а також в заявці на Європейський патент EP1886695. Кращі інгібітори альдостеронсинтази, застосовні для використання в даному винаході, включають, без накладання обмежень 8-(4-фторфеніл)-5,6-дигідро-8H-імідазо[5,1-с][1,4]оксазин; 4-(5,6-дигідро-8H-імідазо[5,1-с][1,4]оксазин-8-іл)-2-фторбензонітрил; 4-(5,6-дигідро-8H-імідазо[5,1-с][1,4]оксазин-8-іл)-2,6-дифторбензонітрил; 4-(5,6-дигідро-8H-імідазо[5,1-с][1,4]оксазин-8-іл)-2-метоксибензонітрил; 3-(5,6-дигідро-8H-імідазо[5,1-с][1,4]оксазин-8-іл)бензонітрил; 4-(5,6-дигідро-

8H-імідазо[5,1-c][1,4]оксазин-8-іл)фталонітрил; 4-(8-(4-ціанофеніл)-5,6-дигідро-8H-імідазо[5,1-c][1,4]оксазин-8-іл)бензонітрил; 4-(5,6-дигідро-8H-імідазо[5,1-c][1,4]оксазин-8-іл)бензонітрил; 4-(5,6-дигідро-8H-імідазо[5,1-c][1,4]оксазин-8-іл)нафталин-1-карбонітрил; 8-[4-(1H-тетразол-5-іл)феніл]-5,6-дигідро-8H-імідазо[5,1-c][1,4]оксазин, розроблені фірмою Speedel, або в кожному випадку його (R)- або (S)-енантіомер; або якщо це є підходящим, його фармацевтично прийнятна сіль.

Термін "блокатор ендотелінового рецептору" включає босентан.

Термін "інгібітор CETP" означає сполуку, яка інгібує білок переносу холестерилового ефіру (CETP), що опосередковує перенос різних складних ефірів холестерину та тригліцеридів від ЛВГ (ліпопротеїни високої густини) до ЛНГ (ліпопротеїни низької густини) та ЛДНГ (ліпопротеїни дуже низької густини). Таке інгібування активності CETP спеціалісти в даній галузі техніки легко визначають за допомогою стандартних методик аналізу (див. наприклад, патент US6140343). Приклади включають сполуки, розкриті в патентах US6140343 та US6197786 (наприклад, етиловий ефір [2R, 4S]4-[(3,5-біс-трифторметилбензил)-метоксикарбоніламіно]-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти (торцетрапіб); сполуки, розкриті в патенті US6723752 (наприклад, (2R)-3-[[3-(4-хлор-3-етилфенокси)феніл]-[3-(1,1,2,2-тетрафторетокси)феніл]метил]аміно}-1,1,1-трифтор-2-пропанол); сполуки, розкриті в заявці на патент US10/807838; похідні поліпептидів, розкриті в патенті US5512548; похідні розенолактону та фосфатвмісні аналоги складного ефіру холестерину, описані у публікації J. Antibiot., 49(8): 815-816 (1996) та Bioorg. Med. Chem. Lett.; 6:1951-1954 (1996) відповідно. Крім того, інгібітори CETP також включають розкриті в WO2000/017165, WO2005/095409 та WO2005/097806.

Кращим інгібітором PDE5 є силденафіл.

Другий засіб, що представляє особливий інтерес, включає антагоністи ендотеліну, інгібітори реніну, антагоністи ангіотензинового рецептору II, блокатори кальцієвих каналів, діуретики, протидіабетичні засоби, такі як інгібітори DPPIV та інгібітори альдостеронсинтази.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до комбінації, переважно фармацевтичної комбінації, що містить сполуку, що відповідає визначенню, приведеному для формули I', I, II, III або IV, або її фармацевтично прийнятну сіль у терапевтично ефективній кількості та один або більше терапевтично активних засобів, вибраних з групи, що включає інгібітори HMG-Co-A редуктази, антагоністи ангіотензинового рецептору II, інгібітори ангіотензинконвертуючого ферменту (ACE), блокатори кальцієвих каналів (CCB), антагоністи ендотеліну, інгібітори реніну, діуретики, міметики AроA-I, протидіабетичні засоби, засоби, що зменшують ожиріння, блокатори альдостеронового рецептору, блокатори ендотелінового рецептору, інгібітори альдостеронсинтази (ASI) та інгібітори CETP.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу інгібування активності нейтральної ендопептидази ЕС. 3.4.24.11 у суб'єкта, який цього потребує, що включає введення суб'єкту сполуки, яка відповідає визначенню, приведеному для формули I', I, II, III або IV, або її фармацевтично прийнятної солі у терапевтично ефективній кількості.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу лікування у суб'єкта порушення або захворювання, зв'язаного з активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11, що включає введення суб'єкту сполуки, яка відповідає визначенню, приведеному для формули I', I, II, III або IV або її фармацевтично прийнятної солі у терапевтично ефективній кількості.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу лікування у суб'єкта порушення або захворювання, зв'язаного з активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11, у якому порушення або захворювання вибране з групи, що включає гіпертензію, резистентну гіпертензію, легеневу гіпертензію, легеневу артеріальну гіпертензію, ізольовану систолічну гіпертензію, захворювання периферичних судин, серцеву недостатність, застійну серцеву недостатність, гіпертрофію лівого шлуночку, стенокардію, ренальну недостатність (діабетичну та недіабетичну), ниркову недостатність (включаючи набряк та утримання солі), діабетичну нефропатію, нефротичний синдром, гломерулонефрит, склеродермію, гломерулярний склероз, протеїнурію при первинному захворюванні нирок, нирково-судинну гіпертензію, діабетичну ретинопатію та термінальну стадію ниркової недостатності (ESRD), ендотеліальну дисфункцію, діастолічну дисфункцію, гіпертрофічну кардіоміопатію, діабетичну кардіоміопатію, суправентрикулярну та вентрикулярну аритмію, фібриляцію передсердь (AF), фіброз серця, тріпотіння передсердь, руйнівне ремоделювання судин, стабілізацію бляшки, інфаркт міокарда (MI), фіброз нирок, полікістозне захворювання нирок (PKD), ниркову недостатність (включаючи набряк та утримання солі), циклічний набряк, хворобу Мен'єра, гіперальдостеронізм (первинний та вторинний) та гіперкальціємію, асцити, глаукому, порушення менструального циклу, передчасні пологи, прееклампсію, ендометріоз та репродуктивні порушення (особливо чоловіче та жіноче безпліддя, синдром полікістозних яєчників, відторгнення трансплантата), астму,

обструктивне апное уві сні, запалення, лейкоз, біль, епілепсію, афективні розлади, такі як депресія, та психотичний патологічний стан, такий як слабоумство та стареча сплутаність свідомості, ожиріння та шлунково-кишкові порушення (особливо діарею та синдром подразненої товстої кишки), загоєння ран (особливо діабетичних та венозних виразок та пролежнів), септичний шок, порушення функції вироблення шлункового соку, гіперренінемію, муковісцидоз, рестеноз, діабет типу 2, метаболічний синдром, ускладнення при діабеті та атеросклероз, чоловічу та жіночу статеву дисфункцію.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки, яка відповідає визначенню, приведеному для формули I', I, II, III або IV, призначена для застосування як лікарський засіб.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до застосування сполуки, яка відповідає визначенню, приведеному для формули I', I, II, III або IV, або її фармацевтично прийнятної солі для лікування у суб'єкта порушення або захворювання, зв'язаного з активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до застосування сполуки, яка відповідає визначенню, приведеному для формули I', I, II, III або IV, для приготування лікарського засобу, для лікування у суб'єкта порушення або захворювання, що характеризується активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11, де зазначене порушення або захворювання переважно вибране з групи, що включає гіпертензію, резистентну гіпертензію, легеневу гіпертензію, легеневу артеріальну гіпертензію, ізольовану систолічну гіпертензію, захворювання периферичних судин, серцеву недостатність, застійну серцеву недостатність, гіпертрофію лівого шлуночку, стенокардію, ренальну недостатність (діабетичну та недіабетичну), ниркову недостатність (включаючи набряк та утримання солі), діабетичну нефропатію, недіабетичну нефропатію, нефротичний синдром, гломерулонефрит, склеродермію, гломерулярний склероз, протеїнурію при первинному захворюванні нирок, нирково-судинну гіпертензію, діабетичну ретинопатію та термінальну стадію ниркової недостатності (ESRD), ендотеліальну дисфункцію, діастолічну дисфункцію, гіпертрофічну кардіоміопатію, діабетичну кардіоміопатію, суправентрикулярну та вентрикулярну аритмію, фібриляцію передсердь (AF), фіброз серця, тріпотіння передсердь, руйнівне ремоделювання судин, стабілізацію бляшки, інфаркт міокарда (MI), фіброз нирок, полікістозне захворювання нирок (PKD), ниркову недостатність (включаючи набряк та утримання солі), циклічний набряк, хворобу Мен'єра, гіперальдостеронізм (первинний та вторинний) та гіперкальціюрію, асцити, глаукому, порушення менструального циклу, передчасні пологи, прееклампсію, ендометріоз та репродуктивні порушення (особливо чоловіче та жіноче безпліддя, синдром полікістозних яєчників, відторгнення трансплантату), астму, обструктивне апное уві сні, запалення, лейкоз, біль, епілепсію, афективні розлади, такі як депресія, та психотичний патологічний стан, такий як слабоумство та стареча сплутаність свідомості, ожиріння та шлунково-кишкові порушення (особливо діарею та синдром подразненої товстої кишки), загоєння ран (особливо діабетичних та венозних виразок та пролежнів), септичний шок, порушення функції вироблення шлункового соку, гіперренінемію, муковісцидоз, рестеноз, діабет типу 2, метаболічний синдром, ускладнення при діабеті та атеросклероз, чоловічу та жіночу статеву дисфункцію.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до застосування сполуки, яка відповідає визначенню, приведеному для формули I', I, II, III або IV, для лікування у суб'єкта порушення або захворювання, що характеризується активністю нейтральної ендопептидази ЕС 3.4.24.11, де зазначене порушення або захворювання вибране з групи, що включає гіпертензію, резистентну гіпертензію, легеневу гіпертензію, легеневу артеріальну гіпертензію, ізольовану систолічну гіпертензію, захворювання периферичних судин, серцеву недостатність, застійну серцеву недостатність, гіпертрофію лівого шлуночку, стенокардію, ренальну недостатність (діабетичну та недіабетичну), ниркову недостатність (включаючи набряк та утримання солі), діабетичну нефропатію, недіабетичну нефропатію, нефротичний синдром, гломерулонефрит, склеродермію, гломерулярний склероз, протеїнурію при первинному захворюванні нирок, нирково-судинну гіпертензію, діабетичну ретинопатію та термінальну стадію ниркової недостатності (ESRD), ендотеліальну дисфункцію, діастолічну дисфункцію, гіпертрофічну кардіоміопатію, діабетичну кардіоміопатію, суправентрикулярну та вентрикулярну аритмію, фібриляцію передсердь (AF), фіброз серця, тріпотіння передсердь, руйнівне ремоделювання судин, стабілізацію бляшки, інфаркт міокарда (MI), фіброз нирок, полікістозне захворювання нирок (PKD), ниркову недостатність (включаючи набряк та утримання солі), циклічний набряк, хворобу Мен'єра, гіперальдостеронізм (первинний та вторинний) та гіперкальціюрію, асцити, глаукому, порушення менструального циклу, передчасні пологи, прееклампсію, ендометріоз та репродуктивні порушення (особливо чоловіче та жіноче безпліддя, синдром полікістозних

яєчників, відторгнення трансплантату), астму, обструктивне апное уві сні, запалення, лейкоз, біль, епілепсію, афективні розлади, такі як депресія, та психотичний патологічний стан, такий як слабоумство та стареча сплутаність свідомості, ожиріння та шлунково-кишкові порушення (особливо діарею та синдром подразненої товстої кишки), загоєння ран (особливо діабетичних та венозних виразок та пролежнів), септичний шок, порушення функції вироблення шлункового соку, гіперренінемію, муковісцидоз, рестеноз, діабет типу 2, метаболічний синдром, ускладнення при діабеті та атеросклероз, чоловічу та жіночу статеву дисфункцію.

Приклади здійснення даного винаходу:

Приведені нижче приклади призначені для ілюстрації даного винаходу та їх не слід вважати обмежувачими. Температури вказані в стоградусній шкалі. Якщо не зазначено інше, всі випарювання проводять при зниженому тиску, переважно при тиску, рівному приблизно від 15 мм рт. ст. до 100 мм рт. ст. (= 20-133 мбар). Структуру кінцевих продуктів, проміжних продуктів та вихідних речовин підтверджують за допомогою стандартних аналітичних методик, наприклад, за допомогою мікроаналізу та спектроскопічних методик, наприклад, МС, ІЧ, ЯМР. Використані аббревіатури є звичайними для даної області техніки.

Всі вихідні речовини, структурні фрагменти, реагенти, кислоти, основи, дегідратуючі реагенти, розчинники та каталізатори, що використовуються для синтезу сполук, запропонованих в даному винаході, є у продажу або їх можна отримати за методиками органічного синтезу, відомими спеціалісту із загальною підготовкою в даній галузі техніки (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Крім того, сполуки, запропоновані в даному винаході, можна отримати за методиками органічного синтезу, відомими спеціалісту із загальною підготовкою в даній галузі техніки, приведеними в представлених нижче прикладах.

Абревіатури:

br: широкий	bs: широкий синглет
Ac: ацетил	атм.: атмосфера
Bn: бензил	Boc: трет-бутоксикарбоніл
d: дублет	dd: дублет дублетів
ДХМ: дихлорметан	ДМЕ: 1,4-диметоксиетан
ДМФА: N, N-диметилформамід	ДМСО: диметилсульфоксид
ДДМ: детектор з діодною матрицею	ДТТ: дитіотреїтол
ЕДТК: етилендіамінтетраоцтова кислота	ІЕР: іонізація електророзпиленням
Et та EtOAc: етил та етилацетат	
ГАТУ: O-(7-азобензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній-гексафторфосфат	НОВt: 1-гідрокси-7-азабензотриазол
ВЕРХ: високоефективна рідинна хроматографія ВЕРХ-RT (час утримання)	РХ та РХМС: рідинна хроматографія та рідинна хроматографія та мас-спектрометрія
год.: година(и)	ІЧ: інфрачервоний
MeOH: метанол	МС: мас-спектрометрія
m: мультиплет	хвил.: хвилина (хвилини)
Me: метил	m/z: відношення маси до заряду
M та mM: молярна та мілімолярна концентрація	мг: міліграм
НВ: не визначено	ЯМР: ядерний магнітний резонанс
PMBCl: пара-метоксибензилхлорид	Pr та iPr: пропіл та ізопропіл
част./млн: частин на мільйон	Pd/C: паладій на вугіллі
Ph: феніл	q: квартет
ОФ: обернена фаза	КТ: кімнатна температура
s: синглет	t: триплет
ТФК: трифтороцтова кислота	ТГФ: тетрагідрофуран
ТШХ: тонкошарова хроматографія	tBu: трет-бутил
мкл, мл та л: мікролітр, мілілітр та літр	Tris-HCl: амінотріс(гідроксиметил)-метангідрохлорид
	УФ: ультрафіолетове випромінювання

Встановлено, що значення IC₅₀ для сполук прикладів 3-1 та 3-2-3-15 знаходяться в діапазоні від приблизно 0,001 нМ до приблизно 10000 нМ для NEP.

Умови для вимірювання часу утримання є наступними:

Умови проведення ВЕРХ А:

Колонка: INERTSIL C8-3, 3 мкм×33 мм×3,0 мм, при 40 °С.

Швидкість потоку: 2 мл/хвил.

Рухома фаза: А) 0,5 мМ форміату амонію в H₂O; В) 50 % MeOH в CH₃CN

5 Гradientний режим: лінійний gradientний режим від 5 % В до 95 % В за 2 хвил.

Детектування: ДДМ-УФ при 210-400 нм

Умови проведення ВЕРХ В:

Колонка: INERTSIL C8-3, 3 мкм×33 мм×3,0 мм, при 40 °С.

Швидкість потоку: 2 мл/хвил.

10 Рухома фаза: А) 0,1 % мурашиної кислоти в H₂O; В) 50 % MeOH в CH₃CN

Gradientний режим: лінійний gradientний режим від 5 % В до 95 % В за 2 хвил.

Детектування: ДДМ-УФ при 210-400 нм

Умови проведення ВЕРХ С:

Колонка: INERTSIL C8-3, 3 мкм×33 мм×3,0 мм, при 40 °С.

15 Швидкість потоку: 2 мл/хвил.

Рухома фаза: А) 0,5 мМ форміату амонію в H₂O; В) 50 % MeOH в CH₃CN

Gradientний режим: лінійний gradientний режим від 40 % В до 95 % В за 2 хвил.

Детектування: ДДМ-УФ при 210-400 нм

Умови проведення ВЕРХ D:

20 Колонка: INERTSIL C8-3, 3 мкм×33 мм×3,0 мм, при 40 °С.

Швидкість потоку: 2 мл/хвил.

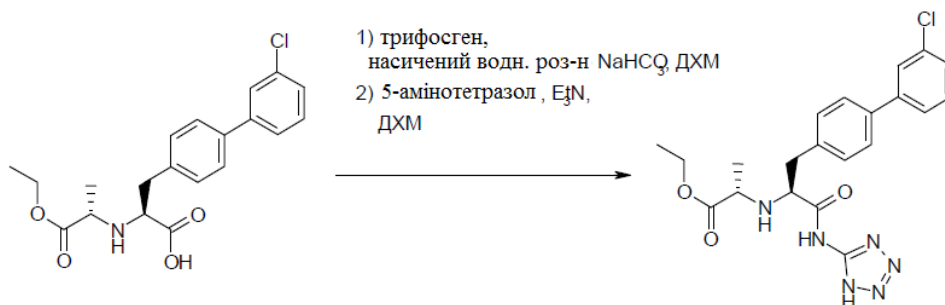
Рухома фаза: А) 0,1 % мурашиної кислоти в H₂O; В) 50 % MeOH в CH₃CN

Gradientний режим: лінійний gradientний режим від 40 % В до 95 % В за 2 хвил.

Детектування: ДДМ-УФ при 210-400 нм

25 Відносну стереохімічну конфігурацію визначали за допомогою двомірного ЯМР. Можна очікувати, що за умов проведення реакції стереоцентр, що містить біс-фенілметильну групу, буде рацемізуватися. Тому абсолютну стереохімічну конфігурацію визначали на основі відносної стереохімічної конфігурації та абсолютної стереохімічної конфігурації стереоцентру, що містить біс-фенілметильну групу.

30 Приклад 1-1: Синтез етилового ефіру (S)-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)етиламіно]пропіонової кислоти



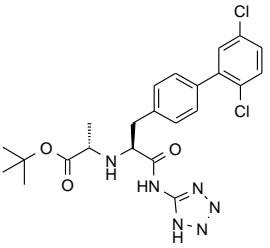
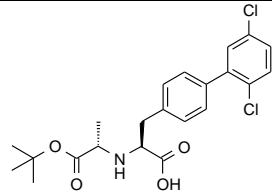

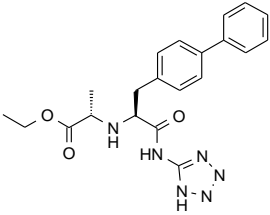
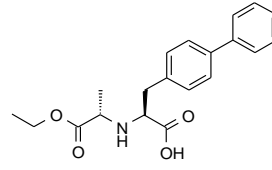

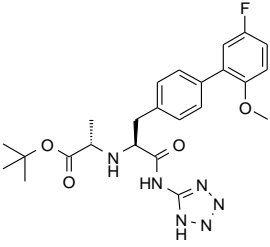
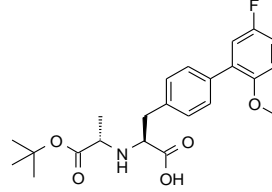

35 До суспензії (S)-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-((S)-1-етоксикарбонілетиламіно)-пропіонової кислоти (4,0 г, 10,84 ммоль) в дихлорметані (60 мл) та насиченому водному розчині NaHCO₃ (10 мл) додавали трифосген (1,90 г, 6,39 ммоль). Після енергійного перемішування впродовж 0,5 години реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc та частково концентрували при зниженому тиску. Надлишок трифосгену нейтралізували шляхом додавання насиченого водного розчину NaHCO₃ та перемішували впродовж 0,5 години. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc та промивали сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли у дихлорметані (50 мл). До суміші при 0 °С додавали триетиламін (1,93 мл, 13,8 ммоль) та 5-аміно-1H-тетразол (1,18 г, 13,84 ммоль) та реакційну суміш поступово нагрівали до кімнатної температури. Після перемішування впродовж 2 годин реакційну суміш концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: 10 % MeOH в дихлорметані) та отримували суміш шуканого транс-ізомеру та цис-ізомеру продукту. Отриману речовину тричі перекристалізували з CH₃CN та отримували етиловий ефір (S)-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)-етиламіно]-пропіонової кислоти (3,92 г). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,11 (t, 3H, J=7,1 Гц), 1,15 (d, 3H, J=6,8 Гц), 2,89 (dd, 1H, J=8,1, 13,7 Гц), 3,02 (dd, 1H, J=5,8, 14,0 Гц), 3,27-3,36 (m, 1H), 3,75-3,83 (m, 1H), 4,01 (q, 2H, J=7,1 Гц), 7,34 (d, 2H, J=8,3 Гц), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H, J=7,8, 7,8

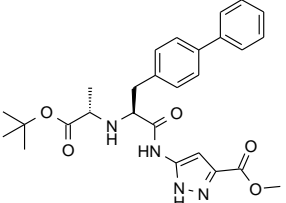

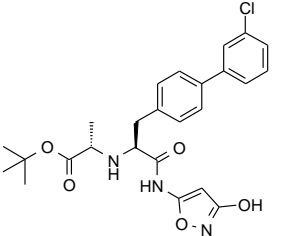

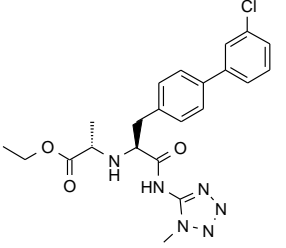

50

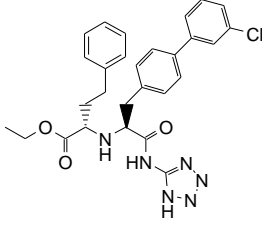
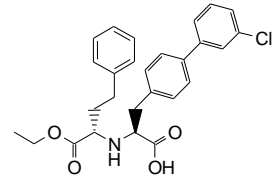
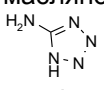
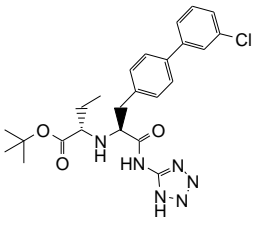
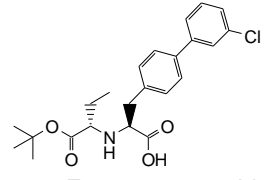
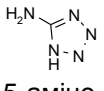
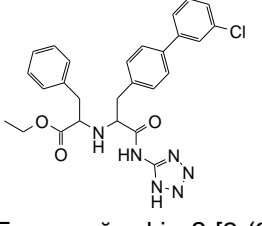
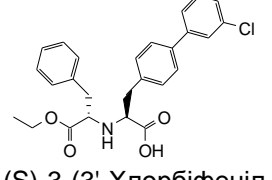
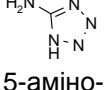
Гц), 7,60-7,65 (m, 3H), 7,69 (dd, 1H, J=1,8, 1,8 Гц); МС: m/z (MН⁺) 443; МСВР (мас-спектрометрія високого розділення): розраховано для C₂₂H₂₃ClN₆O₃ (M)⁺ 442,1, знайдено: 442,1; ЕА (елементний аналіз): Розраховано для C₂₁H₂₃ClN₆O₃: С, 56,95; Н, 5,23; N, 18,97. знайдено: С, 56,88; Н, 5,07; N, 19,1.

5 Хіральна ВЕРХ: час утримання = 9,26 хвил. [умови: Daicel CHIRALCEL OJ-H 4,6×100 мм); швидкість потоку = 1 мл/хвил.; елюент: 20 % EtOH (з додаванням 0,1 % ТФК) в гептані].

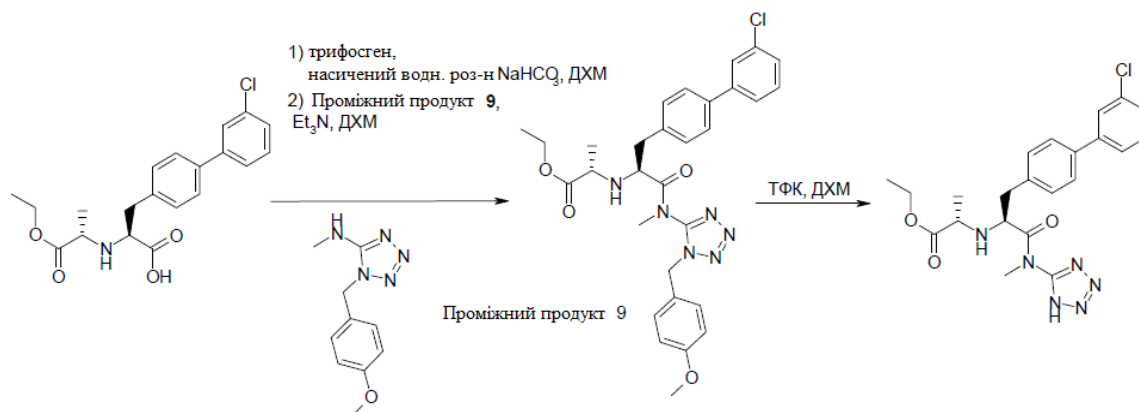
Приведені нижче сполуки отримували за методикою, аналогічною описаній в прикладі 1-1, з використанням відповідних проміжних продуктів:

Приклад №	Продукт	Проміжні продукти	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 1-2	 <p>трет-Бутиловий ефір (S)-2-[(S)-2-(2',5'-дихлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-іл)карбамоїл]етиламіно]-пропіонової кислоти</p>	 <p>(S)-2-[(S)-1-трет-Бутоксикарбоніл-етиламіно]-3-(2',5'-дихлорбіфеніл-4-іл)пропіонова кислота та</p>  <p>5-аміно-1H-тетразол</p>	1,38 хвил. (C)	505
Приклад 1-3	 <p>Етиловий ефір (S)-2-[(S)-2-біфеніл-4-іл-1-(1H-тетразол-5-іл)карбамоїл]етиламіно]-пропіонової кислоти</p>	 <p>(S)-3-Біфеніл-4-іл-2-[(S)-1-етоксикарбоніл-етиламіно]пропіонова кислота та</p>  <p>5-аміно-1H-тетразол</p>	1,55 хвил. (A)	409
Приклад 1-4	 <p>трет-Бутиловий ефір (S)-2-[(S)-2-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-іл)карбамоїл]етиламіно]-пропіонової кислоти</p>	 <p>(S)-2-[(S)-1-трет-Бутоксикарбонілетил-аміно]-3-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)-пропіонова кислота та</p>  <p>5-аміно-1H-тетразол</p>	1,27 хвил. (C)	485

Приклад №	Продукт	Проміжні продукти	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 1-5	 <p>Метильовий ефір 5-[(S)-3-біфеніл-4-іл-2-((S)-1-трет-бутоксикарбонілетиламіно)пропіонаміно]-1H-піразол-3-карбонової кислоти</p>	 <p>(S)-3-Біфеніл-4-іл-2-((S)-1-трет-бутоксикарбонілетиламіно)-пропіонова кислота та метильовий ефір 5-аміно-1H-піразол-3-карбонової кислоти</p>	1,49 хвил. (C)	493
Приклад 1-6	 <p>трет-Бутиловий ефір (S)-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(3-гідроксиізоксазол-5-ілкарбамоїл)етиламіно]-пропіонової кислоти</p>	 <p>(S)-2-((S)-1-трет-Бутоксикарбонілетиламіно)-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)пропіонова кислота та 5-аміноізоксазол-3-ол</p>	1,48 хвил. (C)	486
Приклад 1-7	 <p>Етиловий ефір (S)-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1-метил-1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)етиламіно]-пропіонової кислоти</p>	 <p>(S)-3-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-2-((S)-1-етокси-карбонілетиламіно)-пропіонова кислота та 1-метил-1H-тетразол-5-іламін</p>	1,12 хвил. (C)	457

Приклад №	Продукт	Проміжні продукти	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 1-8	 <p>Етиловий ефір (S)-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)-етиламіно]-4-фенілмасляної кислоти</p>	 <p>Етиловий ефір (S)-2-[(S)-1-карбокси-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-етиламіно]-4-фенілмасляної кислоти та  5-аміно-1H-тетразол</p>	1,47 хвил. (C)	533,4
Приклад 1-9	 <p>трет-Бутиловий ефір (S)-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)етиламіно]-масляної кислоти</p>	 <p>трет-Бутиловий ефір (S)-2-[(S)-1-карбокси-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-етиламіно]масляної кислоти та  5-аміно-1H-тетразол</p>	1,27 хвил. (C)	485
Приклад 1-10	 <p>Етиловий ефір 2-[2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)-етиламіно]-3-фенілпропіонової кислоти</p>	 <p>(S)-3-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-2-((S)-1-етоксикарбоніл-2-фенілетиламіно)-пропіонова кислота та  5-аміно-1H-тетразол</p>	1,31 хвил. (C)	519

Експеримент 1-11: Етиловий ефір (S)-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-[метил-(1H-тетразол-5-іл)карбамоїл]етиламіно]пропіонової кислоти

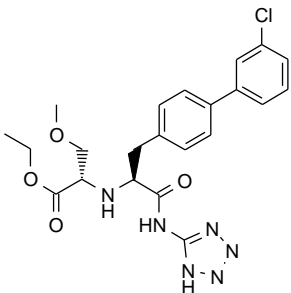
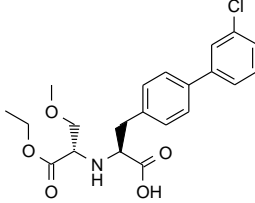


До суспензії (S)-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-((S)-1-етоксикарбоніл-етиламіно)пропіонової кислоти (225 мг, 0,599 ммоль) у дихлорметані (4 мл) та насиченому водному розчині NaHCO_3 (1 мл) додавали трифосген (178 мг, 0,599 ммоль). Після енергійного перемішування впродовж 10 хвил. реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc та частково концентрували при зниженому тиску. Надлишок трифосгену нейтралізували шляхом додавання насиченого водного розчину NaHCO_3 та перемішували впродовж 0,5 години. Суміш екстрагували за допомогою EtOAc та промивали сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли у дихлорметані (5 мл). До суміші додавали триетиламін (0,167 мл, 1,197 ммоль) та [1-(4-метоксибензил)-1H-тетразол-5-іл]-метиламін (197 мг, 0,898 ммоль) та перемішували при 45 °C впродовж ночі. Додавали додаткові кількості триетиламіну (0,167 мл, 1,197 ммоль) та [1-(4-метоксибензил)-1H-тетразол-5-іл]-метиламіну (197 мг, 0,898 ммоль) та перемішували при 45 °C впродовж 30 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: 10 % MeOH в ДХМ) та отримували етиловий ефір (S)-2-((S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-[[1-(4-метоксибензил)-1H-тетразол-5-іл]метил-карбамоїл]-етиламіно)пропіонової кислоти (261 мг). МС: m/z (MH^+) 577; ВЕРХ: час утримання = 1,36 хвил. (умови проведення ВЕРХ С).

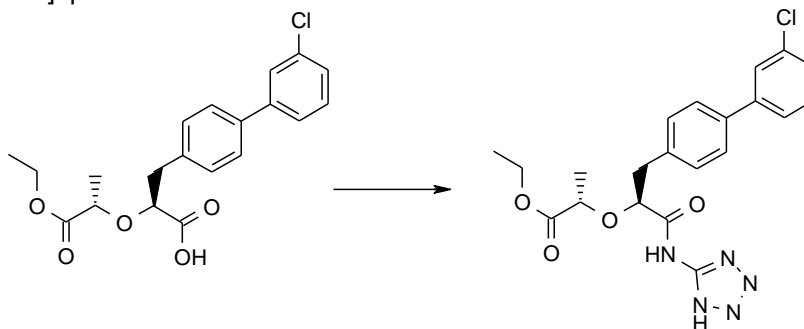
Потім етиловий ефір (S)-2-((S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-[[1-(4-метоксибензил)-1H-тетразол-5-іл]метилкарбамоїл]етиламіно)пропіонової кислоти (260 мг, 0,451 ммоль) розчиняли в ТФК (5 мл) та ДХМ (5 мл) та перемішували при 50 °C впродовж 12 годин та при 75 °C впродовж 5 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та отримували етиловий ефір (S)-2-((S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-[[метил-(1H-тетразол-5-іл)карбамоїл]-етиламіно]пропіонової кислоти (120 мг). МС: m/z (MH^+) 457; ВЕРХ: час утримання = 0,95 хвил. (умови проведення ВЕРХ С).

Приведені нижче сполуки отримували за методикою, аналогічною описаній в прикладі 1-1, з використанням відповідних проміжних продуктів:

Приклад №	Продукт	Проміжні продукти	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 1-12	<p>Етиловий ефір (S)-3-бензилокси-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)-етиламіно]пропіонової кислоти</p>	<p>(S)-2-((S)-2-Бензилокси-1-етоксикарбоніл-етиламіно)-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)пропіонова кислота та 5-аміно-1H-тетразол</p>	1,31 хвил. (С)	549

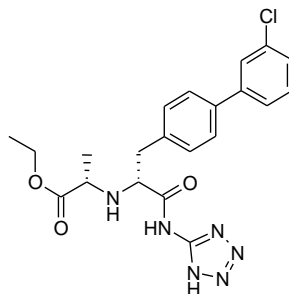
Приклад №	Продукт	Проміжні продукти	ВЕРХ-РТ (умови)	МС (М+1)
Приклад 1-13	 <p>Етиловий ефір (S)-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)етиламіно]-3-метоксипропіонової кислоти</p>	 <p>(S)-3-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-2-((S)-1-етоксикарбоніл-2-метоксиетиламіно)-пропіонова кислота та 5-аміно-1H-тетразол</p>	1,29 хвил. (А)	471

Приклад 1-14: Етиловий ефір (S)-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)етокси]пропіонової кислоти



- 5 До розчину (S)-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-((S)-1-етоксикарбонілетокси)-пропіонової кислоти (62 мг, 0,165 ммоль) в ТГФ (5 мл) при кімнатній температурі додавали 5-амінотетразол (38,0 мг, 0,447 ммоль), ДІПЕА (діізопропілетиламін) (0,086 мл, 0,494 ммоль) та потім 1,3-діізопропілкарбодіїмід (0,060 мл, 0,387 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год. Реакцію зупиняли сольовим розчином та суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином та сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. ВЕРХ: час утримання = 0,99 хвил. (умови С); МС (m+1) = 444.

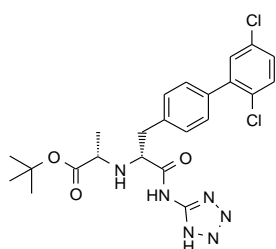
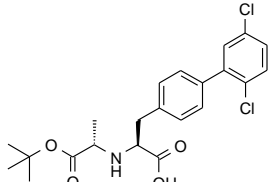

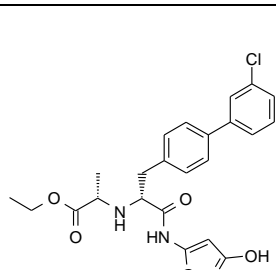
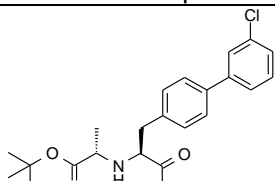
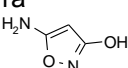
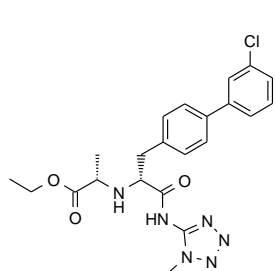
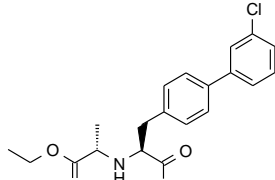

Приклад 2-1: Етиловий ефір (S)-2-[(R)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)етиламіно]пропіонової кислоти



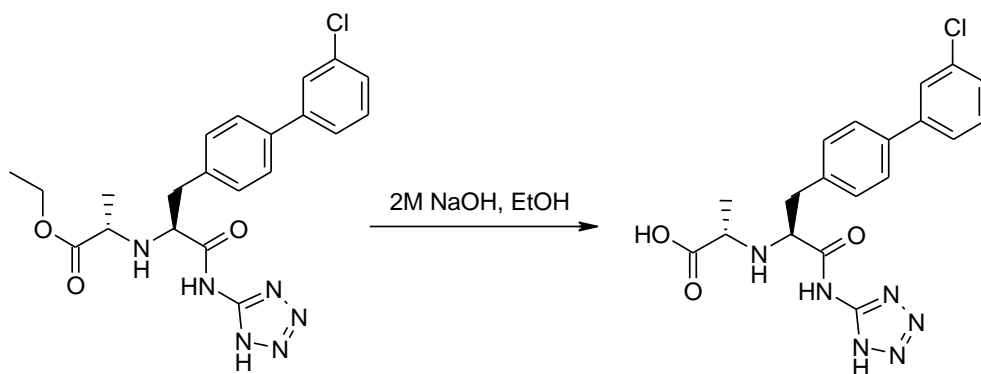
- 15 Цис-ізомер, отриманий за методикою, описаною в прикладі 1-1, виділяли за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою (колонка Sunfire C-18, 0,1 % ТФК в суміші H₂O/CH₃CN) та отримували етиловий ефір (S)-2-[(R)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)етиламіно]-пропіонової кислоти; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,07 (t, 3H, J=7,1 Гц), 1,12 (d, 3H, J=6,8 Гц), 2,88 (dd, 1H, J=8,1, 13,6 Гц), 3,04 (dd, 1H, J=6,1, 13,6 Гц), 3,18-3,26 (m, 1H), 3,69-3,78 (m, 1H), 3,87-4,03 (m, 2H), 7,35 (d, 2H, J=8,1 Гц), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H, J=7,8, 7,8 Гц), 7,58-7,65 (m, 3H), 7,68-7,72 (m, 1H); МС: m/z (M⁺) 443.

Приведені нижче сполуки отримували за методикою, аналогічною описаній в прикладі 1-1 та

2-1, з використанням відповідних проміжних продуктів:

Приклад №	Продукт	Проміжні продукти	ВЕРХ-RT (умови)	МС (М+1)
Приклад 2-2	 <p>трет-Бутиловий ефір (S)-2-[(R)-2-(2',5'-дихлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)етиламіно]-пропіонової кислоти</p>	 <p>(S)-2-((S)-1-трет-Бутоксикарбоніл-етиламіно)-3-(2',5'-дихлорбіфеніл-4-іл)-пропіонова кислота та</p>  <p>5-аміно-1H-тетразол</p>	1,38 хвил. (C)	505
Приклад 2-3	 <p>Етиловий ефір (S)-2-[(R)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(3-гідроксиізоксазол-5-ілкарбамоїл)етиламіно]-пропіонової кислоти</p>	 <p>(S)-2-((S)-1-трет-Бутоксикарбоніл-етиламіно)-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)пропіонова кислота та</p>  <p>5-аміноізоксазол-3-ол</p>	1,46 хвил. (C)	486
Приклад 2-4	 <p>Етиловий ефір (S)-2-[(R)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1-метил-1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)етиламіно]-пропіонової кислоти</p>	 <p>(S)-2-((S)-1-етоксикарбоніл-етиламіно)пропіонова кислота та</p>  <p>1-метил-1H-тетразол-5-іламін</p>	1,16 хвил. (C)	457

5 Приклад 3-1: (S)-2-[(S)-2-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)етиламіно]пропіонова кислота

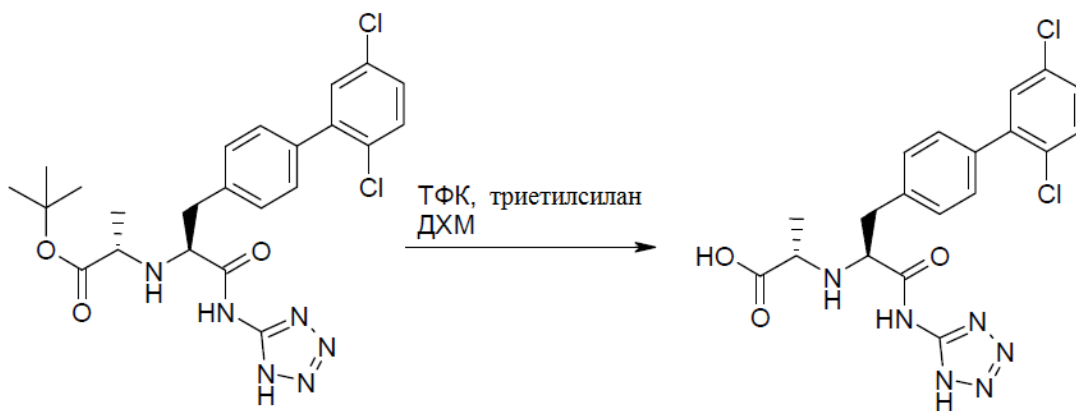


Етиловий ефір (S)-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)етиламіно]пропіонової кислоти (100 мг, 0,226 ммоль) обробляли 2М водним розчином NaOH (2 мл) та за допомогою EtOH (0,5 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1 години реакційну суміш підкисляли 2М розчином HCl до pH 1. Отриманий осад збирали фільтруванням. Отриману речовину кристалізували з EtOH та отримували (S)-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)етиламіно]-пропіонову кислоту (94 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,15 (d, 3H, J=7,1 Гц), 2,94 (dd, 1H, J=7,3, 13,7 Гц), 3,03 (dd, 1H, J=6,3, 13,6 Гц), 3,26 (dd, 1H, J=7,1, 13,9 Гц), 3,81 (dd, 1H, J=6,9, 6,9 Гц), 7,33 (d, 2H, J=8,3 Гц), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H, J=7,8, 7,8 Гц), 7,59-7,64 (m, 3H), 7,69 (dd, 1H, J=1,8, 1,8 Гц), 15,9 (bs, 1H); МС: m/z (M⁺) 415; МСВР: розраховано для C₁₉H₁₉ClN₆O₃ (M)⁺ 414,1, знайдено: 414,1

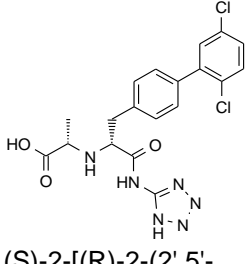
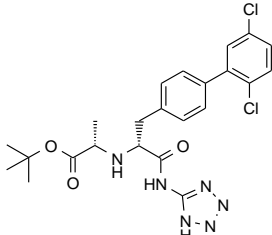
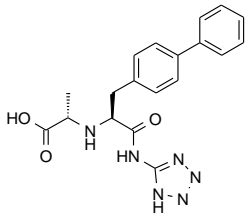
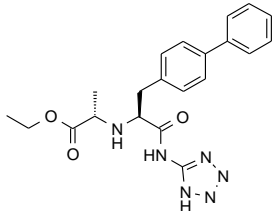
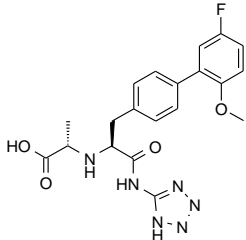
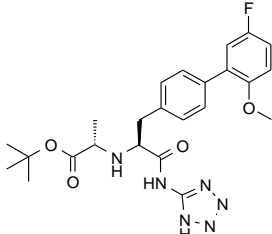
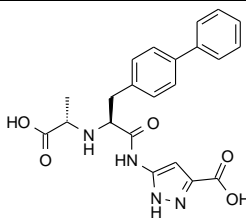
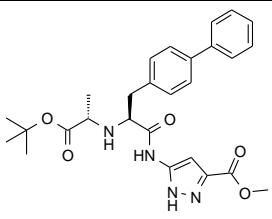
Хіральна ВЕРХ: час утримання = 13,17 хвил. [умови: Daicel CHIRALPAK IA 4,6×100 мм); швидкість потоку = 1 мл/хвил.; елюент: 20 % EtOH (з додаванням 0,1 % ТФК) в гептані].

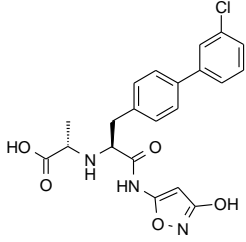
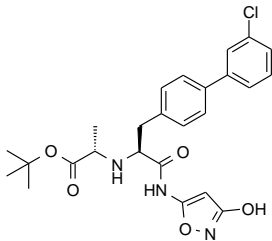
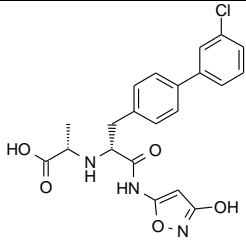
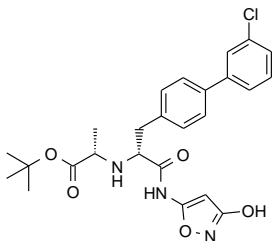
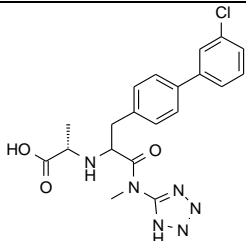
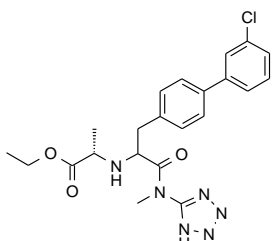
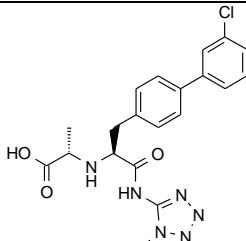
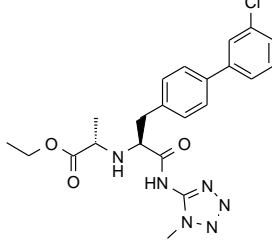
Приклад 3-2: (S)-2-[(S)-2-(2',5'-Дихлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)етиламіно]пропіонова кислота

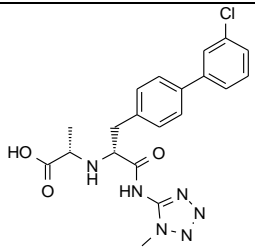
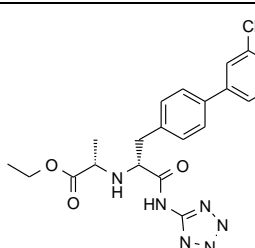
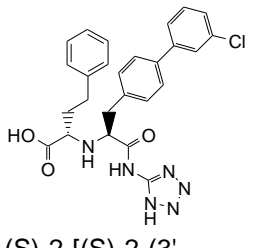
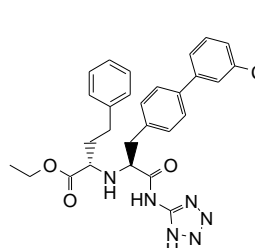
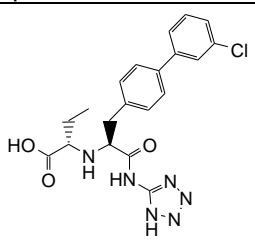
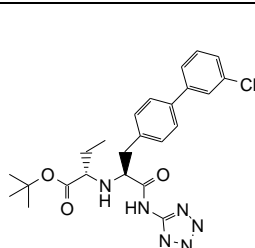
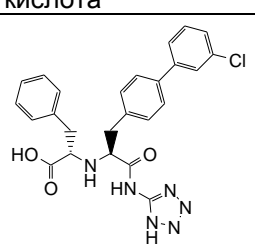
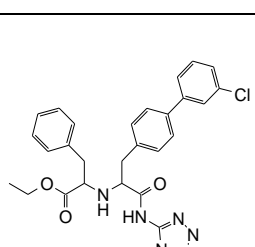


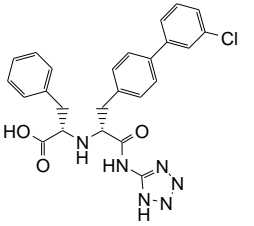
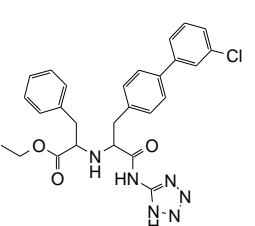
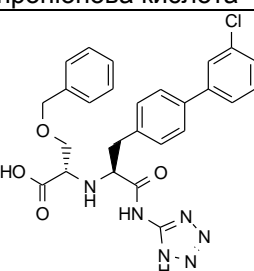
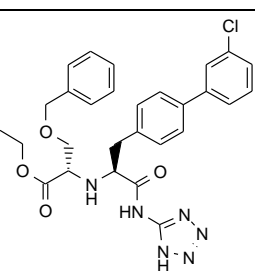
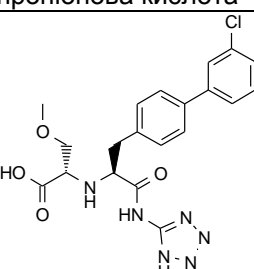
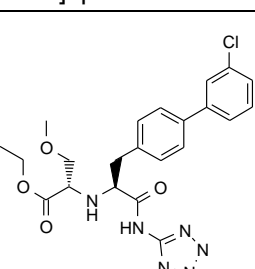
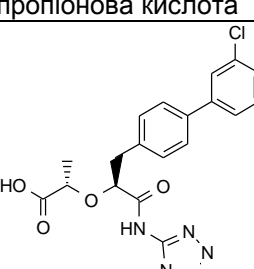
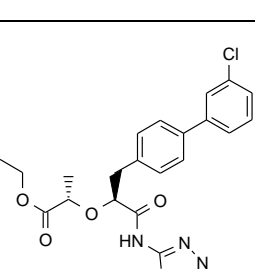
До розчину трет-бутилового ефіру (S)-2-[(S)-2-(2',5'-дихлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)етиламіно]пропіонової кислоти (103 мг, 0,204 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали ТФК (1 мл) та триетилсилан (0,098 мл, 0,611 ммоль). Після перемішування впродовж 8 год. реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою (колонка Sunfire C-18, елюент: 0,1 % ТФК в суміші H₂O/CH₃CN) та отримували (S)-2-[(S)-2-(2',5'-дихлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)етиламіно]пропіонову кислоту. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+ТФК-d) δ 1,49 (d, 3H, J=7,1 Гц), 3,29 (dd, 1H, J=7,6, 13,9 Гц), 3,42 (dd, 1H, J=7,1, 14,2 Гц), 4,13 (dd, 1H, J=7,1, 14,0 Гц), 4,62 (dd, 1H, J=7,3, 7,3 Гц), 7,37 (d, 1H, J=2,5 Гц), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,40 (d, 2H, J=4,3 Гц), 7,48 (dd, 1H, J=2,5, 8,6 Гц), 7,59 (d, 1H, J=8,6 Гц), 14,89 (bs, 1H); ВЕРХ: час утримання = 1,25 хвил. (умови А); МС: m/z (M⁺) 449.

Приведені нижче сполуки отримували за методикою, аналогічною описаній в прикладі 3-1 або 3-2, з використанням відповідних вихідних речовин та умов:

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 3-3	 <p>(S)-2-[(R)-2-(2',5'-дихлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)-етиламіно]пропіонова кислота</p>	 <p>трет-Бутиловий ефір (S)-2-[(R)-2-(2',5'-дихлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)-етиламіно]пропіонової кислоти</p>	ТФК, триетилсилан, ДХМ, КТ	1,30 хвил. (A)	449
Приклад 3-4	 <p>(S)-2-[(S)-2-біфеніл-4-іл-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)-етиламіно]пропіонова кислота</p>	 <p>Етиловий ефір (S)-2-[(S)-2-біфеніл-4-іл-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)-етиламіно]пропіонової кислоти</p>	1M LiOH, 2M водний розчин NaOH, EtOH, КТ	1,28 хвил. (B)	381
Приклад 3-5	 <p>(S)-2-[(S)-2-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)-етиламіно]пропіонова кислота</p>	 <p>трет-Бутиловий ефір (S)-2-[(S)-2-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)-етиламіно]пропіонової кислоти</p>	ТФК, триетилсилан, ДХМ, КТ	1,19 хвил. (A)	429
Приклад 3-6	 <p>5-[(S)-3-біфеніл-4-іл-2-((S)-1-карбоксиетил-аміно)-пропіоніламіно]-1H-піразол-3-карбонова кислота</p>	 <p>Метильовий ефір 5-[(S)-3-біфеніл-4-іл-2-((S)-1-трет-бутоксикарбонілетиламіно)-пропіоніламіно]-1H-піразол-3-карбонової кислоти</p>	2M водний розчин NaOH, EtOH КТ. Потім ТФК, ДХМ, КТ	1,26 хвил. (B)	423

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 3-7	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-1-(3-гідроксиізоксазол-5-ілкарбамоїл)]пропіонова кислота</p>	 <p>трет-Бутиловий ефір (S)-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(3-гідроксиізоксазол-5-ілкарбамоїл)]етиламіно]пропіонової кислоти</p>	ТФК, триетилсилан, ДХМ, КТ	1,30 хвил. (А)	430
Приклад 3-8	 <p>(S)-2-[(R)-2-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-1-(3-гідроксиізоксазол-5-ілкарбамоїл)]етиламіно]пропіонова кислота</p>	 <p>трет-Бутиловий ефір (S)-2-[(R)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(3-гідроксиізоксазол-5-ілкарбамоїл)]етиламіно]пропіонової кислоти</p>	ТФК, триетилсилан, ДХМ, КТ	1,40 хвил. (А)	430
Приклад 3-9	 <p>(S)-2-{2-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-1-[метил-(1H-тетразол-5-іл)карбамоїл]}етиламіно]пропіонова кислота</p>	 <p>Етиловий ефір (S)-2-{2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-[метил-(1H-тетразол-5-іл)карбамоїл]}етиламіно]пропіонової кислоти</p>	2М водний розчин NaOH, ЕтОН, КТ	1,16 хвил. (А)	429
Приклад 3-10	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1-метил-1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)]етиламіно]пропіонова кислота</p>	 <p>Етиловий ефір (S)-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1-метил-1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)]етиламіно]пропіонової кислоти</p>	2М водний розчин NaOH, ЕтОН, КТ	1,38 хвил. (А)	429

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-РТ (умови)	МС (M+1)
Приклад 3-11	 <p>(S)-2-[(R)-2-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1-метил-1Н-тетразол-5-ілкарбамоїл)етиламіно]-пропіонова кислота</p>	 <p>Етиловий ефір (S)-2-[(R)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1-метил-1Н-тетразол-5-ілкарбамоїл)-етиламіно]пропіонової кислоти</p>	2М водний розчин NaOH, EtOH, КТ	1,43 хвил. (А)	429
Приклад 3-12	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1Н-тетразол-5-ілкарбамоїл)-етиламіно]-4-фенілмасляна кислота</p>	 <p>Етиловий ефір (S)-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1Н-тетразол-5-ілкарбамоїл)етил-аміно]-4-феніл-масляної кислоти</p>	2М водний розчин NaOH, EtOH, КТ	0,82 хвил. (С)	505
Приклад 3-13	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1Н-тетразол-5-ілкарбамоїл)-етиламіно]масляна кислота</p>	 <p>трет-Бутиловий ефір (S)-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1Н-тетразол-5-ілкарбамоїл)-етиламіно]масляної кислоти</p>	ТФК, ДХМ, КТ	0,42 хвил. (С)	429
Приклад 3-14	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1Н-тетразол-5-ілкарбамоїл)-етиламіно]-3-фенілпропіонова кислота</p>	 <p>Етиловий ефір 2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1Н-тетразол-5-ілкарбамоїл)-етиламіно]-3-фенілпропіонової кислоти</p>	2М водний розчин NaOH, EtOH, КТ	1,25 хвил. (А)	491

Приклад №	Продукт	Вихідна речовина	Умови гідролізу	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Приклад 3-15	 <p>(S)-2-[(R)-2-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1Н-тетразол-5-ілкарбамоїл)-етиламіно]-3-фенілпропіонова кислота</p>	 <p>Етиловий ефір 2-[2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1Н-тетразол-5-ілкарбамоїл)-етиламіно]-3-фенілпропіонової кислоти</p>	2М водний розчин NaOH, EtOH, КТ	1,28 хвил. (А)	491
Приклад 3-16	 <p>(S)-3-Бензилокси-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1Н-тетразол-5-ілкарбамоїл)етиламіно]-пропіонова кислота</p>	 <p>Етиловий ефір (S)-3-бензилокси-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1Н-тетразол-5-ілкарбамоїл)етиламіно]-пропіонової кислоти</p>	2М водний розчин NaOH, EtOH, КТ	1,35 хвил. (А)	521
Приклад 3-17	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1Н-тетразол-5-ілкарбамоїл)-етиламіно]-3-метоксипропіонова кислота</p>	 <p>Етиловий ефір (S)-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1Н-тетразол-5-ілкарбамоїл)-етиламіно]-3-метоксипропіонової кислоти</p>	2М водний розчин NaOH, EtOH, КТ	0,93 хвил. (А)	445
Приклад 3-18	 <p>(S)-2-[(S)-2-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1Н-тетразол-5-ілкарбамоїл)етокси]-пропіонова кислота</p>	 <p>Етиловий ефір (S)-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1Н-тетразол-5-ілкарбамоїл)етокси]-пропіонової кислоти</p>	2М водний розчин NaOH, MeOH, КТ	1,09 хвил. (А)	416

Приклад 3-3: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 +ТФК- d) δ 1,48 (d, 3H, J=7,1 Гц), 3,27 (dd, 1H, J=8,8, 13,1 Гц), 3,47 (dd, 1H, J=6,1, 13,4 Гц), 4,03 (dd, 1H, J=7,1, 14,1 Гц), 4,47 (dd, 1H, J=7,3, 7,3 Гц), 7,37-7,42 (m, 5H), 7,47 (dd, 1H, J=2,8, 8,6 Гц), 7,58 (d, 1H, J=8,6 Гц), 14,89 (bs, 1H).

5 Приклад 3-4: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,37 (d, 3H, J=6,8 Гц), 3,20 (d, 2H, J=6,3 Гц), 3,73-3,87 (bs, 1H), 4,25-4,38 (bs, 1H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,36 (d, 2H, J=8,1 Гц), 7,45 (dd, 2H, J=7,4, 7,4 Гц), 7,60-7,66 (m, 4H).

Приклад 3-5: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,35-1,43 (m, 3H), 3,20 (bs, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,75-4,00 (m, 1H), 4,36 (bs, 1H), 7,05-7,20 (m, 3H), 7,31 (d, 2H, J=8,3 Гц), 7,45 (d, 2H, J=8,3 Гц).

10 Приклад 3-6: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 +ТФК- d) δ 1,48 (d, 3H, J=7,3 Гц), 3,22 (dd, 1H, J=7,6, 13,6 Гц), 3,32 (dd, 1H, J=6,6, 13,9 Гц), 3,96 (dd, 1H, J=7,3, 14,4 Гц), 4,50 (dd, 1H, J=7,3, 7,3 Гц), 6,97 (s, 1H), 7,33-7,38 (m, 3H), 7,45 (t, 2H, J=7,8 Гц), 7,61-7,67 (m, 4H).

Приклад 3-7: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,37 (bd, 3H, J=4,8 Гц), 3,09-3,26 (m, 2H), 3,67-3,90 (m, 1H), 4,10-4,37 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 7,34 (d, 2H, J=8,1 Гц), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H, J=7,8, 7,8 Гц), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,66-7,73 (m, 3H).

15 Приклад 3-8: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,19-1,39 (m, 3H), 3,05-3,218 (m, 2H), 3,30-4,25 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 7,33 (d, 2H, J=8,3 Гц), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H, J=7,8, 7,8 Гц), 7,61-7,73 (m, 4H).

Приклад 3-9: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,48-1,57 (m, 3H), 3,05-3,47 (m, 2H), 3,728/3,31 (s \times 2, всього 3H), 4,02-4,21 (m, 1H), 5,61-5,82 (m, 1H), 7,06-7,27 (m, 1H), 7,34-7,76 (m, 7H).

20 Приклад 3-10: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,35-1,43 (m, 3H), 3,13-3,34 (m, 2H), 3,35-3,95 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,08-4,45 (m, 1H), 7,39-7,45 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H, J=7,8, 7,8 Гц), 7,62-7,75 (m, 4H).

Приклад 3-11: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,32-1,42 (m, 3H), 3,13-3,34 (m, 2H), 3,35-3,95 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,02-4,36 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H, J=7,8, 7,8 Гц), 7,61-7,74 (m, 4H).

25 Приклад 3-12: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част./млн 1,67-1,90 (m, 2 H), 2,59 (t, J=7,7 Гц, 2 H), 2,96 (dd, J=13,6, 7,3 Гц, 1 H), 3,07 (dd, J=13,6, 7,1 Гц, 1 H), 3,11-3,17 (m, 1 H), 3,78 (t, J=7,1 Гц, 1 H), 7,07-7,18 (m, 5 H), 7,33 (d, J=8,3 Гц, 2 H), 7,37-7,42 (m, 1 H), 7,46 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 7,61 (d, J=8,3 Гц, 3 H), 7,68 (t, J=1,8 Гц, 1 H), 12,02 (br. s., 1 H), 15,89 (br. s., 1 H).

30 Приклад 3-13: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част./млн 0,91 (t, J=7,5 Гц, 3 H), 1,67-1,80 (m, 2 H), 3,08-3,27 (m, 2 H), 3,56 (br. s., 3 H), 4,16 (br. s., 1 H), 7,34 (d, J=8,3 Гц, 2 H), 7,41 (ddd, J=7,8, 2,0, 1,0 Гц, 1 H), 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,61 (dt, J=8,0, 1,5, 1,1 Гц, 1 H), 7,64 (d, J=8,3 Гц, 2 H), 7,68 (t, J=1,8 Гц, 1 H), 12,27 (br. s., 1 H), 16,09 (br. s., 1 H).

35 Приклад 3-14: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част./млн 2,83-2,91 (m, 2 H), 2,91-3,11 (m, 2 H), 3,56 (br. s., 2 H), 3,88 (br. s., 1 H), 7,14-7,20 (m, 3 H), 7,20-7,26 (m, 2 H), 7,29 (d, J=8,3 Гц, 2 H), 7,38-7,42 (m, 1 H), 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,56-7,63 (m, 3 H), 7,68 (t, J=1,9 Гц, 1 H), 11,92 (br. s., 1 H), 15,91 (br. s., 1 H).

40 Приклад 3-15: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част./млн 2,81-3,03 (m, 4 H), 3,51 (t, J=6,4 Гц, 1 H), 3,79 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 7,14-7,29 (m, 7 H), 7,38-7,42 (m, 1 H), 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,55 (d, J=8,1 Гц, 2 H), 7,59 (dt, J=7,6, 1,4 Гц, 1 H), 7,66 (t, J=1,9 Гц, 1 H), 11,78 (br. s., 1 H), 15,86 (br. s., 1 H).

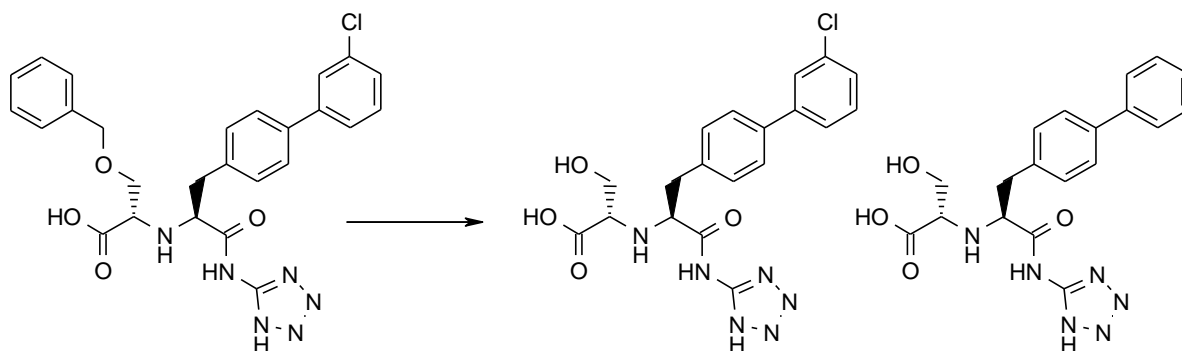
45 Приклад 3-16: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част./млн 2,97 (dd, 1H, J=7,1, 13,6 Гц), 3,07 (dd, 1H, J=6,3, 13,6 Гц), 3,47 (dd, 1H, J=5,1, 5,1 Гц), 3,58 (d, 2H, J=5,1 Гц), 3,87 (dd, 1H, J=6,6 Гц), 4,41 (d, 1H, J=12,4 Гц), 4,46 (d, 1H, J=12,1 Гц), 7,22-7,36 (m, 7H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,47 (t, 1H, j=7,8 Гц), 7,58-7,64 (m, 3H), 7,68 (t, 1H, J=1,8 Гц).

Приклад 3-17: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част./млн 2,97-3,13 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,40-3,61 (m, 3H), 3,76-4,01 (m, 1H), 7,34 (d, J=8,34 Гц, 2H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,47 (t, J=8,08 Гц, 1H), 7,59-7,65 (m, 3H), 7,69 (bt, J=1,77 Гц, 1H).

50 Приклад 3-18: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част./млн 1,31 (d, J=6,6 Гц, 3 H), 3,05-3,18 (m, 2 H), 4,03 (q, J=6,8 Гц, 1 H), 4,58 (t, J=6,3 Гц, 1 H), 7,35 (d, J=8,1 Гц, 2 H), 7,37-7,42 (m, 1 H), 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,55-7,65 (m, 3 H), 7,66-7,72 (m, 1 H), 12,13 (br. s., 1 H), 12,69 (br. s., 1 H), 15,96 (br. s., 1 H).

Приклад 3-19: (S)-2-[(S)-2-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)етиламіно]-3-гідроксипропіонова кислота

55 Приклад 3-20: (S)-2-[(S)-2-Біфеніл-4-іл-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)-етиламіно]-3-гідроксипропіонова кислота

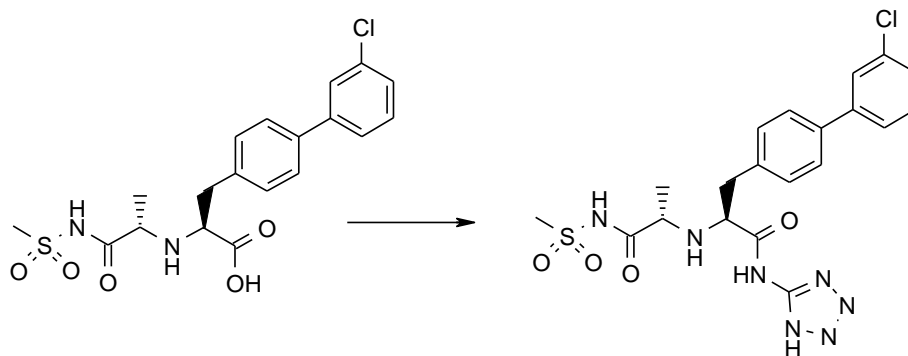


До розчину етилового ефіру (S)-3-бензилокси-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-іл)карбамоїл]-етиламіно]-пропіонової кислоти (47 мг, 0,090 ммоль) в EtOAc (1 мл) та EtOH (1 мл) додавали 5 % Pd-C (9,6 мг, 0,0045 ммоль). З балону подавали H₂ та реакційну суміш перемішували при 50 °C впродовж 6 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту та фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою (колонка Sunfire C-18, елюент: 0,1 % ТФК в суміші H₂O/CH₃CN) та отримували (S)-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-іл)карбамоїл]-етиламіно]-3-гідроксипропіонову кислоту та (S)-2-[(S)-2-біфеніл-4-іл-1-(1H-тетразол-5-іл)карбамоїл]-етиламіно]-3-гідроксипропіонову кислоту.

(S)-2-[(S)-2-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-іл)карбамоїл]-етиламіно]-3-гідроксипропіонова кислота; ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн 2,99-3,14 (m, 2H), 3,50-3,67 (m, 3H), 3,86-3,98 (m, 1H), 7,34 (d, 2H, J=8,3 Гц), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,47 (t, 2H, J=7,8 Гц), 7,58-7,70 (m, 4H); ВЕРХ: час утримання = 1,17 хвил. (умови А); МС: m/z (MH⁺) 431.

(S)-2-[(S)-2-Біфеніл-4-іл-1-(1H-тетразол-5-іл)карбамоїл]етиламіно]-3-гідроксипропіонова кислота; ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн 3,18 (dd, 1H, J=7,6, 13,4 Гц), 3,24-3,36 (m, 1H), 3,66-3,87 (m, 3H), 4,17-4,37 (m, 1H), 7,32 (d, 2H, J=8,1 Гц), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,44 (t, 2H, J=7,8 Гц), 7,56-7,67 (m, 4H); ВЕРХ: час утримання = 1,00 хвил. (умови А); МС: m/z (MH⁺) 397.

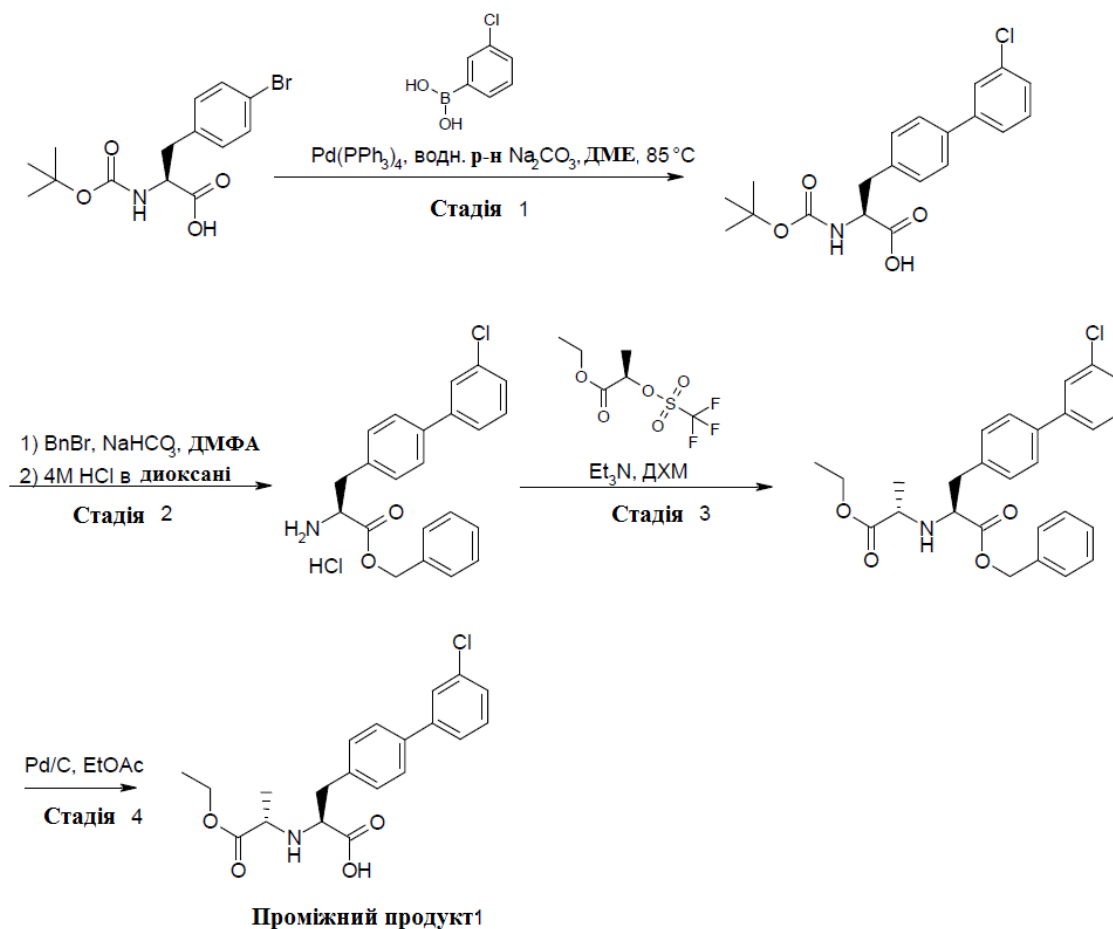
Приклад 4-1: (S)-3-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-2-((S)-2-метансульфоніламіно-1-метил-2-оксоетиламіно)-N-(1H-тетразол-5-іл)пропіонамід



Сполуку прикладу 4-1 отримували за методикою, аналогічною методиці одержання сполуки прикладу 1-1. ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+ТФК-d) δ 1,21 (d, J=6,32 Гц, 3H), 2,92-3,05 (m, 1H), 3,05-3,14 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,34-3,46 (m, 1H), 3,82-3,95 (m, 1H), 7,35 (d, J=8,08 Гц, 2H), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,47 (t, J=7,83 Гц), 7,60-7,66 (m, 3H), 7,68-7,22 (m, 1H); ВЕРХ: час утримання = 1,21 хвил. (умови А); МС: m/z (MH⁺) 492.

Вихідні речовини та проміжні продукти отримували наступним чином:

Проміжний продукт 1: (S)-3-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-2-((S)-1-етоксикарбоніл-етиламіно)пропіонова кислота



Стадія 1: До розчину Вос-Л-4-бромфенілаланіну (15,0 г, 43,6 ммоль), 3-хлорфенілборонової
 5 кислоти (8,52 г, 54,5 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)-паладію(0) (1,51 г, 1,31 ммоль) в 1,2-
 диметоксиетані (180 мл) додавали 2М водний розчин Na_2CO_3 (33 мл). Реакційну суміш нагрівали
 при 85 °С. Після перемішування впродовж 2 годин реакційну суміш охолоджували до кімнатної
 температури та розводили за допомогою EtOAc. Суміш промивали 1М розчином HCl та
 10 сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , концентрували при зниженому тиску,
 та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: 10 % MeOH в
 дихлорметані) та отримували (S)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-
 пропіонову кислоту (13,6 г). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H), 3,08-3,17 (m, 1H), 3,21-3,31
 (m, 1H), 4,65 (bs, 1H), 5,01 (bs, 1H), 7,23-7,32 (m, 3H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,52-7,60 (m, 1H), 7,63-
 7,70 (m, 2H); MS: m/z (MH^+) 376.

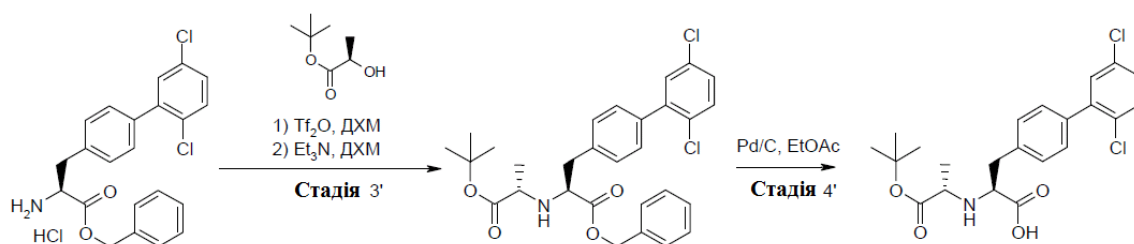
Стадія 2: До розчину (S)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-пропіонової
 15 кислоти (12,9 г, 34,3 ммоль) в ДМФА (130 мл) додавали бензилбромід (8,16 мл, 68,6 ммоль) та
 NaHCO_3 (5,77 г, 68,6 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі
 реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc. Суміш промивали за допомогою H_2O та
 20 сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску. Отриманий
 залишок обробляли 4М розчином HCl в діоксані (30 мл) та перемішували впродовж 2 годин.
 Реакційну суміш концентрували та отриманий залишок промивали за допомогою iPr_2O та
 отримували бензиловий ефір (S)-2-аміно-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)пропіонової кислоти (11,2 г). ^1H
 ЯМР (400 МГц, DMFSO-d_6) δ 3,14 (dd, 1H, J=7,7, 12,0 Гц), 3,27 (dd, 1H, J=5,9, 12,0 Гц), 4,38 (dd,
 1H, J=5,9, 7,7 Гц), 5,15 (s, 2H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,30-7,34 (m, 5H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,51 (dd,
 1H, J=7,6, 7,6 Гц), 7,61-7,66 (m, 3H), 7,69 (dd, 1H, J=1,8, 1,8 Гц), 8,64 (bs, 2H); MS: m/z (MH^+) 366.

Стадія 3: До розчину бензинового ефіру (S)-2-аміно-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-пропіонової
 25 кислоти (10,0 г, 24,9 ммоль) у дихлорметані (100 мл) при 0 °С додавали триетиламін (10,4 мл,
 74,6 ммоль). Після перемішування впродовж 10 хвилин при кімнатній температурі додавали
 етил-(R)-2-(трифторметилсульфонілокси)пропіонат (9,3 мл, 49,5 ммоль) та перемішували
 впродовж 1 години. При кімнатній температурі додавали додаткові кількості триетиламіну (10,4
 30 мл, 74,6 ммоль) та етил-(R)-2-(трифторметилсульфонілокси)пропіонату (9,3 мл, 49,5 ммоль) та
 перемішували впродовж ще 2 годин. Реакційну суміш промивали за допомогою H_2O та

органічний шар концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан) та отримували бензиловий ефір (S)-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-((S)-1-етоксикарбонілетиламіно)-пропіонової кислоти (10,6 г). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,21 (t, 3H, J=7,3 Гц), 1,27 (d, 3H, J=6,8 Гц), 1,89 (bs, 1H), 2,95-3,07 (m, 2H), 3,38 (dd, 1H, J=6,8, 14,8 Гц), 3,69 (dd, 1H, J=7,1, 7,1 Гц), 4,06-4,17 (m, 2H), 5,06 (d, 1H, J=12,1 Гц), 5,12 (d, 1H, J=12,1 Гц), 7,20-7,25 (m, 4H), 7,28-7,34 (m, 4H), 7,35 (dd, 1H, J=7,6, 7,6 Гц), 7,41-7,46 (m, 3H), 7,53 (dd, 1H, J=1,5, 1,5 Гц); МС: m/z (M⁺) 466.

Стадія 4: Суспензію бензинового ефіру (S)-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-((S)-1-етоксикарбонілетиламіно)-пропіонової кислоти (10,0 г, 21,5 ммоль) та 5 % Pd на вугіллі (0,914 г) в EtOAc (200 мл) обробляли за допомогою H₂ (подавали з балону) та перемішували при 10-15 °C впродовж 1,5 години та при кімнатній температурі впродовж 0,5 години. Отриманий осад розчиняли в метанолі та фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та отримували (S)-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-((S)-1-етоксикарбонілетиламіно)-пропіонову кислоту (5,6 г). Маточний розчин концентрували при зниженому тиску та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі та отримували додаткову кількість (S)-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-((S)-1-етоксикарбонілетиламіно)-пропіонової кислоти (1,4 г). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,13 (t, 3H, J=7,1 Гц), 1,15 (d, 3H, J=6,8 Гц), 2,85 (dd, 1H, J=7,1, 14,1 Гц), 2,93 (dd, 1H, J=6,3, 13,6 Гц), 3,30-3,37 (m, 1H), 3,48 (dd, 1H, J=6,5, 6,5 Гц), 4,03 (q, 2H, J=7,1 Гц), 7,32 (d, 2H, J=8,3 Гц), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H, J=7,8, 7,8 Гц), 7,59-7,65 (m, 3H), 7,70 (dd, 1H, J=2,0, 2,0 Гц); МС: m/z (M⁺) 376.

Проміжний продукт 2: (S)-2-((S)-1-трет-Бутоксикарбонілетиламіно)-3-(2',5'-дихлорбіфеніл-4-іл)пропіонова кислота



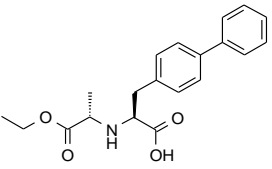
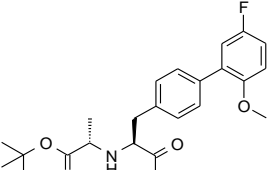
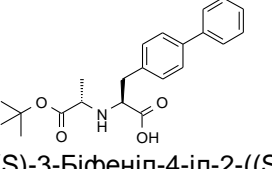
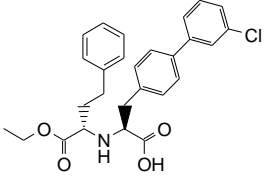
Методики, аналогічні описаним на стадії 1 (з використанням 2,5-дихлорфенілборонової кислоти замість 3-хлорфенілборонової кислоти) та стадії 2 одержання проміжного продукту 1, використовували для одержання гідрохлориду бензинового ефіру ((S)-2-аміно-3-(2',5'-дихлорбіфеніл-4-іл)-пропіонової кислоти).

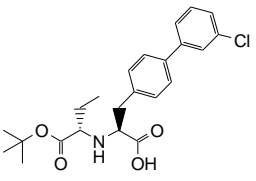
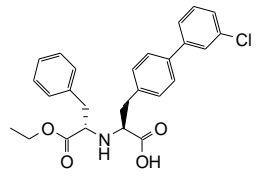
Стадія 3": трет-Бутил-(R)-2-(трифторметилсульфонілокси)пропіонат отримували з трет-бутилового ефіру (R)-2-гідроксипропіонової кислоти (602 мг, 4,12 ммоль), ангідрид трифторметансульфонової кислоти (0,696 мл, 4,12 ммоль) та 2,6-лутидину (0,480 мл, 4,12 ммоль) в ДХМ (5 мл). До суспензії гідрохлориду бензинового ефіру ((S)-2-аміно-3-(2',5'-дихлорбіфеніл-4-іл)-пропіонової кислоти (600 мг, 1,38 ммоль) у дихлорметані (10 мл) при 0 °C додавали триетиламін (0,574 мл, 4,12 ммоль). Після перемішування впродовж 10 хв. при кімнатній температурі додавали половину свіжоприготовленого трет-бутил-(R)-2-(трифторметилсульфонілокси)пропіонату та перемішували впродовж 1 год. При кімнатній температурі додавали додаткову кількість триетиламіну (0,574 мл, 4,12 ммоль) та кількість трет-бутил-(R)-2-(трифторметилсульфонілокси)пропіонату, що залишилася, та перемішували впродовж ще 2 год. Реакційну суміш промивали за допомогою H₂O та органічний шар концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc/гептан) та отримували бензиловий ефір (S)-2-((S)-1-трет-бутоксикарбонілетиламіно)-3-(2',5'-дихлорбіфеніл-4-іл)-пропіонової кислоти (580 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,24 (t, 3H, J=6,8 Гц), 1,41 (s, 9H), 3,00-3,07 (m, 2H), 3,26 (dd, 1H, J=7,1, 13,9 Гц), 3,70 (dd, 1H, J=7,1, 7,1 Гц), 5,09 (s, 2H), 7,20-7,42 (m, 12H); МС: m/z (M⁺) 528.

Стадія 4": Суспензію бензинового ефіру (S)-2-((S)-1-трет-бутоксикарбонілетиламіно)-3-(2',5'-дихлорбіфеніл-4-іл)-пропіонової кислоти (580 мг, 1,10 ммоль) та 5 % Pd на вугіллі (0,146 г) в EtOAc (10 мл) обробляли за допомогою H₂ (подавали з балону) та перемішували при КТ впродовж 1,5 години. Отриманий осад розчиняли в метанолі та фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували при зниженому тиску та отриманий залишок перекристалізували з EtOAc та отримували (S)-2-((S)-1-трет-бутоксикарбонілетиламіно)-3-(2',5'-дихлорбіфеніл-4-іл)-пропіонову кислоту (438 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,12 (d, 3H, J=7,1 Гц), 1,35 (s, 9H),

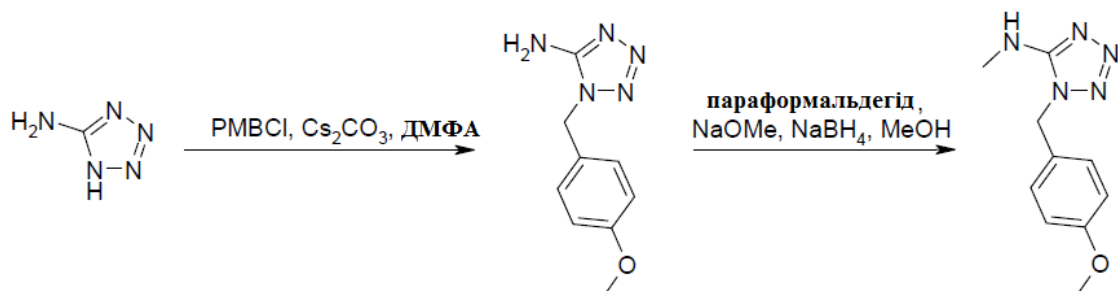
2,84 (dd, 2H, J=7,3, 13,6 Гц), 2,95 (dd, 2H, J=6,1, 13,6 Гц), 3,20 (dd, 1H, J=6,8, 13,6 Гц), 3,48 (dd, 1H, J=6,1, 7,3 Гц), 7,33 (d, 2H, J=8,6 Гц), 7,37 (d, 2H, J=8,3 Гц), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,60 (d, 2H, J=8,6 Гц); МС: m/z (МН⁺) 438.

Приведені нижче проміжні продукти отримували за методикою, аналогічною методиці одержання проміжного продукту 1 або проміжного продукту 2, з використанням відповідного реагенту:

Проміжний продукт №	Проміжний продукт	Реагент	ВЕРХ-RT (умови)	МС (М+1)
Проміжний продукт 3	 (S)-3-Біфеніл-4-іл-2-((S)-1-етоксикарбоніл-етиламіно)пропіонова кислота	Фенілборонову кислоту використовували замість 3-хлорфенілборонової кислоти на стадії 1	0,71 хвил. (С)	342
Проміжний продукт 4	 (S)-2-((S)-1-трет-Бутоксикарбонілетил-аміно)-3-(5'-фтор-2'-метоксибіфеніл-4-іл)-пропіонова кислота	2-Метокси-5-фтор-фенілборонову кислоту використовували замість 3-хлорфенілборонової кислоти на стадії 1	1,07 хвил. (С)	418
Проміжний продукт 5	 (S)-3-Біфеніл-4-іл-2-((S)-1-трет-бутоксикарбонілетиламіно)-пропіонова кислота	Фенілборонову кислоту використовували замість 3-хлорфенілборонової кислоти на стадії 1	1,05 хвил. (С)	370
Проміжний продукт 6	 Етиловий ефір (S)-2-[(S)-1-карбокси-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-етиламіно]-4-фенілмасляної кислоти	Етиловий ефір (R)-2-гідрокси-4-фенілмасляної кислоти використовували замість трет-бутилового ефіру (R)-2-гідроксипропіонової кислоти на стадії 3"	1,39 хвил. (С)	466

Проміжний продукт №	Проміжний продукт	Реагент	ВЕРХ-RT (умови)	МС (M+1)
Проміжний продукт 7	 трет-Бутиловий ефір (S)-2-[(S)-1-карбокси-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-етиламіно]масляної кислоти	трет-Бутиловий ефір (R)-2-гідрокси-масляної кислоти використовували замість трет-бутилового ефіру (R)-2-гідроксипропіонової кислоти на стадії 3"	1,15 хвил. (C)	418
Проміжний продукт 8	 (S)-3-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-2-((S)-1-етокси-карбоніл-2-фенілетил-аміно)пропіонова кислота	Етиловий ефір (R)-2-гідрокси-3-фенілпропіонової кислоти використовували замість трет-бутилового ефіру (R)-2-гідроксипропіонової кислоти на стадії 3"	1,27 хвил. (C)	452

Проміжний продукт 9: [1-(4-Метоксибензил)-1H-тетразол-5-іл]-метиламін



5

До суспензії 5-аміно-1H-тетразолу (1,50 г, 17,6 ммоль) в ДМФА (30 мл) додавали Cs_2CO_3 (8,62 г, 26,4 ммоль) та PMBCl (2,90 г, 18,5 ммоль). Після перемішування при 60 °C впродовж 3 годин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розводили за допомогою EtOAc. Суміш промивали за допомогою H_2O та сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску. Залишок розводили за допомогою ДХМ та отриманий осадок збирали фільтруванням та отримували 1-(4-метоксибензил)-1H-тетразол-5-іламін (0,625 г). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 3,73 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,78 (s, 2H), 6,92 (d, 2H, J=8,8 Гц), 7,21 (d, 2H, J=8,8 Гц).

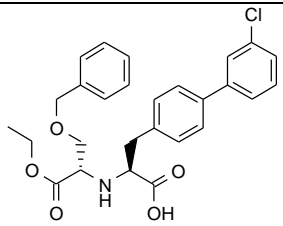
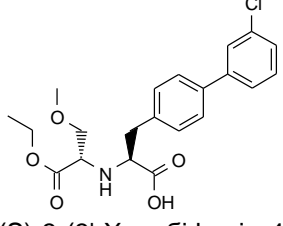
10

Потім до суспензії 1-(4-метоксибензил)-1H-тетразол-5-іламіну (600 мг, 2,92 ммоль) в MeOH (10 мл) додавали параформальдегід (132 мг, 4,39 ммоль) та метоксид натрію (632 мг, 25 мас. % в MeOH). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 30 хвилин до перетворення суспензії в прозорий розчин. Суміш охолоджували до кімнатної температури та порціями додавали борогідрид натрію (332 мг, 8,77 ммоль). Реакційну суміш повторно кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 15 хвил. Після охолодження суміші до кімнатної температури реакцію зупиняли за допомогою H_2O . Суміш розводили за допомогою EtOAc, частково концентрували та промивали сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: 10 % MeOH в ДХМ) та отримували [1-(4-метоксибензил)-1H-тетразол-5-іл]-метиламін (0,63 г). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,00 (d, 3H, J=5,3 Гц), 3,61 (bs, 1H), 3,82 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,91 (d, 2H, J=8,8 Гц), 7,16 (d, 2H, J=8,8 Гц); МС: m/z (MH^+) 220.

20

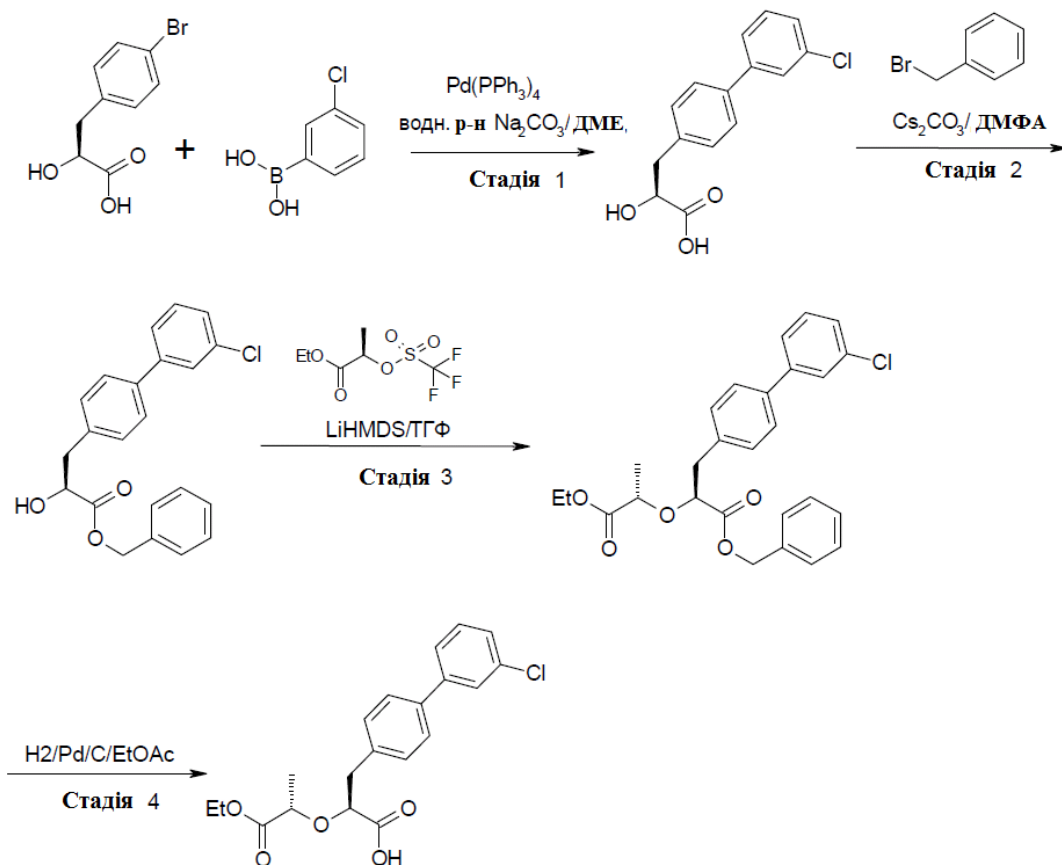
25

Приведені нижче проміжні продукти отримували за методикою, аналогічною методикою одержання проміжного продукту 1 або проміжного продукту 2, з використанням відповідного реагенту:

Проміжний продукт №	Проміжний продукт	Реагент	ВЕРХ-РТ (умови)	МС (M+1)
Проміжний продукт 9	 (S)-2-((S)-2-Бензилокси-1-етоксикарбонілетиламіно)-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)пропіонова кислота	Етиловий ефір (R)-3-бензилокси-2-гідроксипропіонової кислоти використовували замість етилового ефіру (R)-2-гідроксипропіонової кислоти на стадії 3	1,41 хвил. (С)	482
Проміжний продукт 10	 (S)-3-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-2-((S)-1-етоксикарбоніл-2-метоксиетиламіно)-пропіонова кислота	Етиловий ефір (R)-2-гідрокси-3-метоксипропіонової кислоти використовували замість етилового ефіру (R)-2-гідроксипропіонової кислоти на стадії 3	0,56 хвил. (С)	496

Проміжний продукт 11: (S)-3-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-2-((S)-1-етокси-карбонілетокси)пропіонова кислота

5



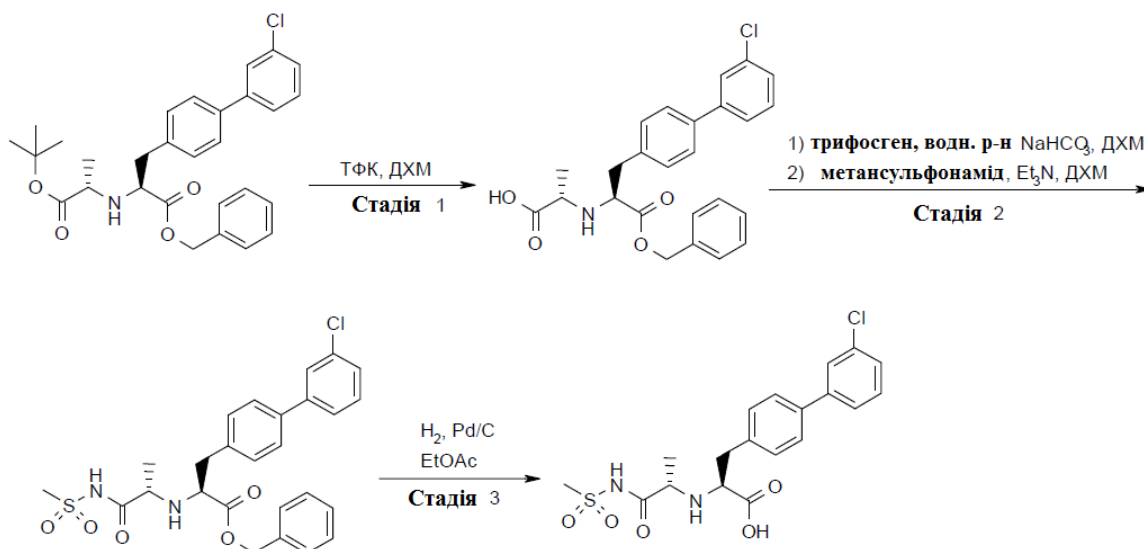
Стадія 1: В бані з льодом до суміші 4-бром-L-фенілаланіну (2,5 г, 10,24 ммоль) та оцтової кислоти (20 мл) та води (75 мл) по краплям додавали розчин нітриту натрію (2,120 г, 30,7 ммоль) у воді (20,00 мл). Суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж ночі. До суспензії по краплям повільно додавали метиламін в ТГФ (20,48 мл, 41,0 ммоль) та суміш ставала прозорою та її перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Суміш концентрували для видалення ТГФ та екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином та сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували та отримували неочищену речовину у вигляді майже білої твердої речовини: 1,7 г (вихід: 43 %). ВЕРХ: час утримання = 0,83 хвил. (умови А); МС (m+2) = 246.

Стадія 2: До розчину (S)-3-(4-бромфеніл)-2-гідроксипропіонової кислоти (1,5 г, 6,12 ммоль) в ДМЕ (60 мл) при кімнатній температурі додавали 3-хлорбензолборонову кислоту (1,436 г, 9,18 ммоль) та потім водний розчин Na_2CO_3 (6,12 мл, 12,24 ммоль) та $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,212 г, 0,184 ммоль). Суміш перемішували при 85 °C впродовж ночі. До реакційної суміші додавали EtOAc та її підкисляли 1 н. розчином HCl до pH~5. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином та сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ (від 20 до 80 % АЦН (ацетонітрил)- H_2O (0,1 % ТФК)) та отримували білу тверду речовину: 550 мг (вихід: 32 %). ВЕРХ: час утримання = 1,23 хвил. (умови А); МС (m-1) = 275.

Стадія 3: До розчину бензилового ефіру (S)-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-гідроксипропіонової кислоти (282 мг, 0,769 ммоль) в ТГФ (6 мл) при -78 °C додавали суміш LiHMDS /ТГФ (1,999 мл, 1,999 ммоль) та отриману жовту суміш перемішували при -78 °C впродовж 25 хвил., потім при -20 °C додавали (R)-етил-2-(трифторметилсульфонілокси)пропаноат (0,860 мл, 4,61 ммоль). Через 1 годину реакція майже повністю завершалась. Реакцію зупиняли насиченим розчином NH_4Cl та суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ (від 75 до 100 % АЦН- H_2O (0,1 % ТФК)) та отримували продукт: 140 мг (вихід: 39 %). ВЕРХ: час утримання = 1,57 хвил. (умови С); МС (m+1) = 467.

Стадія 4: Суміш бензилового ефіру (S)-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-((S)-1-етоксикарбонілетокси)пропіонової кислоти та вологого 10 % Pd/C в EtOAc впродовж 30 хвил. гідрували в атмосфері H_2 , що подавали з балону. Каталізатор відфільтровували та реакційну суміш концентрували. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ (від 15 до 70 % АЦН- H_2O (0,1 % ТФК)) та отримували масло: 128 мг. ВЕРХ: час утримання = 1,07 хвил. (умови С); МС (m-1) = 375.

Проміжний продукт 12: (S)-3-(3'-Хлорбіфеніл-4-іл)-2-((S)-2-метан-сульфоніламіно-1-метил-2-оксоетиламіно)пропіонова кислота



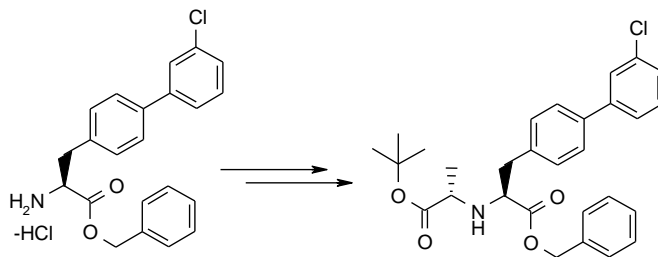
Стадія 1: До розчину бензилового ефіру (S)-2-((S)-1-трет-бутоксикарбонілетиламіно)-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-пропіонової кислоти (1,12 г, 2,27 ммоль) в ДХМ (5 мл) додавали ТФК (5 мл). Після перемішування впродовж 3 годин реакційну суміш концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: 10 % MeOH в ДХМ) та отримували

бензиловий ефір (S)-2-((S)-1-карбоксиетиламін)-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-пропіонової кислоти.
МС: m/z (M⁺) 438; ВЕРХ: час утримання = 0,73 хвил. (умови проведення ВЕРХ С).

Стадія 2: До розчину бензильового ефіру (S)-2-((S)-1-карбоксетиламіно)-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-пропіонової кислоти (600 мг, 1,37 ммоль) в ДХМ (7 мл) та насиченому водному розчині NaHCO_3 (2 мл) додавали трифосген (407 мг, 1,37 ммоль). Після перемішування впродовж 0,5 години реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc та перемішували впродовж ще 0,5 години до припинення утворення газу. Органічний шар відділяли, промивали сольовим розчином та концентрували. Залишок розчиняли в ДХМ (7 мл) та додавали метансульфонамід (195 мг, 2,06 ммоль). Після перемішування при КТ впродовж 1 години реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc та промивали сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , концентрували та очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: 10 % MeOH в ДХМ) та отримували бензильовий ефір (S)-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-((S)-2-метансульфоніламіно-1-метил-2-оксоетиламіно)-пропіонової кислоти. МС: m/z (MH^+) 515; ВЕРХ: час утримання = 1,58 хвил. (умови проведення ВЕРХ А).

Стадія 3: отриману вище сполуку розчиняли в EtOAc. Додавали 5 % Pd-C (146 мг) та гідрували в атмосфері H_2 , що подавали з балону, при КТ впродовж 1 год. Реакційну суміш фільтрували через шар целюти та фільтрат концентрували. Отриману тверду речовину перекристалізували з MeOH та отримували (S)-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-2-((S)-2-метансульфоніламіно-1-метил-2-оксоетиламіно)-пропіонову кислоту. МС: m/z (MH^+) 425; ВЕРХ: час утримання = 1,14 хвил. (умови проведення ВЕРХ А).

Проміжний продукт 12-2: Бензиловий ефір (S)-2-((S)-1-трет-бутоксикарбонілетиламіно)-3-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)пропіонової кислоти



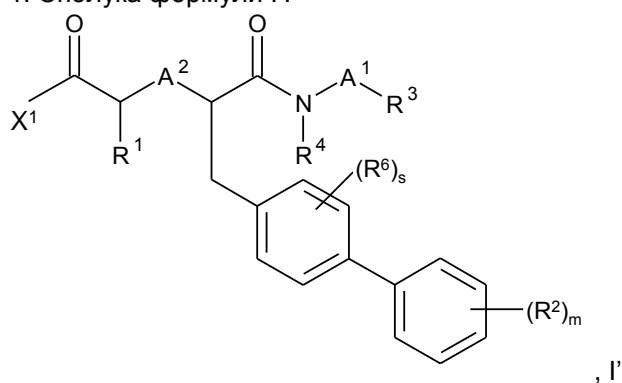
Проміжний продукт 12-2 отримували за методикою, аналогічною методиці одержання проміжного продукту 1 або проміжного продукту 2, з використанням відповідного реагенту. МС: m/z (MH^+) 494; ВЕРХ: час утримання = 1.50 хвил. (умови проведення ВЕРХ С).

Можна бачити, що сполуки, запропоновані в даному винаході, застосовні як інгібітори активності нейтральної ендопептидази (ЕС 3.4.24.11) та тому застосовні для лікування захворювань та патологічних станів, зв'язаних з активністю нейтральної ендопептидази (ЕС 3.4.24.11), таких як захворювання, розкриті в даному винаході.

Слід розуміти, що даний винахід описано тільки у вигляді прикладу та без відхилення від обсягу та суті даного винаходу в нього можуть бути внесені зміни.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I':



у якій:

X^1 означає OH, -O-C₁-C₇-алкіл, -NR^aR^b, -NHS(O)₂-C₁-C₇-алкіл або -NHS(O)₂-бензил, де R^a та R^b у кожному випадку незалежно означають H або C₁-C₇-алкіл;

R¹ означає H, C₁-C₆-алкіл або C₆-C₁₀-арил-C₁-C₆-алкіл, де алкіл необов'язково заміщений бензилоксигрупою, гідроксигрупою або C₁-C₆-алкоксигрупою;

5 R² у кожному випадку незалежно означає C₁-C₆-алкоксигрупу, гідроксигрупу, галоген, C₁-C₆-алкіл, ціаногрупу або трифторметил;

A² означає O або NR⁵;

R⁴ та R⁵ незалежно означають H або C₁-C₆-алкіл;

A¹ означає зв'язок або C₁-C₃-алкіленовий ланцюг;

10 R³ означає 5- або 6-членний гетероарил, C₆-C₁₀-арил або C₃-C₇-циклоалкіл, де кожен гетероарил, арил або циклоалкіл необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, що незалежно вибрані з групи, яка включає C₁-C₆-алкіл, галоген, галоген-C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкоксигрупу, гідроксигрупу, CO₂H та CO₂C₁-C₆-алкіл;

15 R⁶ у кожному випадку незалежно означає галоген, гідроксигрупу, C₁-C₇-алкоксигрупу, C₁-C₇-алкіл або галоген-C₁-C₇-алкіл; або

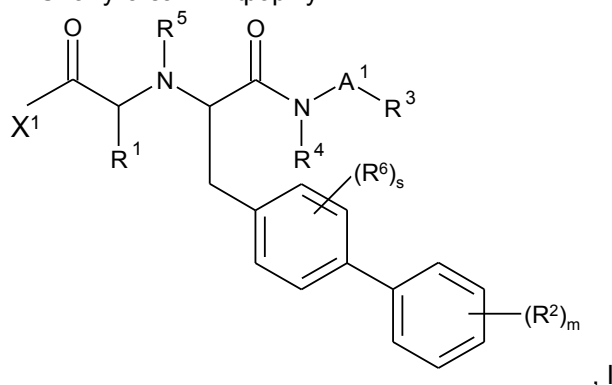
R⁴, A¹-R³ разом з атомом азоту, до якого приєднані R⁴ та A¹-R³, утворюють 4-7-членний гетероцикліл або 5-6-членний гетероарил, кожен з яких необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, що незалежно вибрані з групи, яка включає C₁-C₆-алкіл, галоген, галоген-C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкоксигрупу, гідроксигрупу, CO₂H та CO₂C₁-C₆-алкіл; та

20 m дорівнює 0 або є цілим числом, рівним від 1 до 5;

s дорівнює 0 або є цілим числом, рівним від 1 до 4; або

її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1 формули I:



25 у якій:

X^1 означає OH або O-C₁-C₆-алкіл;

R¹ означає H, C₁-C₆-алкіл або C₆-C₁₀-арил-C₁-C₆-алкіл;

в кожному випадку R² незалежно означає C₁-C₆-алкоксигрупу, гідроксигрупу, галоген, C₁-C₆-алкіл, ціаногрупу або трифторметил;

30 R⁴ та R⁵ незалежно означають H або C₁-C₆-алкіл;

A¹ означає зв'язок або C₁-C₃-алкіленовий ланцюг;

35 R³ означає 5- або 6-членний гетероарил, C₆-C₁₀-арил або C₃-C₇-циклоалкіл, де кожен гетероарил, арил або циклоалкіл необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, що незалежно вибрані з групи, яка включає C₁-C₆-алкіл, галоген, галоген-C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкоксигрупу, гідроксигрупу, CO₂H та CO₂C₁-C₆-алкіл;

R⁶ в кожному випадку незалежно означає галоген, гідроксигрупу, C₁-C₇-алкоксигрупу, C₁-C₇-алкіл або галоген-C₁-C₇-алкіл; або

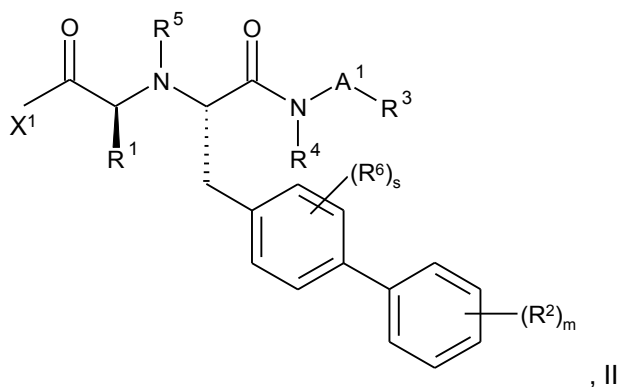
40 R⁴, A¹-R³ разом з атомом азоту, до якого приєднані R⁴ та A¹-R³, утворюють 4-7-членний гетероцикліл або 5-6-членний гетероарил, кожен з яких необов'язково заміщений однією або більшою кількістю груп, що незалежно вибрані з групи, яка включає C₁-C₆-алкіл, галоген, галоген-C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкоксигрупу, гідроксигрупу, CO₂H та CO₂C₁-C₆-алкіл; та

m дорівнює 0 або є цілим числом, рівним від 1 до 5;

s дорівнює 0 або є цілим числом, рівним від 1 до 4; або

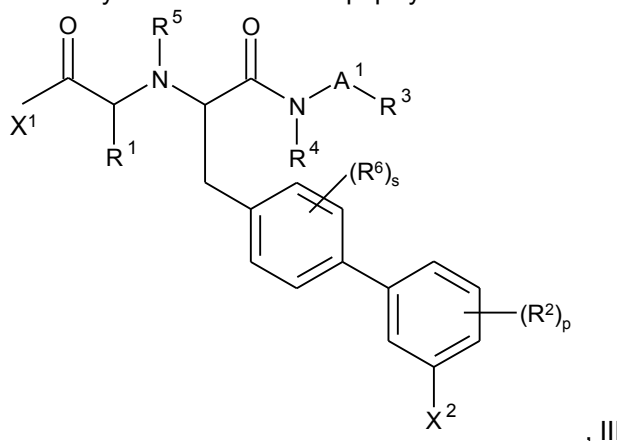
її фармацевтично прийнятна сіль.

45 3. Сполука за п. 1 або п. 2 формули II:



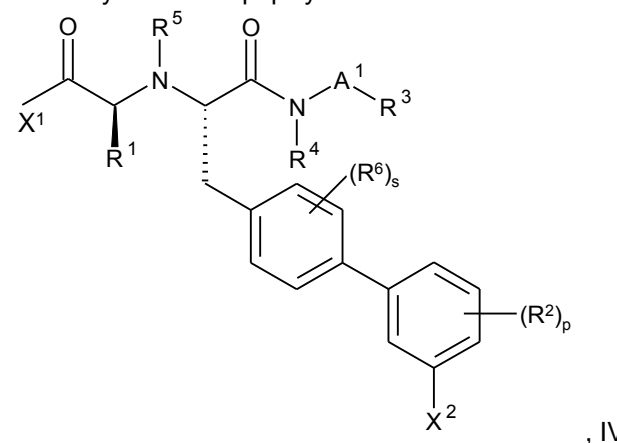
або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за п. 1 або п. 2 формули III:



5 у якій X^2 означає галоген та p дорівнює 0 або є цілим числом, рівним від 1 до 4, або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за п. 4 формули IV:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

10 6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, у якій

X^1 означає OH або $O-C_1-C_6$ -алкіл;

R^1 означає H або C_1-C_6 -алкіл;

R^2 в кожному випадку незалежно означає C_1-C_6 -алкоксигрупу, гідроксигрупу, галоген, C_1-C_6 -алкіл, ціаногрупу або трифторметил;

15 R^4 та R^5 незалежно означають H або C_1-C_6 -алкіл;

A^1 означає зв'язок або C_1-C_3 -алкіленовий ланцюг;

R^3 означає 5- або 6-членний гетероарил, що необов'язково містить один або більше замісників, незалежно вибраних з групи, що включає C_1-C_6 -алкіл, галоген, галоген- C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкоксигрупу, гідроксигрупу, CO_2H та $CO_2C_1-C_6$ -алкіл;

20 R^6 в кожному випадку незалежно означає галоген, гідроксигрупу, C_1-C_7 -алкоксигрупу, C_1-C_7 -алкіл або галоген- C_1-C_7 -алкіл;

m дорівнює 0 або є цілим числом, рівним від 1 до 5;

s дорівнює 0 або є цілим числом, рівним від 1 до 4; або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, у якій

A¹ означає зв'язок або CH₂; або її фармацевтично прийнятна сіль.

5 8. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, у якій

R¹ означає метил або етил, R⁵ та R⁴ означають H; або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, у якій

R³ означає 5-членний кільцевий гетероарил, вибраний з групи, що включає оксазол, пірол, піразол, ізооксазол, триазол, тетразол, оксадіазол, тіазол, ізотіазол, тіофен, імідазол та тіадіазол; кожен з яких необов'язково містить один або більше замісників, незалежно вибраних з групи, що включає C₁-C₆-алкіл, галоген, галоген-C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкоксигрупу, гідроксигрупу, CO₂H та CO₂C₁-C₆-алкіл; або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, у якій

R³ означає тетразол; або її фармацевтично прийнятна сіль.

15 11. Сполука за будь-яким з пп. 4-10, у якій

X² означає Cl, або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука за п. 1, яка вибрана з групи, що включає

етиловий естер (S)-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)етиламіно]пропіонової кислоти;

20 етиловий естер (S)-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)етокси]пропіонової кислоти;

(S)-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)етиламіно]пропіонову кислоту;

(S)-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(3-гідроксіізоксазол-5-ілкарбамоїл)етиламіно]пропіонову кислоту;

25 (S)-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1-метил-1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)етиламіно]пропіонову кислоту та

(S)-2-[(S)-2-(3'-хлорбіфеніл-4-іл)-1-(1H-тетразол-5-ілкарбамоїл)етиламіно]-3-метоксипропіонову кислоту;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

30 13. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятну сіль та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв.

14. Комбінація, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятну сіль та один або більше терапевтично активних засобів, вибраних з групи, що включає інгібітор HMG-Co-A редуктази, блокатор ангіотензинового рецептора, інгібітор ангіотензинконвертуючого ферменту, блокатор кальцієвих каналів, антагоніст ендотеліну, інгібітор реніну, діуретик, міметик АроА-I, протидіабетичний засіб, засіб, що зменшує ожиріння, блокатор альдостеронового рецептора, блокатор ендотелінового рецептора, інгібітори альдостеронсинтази, інгібітор CETP та інгібітор фосфодіестерази типу 5 (PDE5).

40 15. Спосіб інгібування активності нейтральної ендопептидази EC.3.4.24.11 у суб'єкта, який цього потребує, за яким вводять суб'єкту сполуку за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятну сіль у терапевтично ефективній кількості.

16. Спосіб лікування порушення або захворювання, пов'язаного з активністю нейтральної ендопептидази EC.3.4.24.11, у суб'єкта, який цього потребує, за яким вводять суб'єкту сполуку за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятну сіль у терапевтично ефективній кількості.

45 17. Спосіб за п. 16, у якому порушення або захворювання вибране з групи, що включає гіпертензію, резистентну гіпертензію, легеневу гіпертензію, легеневу артеріальну гіпертензію, ізольовану систолічну гіпертензію, захворювання периферичних судин, серцеву недостатність, застійну серцеву недостатність, гіпертрофію лівого шлуночка, стенокардію, ниркову недостатність, порушення функції нирок, діабетичну нефропатію, недіабетичну нефропатію, нефротичний синдром, гломерулонефрит, склеродермію, гломерулярний склероз, протеїнурію при первинному захворюванні нирок, нирково-судинну гіпертензію, діабетичну ретинопатію та термінальну стадію ниркової недостатності (ESRD), ендотеліальну дисфункцію, діастолічну дисфункцію, гіпертрофічну кардіоміопатію, діабетичну кардіоміопатію, суправентрикулярну та вентрикулярну аритмію, фібриляцію передсердь (AF), фіброз серця, тріпотіння передсердь, руйнівне ремоделювання судин, стабілізацію бляшки, інфаркт міокарда (MI), фіброз нирок, полікістозне захворювання нирок (PKD), циклічний набряк, хворобу Мен'єра, гіперальдостеронізм, гіперкальціурію, асцити, глаукому, порушення менструального циклу, передчасні пологи, прееклампсію, ендометріоз та репродуктивні порушення, астму, обструктивне апное уві сні, запалення, лейкоз, біль, епілепсію, афективні розлади, депресію,

психотичний патологічний стан, слабоумство, старечу сплутаність свідомості, ожиріння, шлунково-кишкові порушення, загоєння ран, септичний шок, порушення функції вироблення шлункового соку, гіперренінемію, муковісцидоз, рестеноз, діабет типу 2, метаболічний синдром, ускладнення при діабеті, атеросклероз, чоловічу та жіночу статеву дисфункцію.

- 5 18. Сполука за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятна сіль, призначена для застосування як лікарського засобу.
19. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятної солі для лікування у суб'єкта, який потребує такого лікування, порушення або захворювання, пов'язаного з активністю нейтральної ендопептидази ЕС.3.4.24.11.
- 10 20. Застосування за п. 19, у якому порушення або захворювання вибране з групи, що включає гіпертензію, резистентну гіпертензію, легеневу гіпертензію, легеневу артеріальну гіпертензію, ізольовану систолічну гіпертензію, захворювання периферичних судин, серцеву недостатність, застійну серцеву недостатність, гіпертрофію лівого шлуночка, стенокардію, ниркову недостатність, порушення функції нирок, діабетичну нефропатію, недіабетичну нефропатію, нефротичний синдром, гломерулонефрит, склеродермію, гломерулярний склероз, протеїнурію
- 15 при первинному захворюванні нирок, нирково-судинну гіпертензію, діабетичну ретинопатію та термінальну стадію ниркової недостатності (ESRD), ендотеліальну дисфункцію, діастолічну дисфункцію, гіпертрофічну кардіоміопатію, діабетичну кардіоміопатію, суправентрикулярну та вентрикулярну аритмію, фібриляцію передсердь (AF), фіброз серця, тріпотіння передсердь,
- 20 руйнівне ремоделювання судин, стабілізацію бляшки, інфаркт міокарда (MI), фіброз нирок, полікістозне захворювання нирок (PKD), циклічний набряк, хворобу Мен'єра, гіперальдостеронізм, гіперкальціурію, асцити, глаукому, порушення менструального циклу, передчасні пологи, прееклампсію, ендометріоз та репродуктивні порушення, астму, обструктивне апное уві сні, запалення, лейкоз, біль, епілепсію, афективні розлади, депресію,
- 25 психотичний патологічний стан, слабоумство, старечу сплутаність свідомості, ожиріння, шлунково-кишкові порушення, загоєння ран, септичний шок, порушення функції вироблення шлункового соку, гіперренінемію, муковісцидоз, рестеноз, діабет типу 2, метаболічний синдром, ускладнення при діабеті, атеросклероз, чоловічу та жіночу статеву дисфункцію.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601