

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201991732** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2018.01.29

(51) Int. Cl. *C07D 405/14* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(54) **МОДУЛЯТОРЫ ROR-ГАММА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **17305091.5; 17178889.6**

(32) **2017.01.27; 2017.06.29**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2018/052163**

(87) **WO 2018/138356 2018.08.02**

(71) Заявитель:
ЖЕНФИТ (FR)

(72) Изобретатель:
Деломель Жан-Франсуа, Перспикас Энрико, Майд Заухер, Паррош Пэгги, Вальчак Роберт, Бонне Паскаль, Фога Жад (FR)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении предложены новые соединения, которые являются модуляторами ROR-гамма. Эти соединения и фармацевтические композиции, содержащие их, являются подходящими средствами для лечения любого заболевания, при котором модуляция ROR-гамма оказывает терапевтическое действие, например, при аутоиммунных заболеваниях, аутоиммунно-ассоциированных заболеваниях, воспалительных заболеваниях, нарушениях обмена веществ, фиброзных заболеваниях или холестатических заболеваниях.

201991732
A1

201991732
A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-557278ЕА/042

МОДУЛЯТОРЫ ROR-ГАММА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые являются модуляторами ROR-гамма, и фармацевтическому применению таких соединений.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Родственный рецепторам ретиноевой кислоты орфаный рецептор γ (ROR γ) является представителем подсемейства ROR ядерных рецепторов, которое включает три гена; RORA, RORB и RORC (также известный как ROR γ). Ген *ror γ* кодирует две изоформы, ROR γ 1 и ROR γ 2 (также называемый ROR γ t). ROR γ 1 преимущественно экспрессируется в скелетной мышце и некоторых других тканях, включающих поджелудочную железу, тимус, предстательную железу, печень и яичко (Hirose et al., 1994; Ortiz et al., 1995). ROR γ t ограничен несколькими различными типами иммунных клеток (He et al., 1998). Эта специфическая для иммунной системы изоформа (ROR γ t) является ключевым фактором транскрипции, определяющим линию дифференцировки для программы дифференцировки Т-хелперных клеток типа 17 (Th17), субпопуляции CD4+ Т-хелперов и наиболее важных клеток в продукции многих воспалительных цитокинов, таких как IL-17A, IL-17F, IL-22 и IL-23, которые считаются важными патогенными факторами при многих иммунопатологических и воспалительных заболеваниях. Во время патологического процесса Th17 активированы и ответственны за рекрутинг других типов воспалительных клеток, таких как нейтрофилы, опосредующие патологию в целевых тканях (Korn et al., 2009). ROR γ t также способен индуцировать IL-17A и IL-17F в наивных CD4+ Т-хелперных, NKT и iNKT-клетках (Rachitskaya et al., 2008), $\gamma\delta$ T-клетках (Murdoch & Lloyd, 2010), CD8+ Т-клетках (Liu et al., 2007) и CD4-CD8+TCRab+Т-клетках (Crispin et al., 2008). ROR γ t также экспрессируется в LTi-клетках (Eberl et al., 2004), которые являются основными в развитии лимфоидных органов, таких как лимфатический узел и Пейерова бляшка (Lipp & Muller, 2004),

и необходим для их развития.

Было показано, что повышенная экспрессия ROR γ t в наивных CD4+ Т-клетках направляет индукцию и развитие Th17 клеток. Напротив, недостаточность ROR γ t у мышей полностью нарушает дифференцировку Th17 клеток и вызывает резистентность к развитию таких аутоиммунных заболеваний, как экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (EAE), модель рассеянного склероза (Dang et al., 2011; Yang et al., 2008), или экспериментальный аутоиммунный миокардит (EAM) (Yamashita et al., 2011). Аналогичным образом, мыши, не имеющие IL-17, устойчивы к развитию EAE и коллаген-индуцированному артриту (CIA), модели ревматоидного артрита. Нейтрализация IL-17 направленно взаимодействующим антителом подавляет аутоиммунное воспаление, повреждение сустава и разрушение кости (Furuzawa-Carballeda et al., 2007; Lubberts et al., 2004; Stockinger et al., 2007). Кроме того, блокирование пути Th17 продемонстрировало хорошую эффективность у пациентов с некоторыми хроническими воспалительными заболеваниями. Например, моноклональное антитело против p40, устекинумаб (Stelara), которое направленно воздействует на Th17 и Th1 через IL-23 и IL-12, соответственно, было одобрено для лечения умеренного или тяжелого бляшководного псориаза у взрослых больных и показало клиническую (фаза IIb) эффективность у пациентов с рефрактерной формой болезни Крона (Tuskey & Behm, 2014).

Низкомолекулярные модуляторы ROR γ t оказывают терапевтическое действие в доклинических моделях заболеваний. В частности, соединения TMP778 и SR1001 были эффективными в моделях псориаза и рассеянного склероза, соответственно, при введении путем инъекции (Skepner et al., 2014; Solt et al., 2011). Недавно компания Vitae Pharma сообщила, что низкомолекулярный обратный агонист ROR γ t, VTP-43742, уменьшал оценку Индекса распространенности и тяжести псориаза (PASI) и уровни IL-17 в плазме по сравнению с плацебо у больных псориазом средней или тяжелой степени.

Таким образом, модуляция активности ROR γ t приводит к

модуляции IL-17-зависимых иммунных и воспалительных реакций.

В настоящее время имеется значимое подтверждение того, что компонент ROR γ t/IL-17 тесно связан с целым рядом хронических воспалительных заболеваний, таких как рассеянный склероз (РС), псориаз, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), ревматоидный артрит (РА), увеит и заболевания легких. Также ожидается, что соединения, способные модулировать активность ROR γ t, обеспечат терапевтическую эффективность при лечении многочисленных заболеваний, включающих аутоиммунные, воспалительные, фиброзные и холестатические нарушения, такие как астма, анкилозирующий спондилит, аутоиммунную кардиомиопатию, аутоиммунный гепатит, болезнь Крона, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет 1-го типа, красную волчанку, волчаночный нефрит, рассеянный склероз, псориаз, псориазический артрит, ревматоидный артрит, язвенный колит, миокардит, фиброз легких (идиопатический фиброз, интерстициальное заболевание, кистозный фиброз и прогрессирующий массивный фиброз), неалкогольную жировую болезнь печени (НЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и алкогольный стеатогепатит (АСГ), фиброз сердца и миокардиальный и эндомикардиальный фиброз, артериальный фиброз, атеросклероз/рестеноз, фиброз кишечника (возникает, например, при болезни Крона и коллагенозном колите), фиброз почек, склеродермию и системный склероз, первичный билиарный холангит (ПБХ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), билиарную артезию, прогрессирующий наследственный внутрипеченочный холестаза (ПНВХ), гепатит (гепатит А, гепатит В, гепатит С).

В настоящем изобретении описаны новые модуляторы ROR γ t, их получение и их применение в терапии, в частности, при лечении иммунных, воспалительных, метаболических, фиброзных и холестатических заболеваний.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Обратные агонисты ROR γ были предложены в публикации Skerper et al., 2014, где было предположительно указано, что соединение Т было эффективным в модели псориаза при введении инъекцией.

Недавно, были представлены данные из клинического исследования для подтверждения концепции Фазы 2а с обратным агонистом ROR γ t (VTP-43742) (пресс-релиз Vitae Pharma). VTP-43742 продемонстрировал четкий сигнал эффективности у пациентов в группе дозы 350 мг, достигая 24-процентного снижения оценки Индекса распространенности и тяжести псориаза (PASI) в сравнении с плацебо. В группе дозы 700 мг пациенты достигли 30 процентов снижения оценки PASI в сравнении с плацебо.

Таким образом, в настоящем изобретении предложены новые соединения, которые являются модуляторами ROR γ и имеют следующую формулу (I).

В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, включающие соединения формулы (I), поскольку они модулируют ROR γ *in vitro* и в клеточных моделях, что указывает на то, что эти соединения обладают свойствами, представляющими фармацевтический интерес. Таким образом, другие объекты изобретения включают способы лечения, включающие введение указанной фармацевтической композиции для лечения ROR γ -ассоциированных заболеваний, таких как аутоиммунные, воспалительные заболевания, метаболические, фиброзные и холестатические заболевания.

В настоящем изобретении также предложено соединение формулы (I) для применения в качестве лекарственного средства.

В настоящем изобретении также предложено соединение формулы (I) для применения в способе лечения ROR γ -ассоциированных заболеваний.

Другие объекты настоящего изобретения, включая предпочтительные соединения формулы (I), способы получения соединений формулы (I) и предпочтительные медицинские применения или способы, в комбинации с другими соединениями или нет, представлены в Подробном описании.

ОПИСАНИЕ ФИГУР

Сокращения, используемые на фигурах и в тексте:

- ACLF острая печеночная недостаточность на фоне хронической
- ADME абсорбция, распределение, метаболизм и экскреция

- ALF острая печеночная недостаточность
- АСГ Алкогольный стеатогепатит
- CD кластер дифференцировки
- CDC13 дейтерированный хлороформ
- CFA полный адъювант Фрейнда
- CH₂Cl₂ Дихлометан
- CIA коллаген-индуцированный артрит
- КМЦ Карбоксиметилцеллюлоза
- CNS Консервативная некодирующая последовательность
- ХОБЛ хроническая обструктивная болезнь легких
- Соед: Соединение
- DIPEA N,N-диизопропилэтиламин
- DMAP 4- (Диметиламино) пиридин
- DMEM модифицированная по Дульбекко среда Игла
- ДМФА Диметилформамид
- ДМСО Диметилсульфоксид
- eADME Начальная абсорбция, распределение, метаболизм и экскреция
- ЕАЕ Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит
- ЕАМ Экспериментальный аутоиммунный миокардит
- EDCI.HCl Гидрохлорид N-этил-N'-(3-Диметиламинопропил) карбодиимида
- экв эквивалент
- EtOAc Этилацетат
- H₂O вода
- HCl Соляная кислота
- ВЭЖХ Высокоэффективная жидкостная хроматография
- ВЗК воспалительное заболевание кишечника
- IC₅₀ Концентрация полумаксимального ингибирования
- ВХБ внутрипеченочный холестаза беременных
- IL-12 интерлейкин 12
- IL-17 интерлейкин 17
- IL-23 интерлейкин 23
- IUPAC Международный союз теоретической и прикладной химии
- ЖХ-МС Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
- Me₃SiCl Триметилсилилхлорид
- MeOH Метанол
- мг миллиграмм
- MgSO₄ Сульфат магния
- мин минута
- мл миллилитр
- мкл микролитр
- ммоль миллимоль
- MOG Миелин-олигодендроцитарный гликопротеин

- Тп точка плавления
- НЖБП неалкогольная жировая болезнь печени
- NaHCO₃ Бикарбонат натрия
- NaOH гидроксид натрия
- НАСТГ Неалкогольный стеатогепатит
- NH₄Cl хлорид аммония
- ЯМР ядерный магнитный резонанс
- NR Ядерный рецептор
- PASI индекс распространенности и тяжести псориаза
- ПБХ первичный билиарный холангит
- PBS фосфатно-солевой буферный раствор
- ПЦР Полимеразная цепная реакция
- Pd₂(dba)₃ Трис (дибензилиденацетон) дипалладий (0)
- Pd(OAc)₂ Ацетат палладия (II)
- PMA Форбол-12-миристат-13-ацетат
- м.д. миллионные доли
- ПСХ первичный склерозирующий холангит
- РА ревматоидный артрит
- ROR Родственный рецепторам ретиноевой кислоты орфанный рецептор
- RPMI среда Roswell Park Memorial Institute
- кт комнатная температура
- нас. насыщенный
- ССВО синдром системного воспалительного ответа
- SPF беспатогенный
- Th17 Т-хелпер 17
- ТГФ Тетрагидрофуран
- ТСХ Тонкослойная хроматография
- УФ ультрафиолетовый
- XPhos Дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

Фиг. 1 и 2 - Промежуточные соединения для синтеза Соединений формулы (I)

Промежуточные соединения независимо получали для синтеза соединений формулы (I): например, 2-[6-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]уксусная кислота **Пр.1** (Фигура 1A), 2-[6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил]уксусная кислота **Пр.3** (Фигура 1B), 2-(6-{4-[(трет-бутокси)карбонил]пиперазин-1-ил}пиридин-3-ил)уксусная кислота **Пр.4** (Фигура 1C), гидрохлорид 2-[2-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]уксусной кислоты **Пр.5** (Фигура 1D), 2-[2-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]уксусная кислота

Пр.6 (Фигура 1E), 2-[2-(4-ацетилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]уксусная кислота **Пр.7** (Фигура 1F), 2-{2-[4-(метоксикарбонил)пиперидин-1-ил]пиримидин-5-ил}уксусная кислота **Пр.9** (Фигура 1G), 1-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]циклопропан-1-карбоновая кислота **Пр.10** (Фигура 1H), 2-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]уксусная кислота **Пр.11** (Фигура 1I), 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-3-ил]уксусная кислота **Пр.12** (Фигура 1J), 2-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил]уксусная кислота **Пр.13** (Фигура 1K) и 2-[2-(3-метансульфонилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]уксусная кислота **Пр.14** (Фигура 1L).

Аналогичным образом синтезировали (2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамин **Пр.8** (Фигура 2)

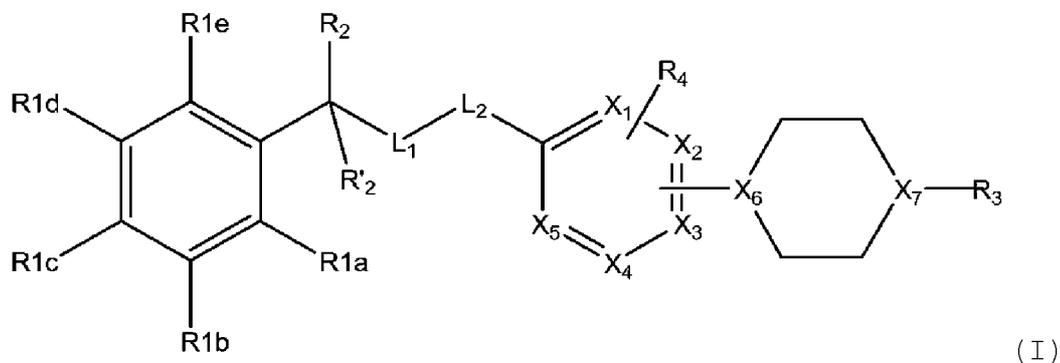
Фиг. 3 - Общая схема синтеза соединений формулы (I)

Соединения формулы (I) получали при использовании Методики А, приведенной на Фигуре 3.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены новые соединения, которые являются модуляторами ROR-гамма. Эти соединения и фармацевтические композиции, включающие их, подходят для лечения любого заболевания, в котором участвует активность ROR-гамма, например, при различных аутоиммунных, воспалительных, метаболических, фиброзных и холестатических нарушениях.

Соединения согласно изобретению имеют следующую формулу (I):



в которой

R1a является атомом водорода, атомом галогена, нитрильной группой, нитрогруппой (NO₂), (C1-C6) алкильной группой, (C1-

C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, аминогруппой, (C1-C6) алкиламиногруппой, (C1-C6) диалкиламиногруппой или гетероциклической группой;

R1b является атомом водорода, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкильной группой или гетероциклической группой;

R1c является атомом водорода, атомом галогена, (C1-C6) алкильной группой, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, гетероциклической группой, цианогруппой, амидогруппой или гидроксильной группой;

R1d и R1e независимо являются атомом водорода, атомом галогена, (C1-C6) алкилоксигруппой или (C1-C6) алкильной группой;

R2 является (C1-C6) алкильной группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой, (C2-C6) алкенильной группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой, (C2-C6) алкинильной группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой, (C3-C14) циклоалкильной группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой, (C6-C14) арильной группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой, или гетероциклической группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой;

R'2 является атомом водорода, (C1-C6) алкильной группой, (C2-C6) алкенильной группой, (C2-C6) алкинильной группой, (C3-C14) циклоалкильной группой, (C6-C14) арильной группой или гетероциклической группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой;

или R2 и R'2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать циклоалкильную группу или гетероциклоалкильную группу;

L1 является NR7-CO-CH₂, NR7-CO-, NR7-CO-C(CH₃)₂, CO-NH-CH₂, CO-NH или CO-NH-C(CH₃)₂ группой;

R7 является атомом водорода или (C1-C6) алкильной группой;

L2 представляет собой связь, (C1-C6) алкильную группу, (C3-C14) циклоалкильную группу или CR₈R'₈ группу;

R8 и R'8 независимо являются атомом водорода или (C1-C6) алкильной группой;

R8 и R'8 вместе с атомом углерода, к которому они

присоединены, могут необязательно образовывать циклоалкильную группу;

X1, X2, X3, X4, X5 независимо являются СН группой, С- R_4 группой, С- X_6 группой или атомом азота;

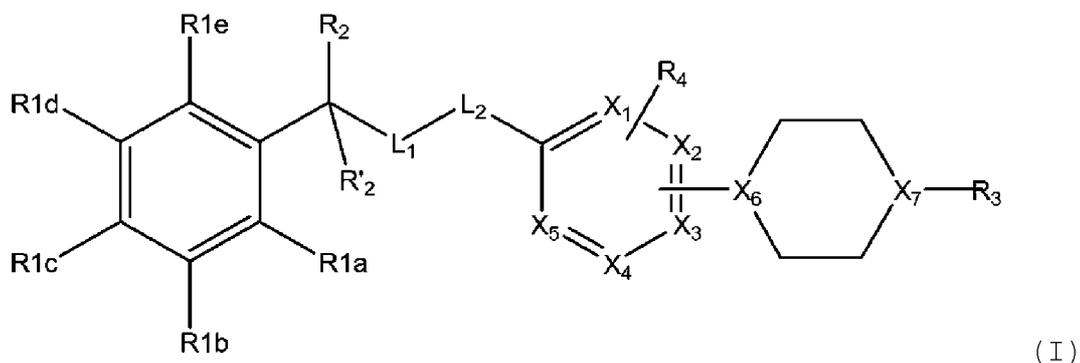
X6 и X7 независимо являются СН группой или атомом азота;

R_3 является атомом водорода, карбонил (С1-С6) алкильной группой, SO_2R' группой, $COOR'$ группой, амидогруппой, (С1-С6) алкиламидагруппой или (С1-С6) диалкиламидагруппой;

R' является (С1-С6) алкильной группой; и

R_4 является атомом водорода, (С1-С6) алкильной группой или атомом галогена.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I):



в которой

R_{1a} является атомом водорода, атомом галогена, нитрильной группой, нитрогруппой (NO_2), (С1-С6) алкильной группой, (С1-С6) алкилоксигруппой, (С1-С6) алкилтиогруппой, аминогруппой, (С1-С6) алкиламиногруппой, (С1-С6) диалкиламиногруппой или гетероциклической группой;

R_{1b} является атомом водорода, (С1-С6) алкилоксигруппой, (С1-С6) алкильной группой или гетероциклической группой;

R_{1c} является атомом водорода, атомом галогена, (С1-С6) алкильной группой, (С1-С6) алкилоксигруппой, (С1-С6) алкилтиогруппой, гетероциклической группой, цианогруппой, амидогруппой или гидроксильной группой;

R_{1d} и R_{1e} независимо являются атомом водорода, атомом галогена, (С1-С6) алкилоксигруппой или (С1-С6) алкильной группой;

где по меньшей мере один R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} и R_{1e} не

является атомом водорода;

R2 является (C1-C6)алкильной группой, которая необязательно замещена (C1-C6)алкильной группой, (C2-C6)алкенильной группой, которая необязательно замещена (C1-C6)алкильной группой, (C2-C6)алкинильной группой, которая необязательно замещена (C1-C6)алкильной группой, (C3-C14)циклоалкильной группой, которая необязательно замещена (C1-C6)алкильной группой, (C6-C14)арильной группой, которая необязательно замещена (C1-C6)алкильной группой, или гетероциклической группой, которая необязательно замещена (C1-C6)алкильной группой;

R'2 является атомом водорода, (C1-C6)алкильной группой, (C2-C6)алкенильной группой, (C2-C6)алкинильной группой, (C3-C14)циклоалкильной группой, (C6-C14)арильной группой, которая необязательно замещена (C1-C6)алкильной группой, или гетероциклической группой, которая необязательно замещена (C1-C6)алкильной группой;

или R2 и R'2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать циклоалкильную группу или гетероциклоалкильную группу;

L1 является NR7-CO-CH₂, NR7-CO-, NR7-CO-C(CH₃)₂, CO-NH-CH₂, CO-NH или CO-NH-C(CH₃)₂ группой;

R7 является атомом водорода или (C1-C6)алкильной группой;

L2 представляет собой связь, (C1-C6)алкильную группу, (C3-C14)циклоалкильную группу или CR₈R'₈ группу;

при условии, что когда L1 является группой NR₃-CO- или CO-NH, L2 представляет собой (C1-C6)алкильную группу, (C3-C14)циклоалкильную группу или CR₈R'₈ группу;

R8 и R'₈ независимо является атомом водорода или (C1-C6)алкильной группой;

R8 и R'₈ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут необязательно образовывать циклоалкильную группу;

X1, X2, X3, X4 и X5 независимо являются CH группой, C-R4 группой, C-X6 группой или атомом азота;

где по меньшей мере один X1, X2, X3, X4 и X5 является атомом азота;

X6 и X7 независимо являются СН группой или атомом азота;

R3 является атомом водорода, карбонил (C1-C6) алкильной группой, SO₂R' группой, COOR' группой, амидогруппой, (C1-C6) алкиламидогруппой или (C1-C6) диалкиламидогруппой;

R' является (C1-C6) алкильной группой; и

R4 является атомом водорода, (C1-C6) алкильной группой или атомом галогена.

В определенных вариантах осуществления, в соединении формулы (I) согласно настоящему изобретению:

(C1-C6) алкильная группа может быть замещенной или незамещенной (C1-C6) алкильной группой, в частности, замещенной или незамещенной (C1-C4) алкильной группой;

(C1-C6) алкилокси группа может быть замещенной или незамещенной (C1-C6) алкилоксигруппой, в частности, замещенной или незамещенной (C1-C4) алкилоксигруппой;

(C6-C14) арильная группа может быть замещенной или незамещенной (C6-C14) арильной группой;

гетероциклическая группа может быть замещенной или незамещенной гетероциклоалкильной или гетероарильной группой.

Настоящее изобретение также включает стереоизомеры (диастереоизомеры, энантиомеры), чистые или смешанные, а также рацемические смеси и геометрические изомеры или таутомеры соединений формулы (I). Изобретение также включает соли, сольваты (в частности, гидраты) и полиморфные или кристаллические формы соединений формулы (I).

Согласно конкретному варианту осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), где R_{1a} является атомом водорода, атомом галогена, нитрильной группой, нитрогруппой (NO₂), (C1-C6) алкильной группой, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, аминогруппой, (C1-C6) алкиламиногруппой, (C1-C6) диалкиламиногруппой, пиперидинильной группой, пирролидинильной группой или азепанильной группой, где указанная пиперидинильная, пирролидинильная или азепанильная группа может быть необязательно замещена по меньшей мере одной (C1-C6) алкильной группой.

В другом конкретном варианте осуществления R_{1a} является

атомом водорода, (C1-C6) алкильной группой или пиперидинильной группой (такой как пиперидин-1-ильная группа). В другом конкретном варианте осуществления R1a является (C1-C6) алкильной группой или пиперидинильной группой (такой как пиперидин-1-ильная группа).

В конкретном варианте осуществления R1b является атомом водорода.

В конкретном варианте осуществления R1c является (C1-C6) алкильной группой.

В конкретном варианте осуществления R1d является атомом водорода.

В конкретном варианте осуществления R1e является атомом водорода.

В конкретном варианте осуществления R1d и R1e являются атомами водорода.

В конкретном варианте осуществления R1b, R1d и R1e являются атомами водорода.

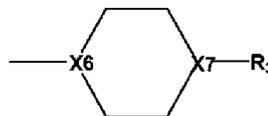
В другом конкретном варианте осуществления R2 является (C1-C6) алкильной группой, (C3-C14) циклоалкильной группой, арильной группой или гетероарильной группой. В другом конкретном варианте осуществления R2 является гетероарильной группой, в частности, фуранильной группой, такой как замещенная или незамещенная фуранильная группа, в частности, 5-метилфуран-2-ильная группа.

В другом конкретном варианте осуществления R'2 является атомом водорода.

В другом конкретном варианте осуществления R2 является (C1-C6) алкильной группой, (C3-C14) циклоалкильной группой, арильной группой или гетероарильной группой, и R'2 является атомом водорода. В другом варианте осуществления R2 является гетероарильной группой, в частности, фуранильной группой, такой как замещенная или незамещенная фуранильная группа, в частности, 5-метилфуран-2-ильная группа, и R'2 является атомом водорода.

В конкретном варианте осуществления оба X6 и X7 являются атомами азота. В другом варианте осуществления X6 является атомом азота, а X7 является СН группой. В другом варианте осуществления X6 является СН группой, а X7 является атомом

азота. В предпочтительном варианте осуществления X6 и X7 являются атомами азота, или X6 является атомом азота, а X7 является СН группой. В наиболее предпочтительном варианте осуществления X6 является атомом азота, а X7 является СН группой.



В конкретном варианте цикла является заместителем в X1, X2 или X3, в частности в X3 (т.е. в пара-положении группы L) или X2 (т.е. в мета-положении группы L).

В другом варианте осуществления X4 является СН группой или атомом азота.

В другом варианте осуществления X5 является СН группой.

В конкретном варианте осуществления R4 является атомом водорода, (C1-C6)алкильной группой или атомом галогена. В другом конкретном варианте осуществления R4 является атомом водорода.

В конкретном варианте осуществления R3 является атомом водорода, карбонил (C1-C6)алкильной группой, SO₂R' группой или COOR' группой.

В конкретном варианте осуществления R' является метильной или этильной группой, в частности, метильной группой. В конкретном варианте осуществления R3 представляет собой COCH₃, COOCH₃ или SO₂CH₃ группу.

В конкретном варианте осуществления L1 является NR₇-CO-CH₂, NR₇-CO-C(CH₃)₂, CO-NH-CH₂ или CO-NH-C(CH₃)₂ группой, и L2 является связью. В другом конкретном варианте осуществления L1 является NR₇-CO-CH₂ группой. В другом конкретном варианте осуществления R7 является атомом водорода. В другом конкретном варианте осуществления L1 является -NH-CO-CH₂ группой, а L2 является связью.

В другом конкретном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), где:

R_{1a} является атомом водорода, атомом галогена, нитрильной группой, нитрогруппой (NO₂), (C1-C6)алкильной группой, (C1-C6)алкилоксигруппой, (C1-C6)алкилтиогруппой, аминогруппой, (C1-C6)алкиламиногруппой, (C1-C6)диалкиламиногруппой,

пиперидинильной группой, пирролидинильной группой или азепанильной группой, где указанная пиперидинильная, пирролидинильная или азепанильная группа может быть необязательно замещена по меньшей мере одной (C1-C6) алкильной группой;

R1b является атомом водорода;

R1c является (C1-C6) алкильной группой; и

R2 является (C1-C6) алкильной группой, (C3-C14) циклоалкильной группой, (C6-C14) арильной группой или гетероарильной группой, и R'2 является атомом водорода.

В конкретном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), в котором:

R1a является (C1-C6) алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа) или гетероциклической группой (в частности, пиперидинильной группой (такой как пиперидин-1-ильная группа));

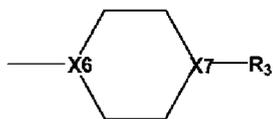
R1b является атомом водорода;

R1c является (C1-C6) алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа);

R1d и R1e являются атомами водорода;

R2 является гетероциклической группой (такой как замещенная или незамещенная фуранильная группа, в частности, 5-метилфуранильная группа, более конкретно 5-метилфуран-2-ильная группа);

L1 представляет собой NH-CO-CH₂ группу; R4 является атомом водорода;



цикл является заместителем в X1, X2 или X3, в частности X3 (в пара-положении группы L);

X6 является атомом азота, а X7 является СН группой; и

R3 представляет собой атом водорода, карбонил (C1-C6) алкильную группу (в частности, карбонилметильную группу), SO₂R' группу или COOR' группу, где R' является, в частности, метильной или этильной группой, более конкретно метильной группой.

В конкретном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), в котором:

R1a является гетероциклической группой (в частности, пиперидинильной группой (такой как пиперидин-1-ильная группа));

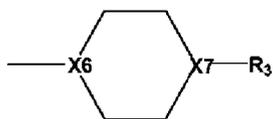
R1c является (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа);

R2 является гетероциклической группой (такой как замещенная или незамещенная фуранильная группа, в частности, 5-метилфуранильная группа, более конкретно 5-метилфуран-2-ильная группа);

L1 представляет собой NH-CO-CH₂ группу;

L2 является связью;

R4 является атомом водорода;



цикл является заместителем в X1, X2 или X3, в частности X3 (в пара-положении группы L);

X6 является атомом азота, а X7 является СН группой; и

R3 представляет собой атом водорода, карбонил(C1-C6)алкильную группу (в частности, бензоил, карбонилметильную группу), SO₂R' группу или COOR' группу, где R' является, в частности, метильной или этильной группой, более конкретно метильной группой.

В конкретном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), в котором:

R1a является гетероциклической группой (в частности, пиперидинильной группой (такой как пиперидин-1-ильная группа));

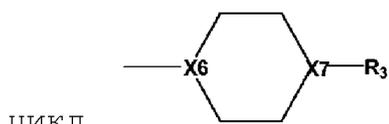
R1c является (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа);

R2 является гетероциклической группой (такой как замещенная или незамещенная фуранильная группа, в частности, 5-метилфуранильная группа, более конкретно 5-метилфуран-2-ильная группа);

L1 представляет собой NH-CO-CH₂ группу;

L2 является связью;

R4 является атомом водорода;



цикл является заместителем в X3 (в пара-положении группы L);

оба X6 и X7 являются атомами азота; и

R3 представляет собой атом водорода, карбонилалкильную группу (в частности, карбонилметильную группу), SO₂R' группу или COOR' группу, где R' является, в частности, метильной или этильной группой, более конкретно метильной группой.

В конкретном варианте осуществления R3 представляет собой COCH₃, COOCH₃ или SO₂CH₃ группу.

В конкретном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), в котором:

R1a является (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа) или гетероциклической группой (в частности, пиперидинильной группой (такой как пиперидин-1-ильная группа));

R1b является атомом водорода;

R1c является (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа);

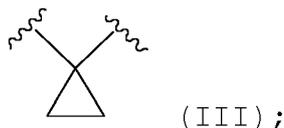
R1d и R1e являются атомами водорода;

R2 является гетероциклической группой (такой как замещенная или незамещенная фуранильная группа, в частности, 5-метилфуранильная группа, более конкретно 5-метилфуран-2-ильная группа);

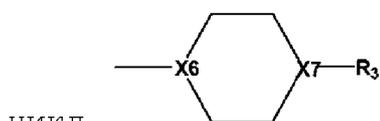
L1 представляет собой группу NR₇-CO-;

R7 является водородом;

L2 представляет собой группу CR₈R'₈ (такую как циклопропильная группа формулы (III)):



R4 является атомом водорода;



цикл является заместителем в X1, X2 или X3,

в частности X3 (в пара-положении группы L);

X6 является атомом азота, а X7 является СН группой; и

R3 представляет собой атом водорода, карбонил (C1-C6) алкильную группу (в частности, карбонилметильную группу), SO₂R' группу или COOR' группу, где R' является, в частности, метильной или этильной группой, более конкретно метильной группой.

В конкретном варианте осуществления:

R1a является пиперидинильной группой, такой как пиперидин-1-ильная группа;

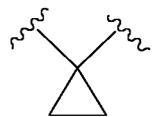
R1b, R1d, R1e, R'2 и R4 являются атомом водорода;

R1c является метильной группой;

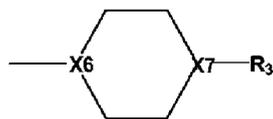
R2 является фуранильной группой, такой как фуран-3-ильная группа, которая необязательно замещена метильной группой, такой как метилфуранильная группа, в частности метилфуран-2-ильная, более конкретно 5-метилфуран-2-ильная группа;

L1 является NH-CO группой;

L2 является CH₂ группой или группой



цикл



является заместителем в X2 или X3; X5

является СН группой;

X6 является атомом азота;

X7 является атомом азота или СН группой;

R3 является атомом водорода или COCH₃, SO₂CH₃ или COOH группой.

В конкретном варианте осуществления:

R1a является пиперидинильной группой, такой как пиперидин-1-ильная группа;

R1b, R1d, R1e, R'2 и R4 являются атомом водорода;

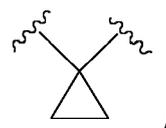
R1c является метильной группой;

R2 является фуранильной группой, такой как фуран-3-ильная группа, которая необязательно замещена метильной группой, такой как метилфуранильная группа, в частности метилфуран-2-ильная,

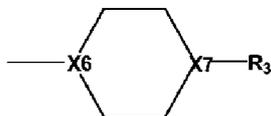
более конкретно 5-метилфуран-2-ильная группа;

L1 является NH-CO группой;

L2 является CH₂ группой или группой



цикл



является заместителем в X2 или X3; X5

является CH группой;

X6 является атомом азота;

X7 является атомом азота или CH группой;

R3 является COCH₃ или SO₂CH₃ группой.

Термин "алкил" относится к насыщенному углеводородному радикалу, который является нормальным или разветвленным, замещенным или незамещенным, предпочтительно содержащему от одного до шести, и еще более предпочтительно от одного до четырех атомов углерода, такому как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил или втор-бутил. Алкильная группа необязательно может быть замещена одним или более атомами галогена, (C₆-C₁₄) арильной группой или (C₃-C₁₄) циклоалкильной группой. Другие возможные заместители алкильной группы также включают один или более заместителей, выбранных из -NH₂ группы, (C₁-C₆) алкиламиногруппы, (C₁-C₆) диалкиламиногруппы и (C₂-C₆) алкинильной группы.

Термин алкинил обозначает нормальные или разветвленные углеводородные группы, содержащие от 2 до 6 атомов углерода и содержащие по меньшей мере одну тройную связь. Примерами алкинила, содержащего от 3 до 6 атомов углерода, являются 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил и их изомерные формы.

Термины "алкилокси" и "алкилтио" относятся к алкильной группе, как определено выше, которая связана с остальной частью соединения через атом кислорода или серы, соответственно.

Термин "(C₁-C₆) алкиламино" относится к -NH-(C₁-C₆) алкильной

группе. В конкретном варианте осуществления алкильная группа алкиламиногруппы может быть замещена или не замещена (C3-C14) циклоалкильной группой, (C6-C14) арильной группой, гетероциклической группой или (C1-C6) алкилоксикарбонильной группой.

Термин "(C1-C6) диалкиламино" относится к группе $-NRR'$, где R и R' независимо представляют собой (C1-C6) алкильную группу, как определено выше. В конкретном варианте осуществления алкильные группы диалкиламиногруппы могут быть независимо замещены или не замещены (C3-C14) циклоалкильной группой, (C6-C14) арильной группой, гетероциклической группой или (C1-C6) алкилоксикарбонильной группой.

Термин "циклоалкил" обозначает замещенную или незамещенную алкильную группу, которая образует один цикл, предпочтительно содержащий от трех до четырнадцати атомов углерода, и более предпочтительно пять-шесть атомов углерода, такой как циклопропил, циклопентил и циклогексил. Циклоалкильная группа настоящего изобретения может быть незамещенной или замещенной, например, (C1-C6) алкильной группой, в частности (C1-C6) алкильной группой, которая замещена одним или более атомами галогена, такой как группа CF₃.

Термин "циклоалкиламино" относится к $-NH-$ (C3-C14) циклоалкильной группе или $-N((C1-C6) алкил)$ (C3-C14) циклоалкильной группе.

Термин "аминогруппа" обозначает $-NH_2$ группу.

Термин "гидроксильная группа" относится к группе $-OH$.

Термин "карбонил" обозначает CO группу.

Термин "карбонил (C1-C6) алкил" обозначает $CO-$ (C1-C6) алкильную группу.

Термин "амидо" обозначает группу $CO-NH_2$.

Термин "алкиламидо" обозначает $CO-NH-$ (C1-C6) алкильную группу.

Термин "(C1-C6) диалкиламидо" обозначает группу $CO-NRR'$, где R и R' представляют собой (C1-C6) алкильную группу, как определено выше.

Сульфоновую группу обозначает группа SO_2 ;

Термин "арил" обозначает ароматическую группу, замещенную или незамещенную, предпочтительно содержащую от шести до четырнадцати атомов углерода, такую как фенил, а-нафтил, б-нафтил или бифенил.

Термин "гетероциклический" относится к гетероциклоалкильной группе или гетероарильной группе. Термин "гетероциклоалкильная" группа относится к циклоалкилу, как указано выше, который дополнительно включает один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы. Обычно они включают от четырех до четырнадцати атомов углерода, такие как морфолинильная, пиперазинильная, пиперидинильная, пирролидинильная, тетрагидропиранильная, дитиоланильная и азепанильная группы. В конкретном варианте осуществления гетероциклоалкильная группа является 5-, 6- или 7-членным циклом. Термин "гетероарил" относится к арильной группе, как указано выше, замещенной или нет, которая дополнительно включает один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы. Обычно они включают от четырех до четырнадцати атомов углерода. В конкретном варианте осуществления гетероарильная группа является 5-, 6- или 10-членной гетероарильной группой. Репрезентативные гетероарильные группы включают пиридилильную, пиримидинильную, фуранильную, тиофенильную, хинолинильную и изохинолинильную группу.

Арильная группа или гетероциклическая группа необязательно могут быть замещены одним или более атомами галогенов, (C1-C6) алкильной группой(ами) или (C1-C6) алкилоксигруппой(ами). Под атомом галогена подразумевается атом брома, хлора, фтора или иода, в частности атом брома, хлора или фтора.

Определенные соединения согласно изобретению включают:

Соед.1 2-[6-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил) пиридин-3-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед.2 2-[6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил) пиридин-3-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед.3 трет-бутил-4-{5-[({[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} карбамоил) метил] пиридин-2-

ил} пиперазин-1-карбоксилат;

Соед. 4 2-[2-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил) пиримидин-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед. 5 2-[2-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил) пиримидин-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед. 6 2-[2-(4-ацетилпиперидин-1-ил) пиримидин-5-ил]-N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] ацетамид;

Соед. 7 метил-1-{5-[([4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил) карбамоил) метил] пиримидин-2-ил} пиперидин-4-карбоксилат;

Соед. 8 2-[2-(4-ацетилпиперидин-1-ил) пиримидин-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед. 9 1-{5-[([4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил) карбамоил) метил] пиримидин-2-ил} пиперидин-4-карбоновая кислота;

Соед. 10 N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-[6-(пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил] ацетамид;

Соед. 11 1-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил) пиримидин-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} циклопропан-1-карбоксамид;

Соед. 12 2-[6-(4-ацетилпиперазин-1-ил) пиридин-2-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед. 13 2-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил) пиримидин-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед. 14 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил) пиридин-3-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед. 15 2-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил) пиримидин-4-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед. 16 N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-{6-[4-(трифторацетил) пиперазин-1-ил] пиридин-2-ил} ацетамид; и

Соед. 17 2-[2-(3-метансульфонилпиперидин-1-ил) пиримидин-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид.

В настоящем изобретении термины "ROR-гамма", "ROR γ " и "ROR δ " используются попеременно.

"Модулятор ROR γ " относится к химическому соединению, которое модулирует, прямо или косвенно, активность ROR γ . В частности, модулятор ROR γ модулирует, в частности ингибирует или активирует, более конкретно ингибирует, прямо или косвенно, активность ROR γ . Модуляторы ROR γ включают антагонистов, обратных агонистов и агонистов ROR γ , в частности антагонистов и обратных агонистов.

Модуляторы ROR-гамма могут применяться в качестве лекарственных средств. Следовательно, в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I) для применения в качестве лекарственного средства.

В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель. Соединение формулы (I), необязательно в комбинации с одним или более другими терапевтически активными веществами, может применяться в способах лечения заболеваний, при которых модуляция ROR-гамма оказывает положительный эффект у нуждающегося в этом субъекта.

В настоящем изобретении также предложено соединение формулы (I) для применения в лечении ROR γ -ассоциированного заболевания. В изобретении также предложен способ лечения ROR γ -ассоциированного заболевания, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) нуждающемуся в этом субъекту. В изобретении также предложено применение соединения формулы (I) в производстве лекарственного средства для применения в лечении ROR γ -ассоциированного заболевания.

Соединения согласно изобретению могут, в частности, применяться при лечении ROR γ -ассоциированного заболевания, такого как аутоиммунное или аутоиммунно-ассоциированное заболевание, связанное с воспалением заболевание, нарушение обмена веществ и/или фиброзное заболевание, холестатическое, холестаза-ассоциированное заболевание или рак. В конкретном варианте осуществления соединение формулы (I) применяют при лечении

аутоиммунного или аутоиммунно-ассоциированного заболевания, связанного с воспалением заболевания, нарушения обмена веществ, фиброзного заболевания, холестатического заболевания или холестаза-ассоциированного заболевания.

Термин "аутоиммунное заболевание" используется для обозначения состояния, которое является результатом патологического иммунного ответа организма против веществ и тканей, обычно присутствующих в организме. Такое заболевание может быть ограничено некоторыми органами (например, поджелудочной железой при диабете I типа или щитовидной железой при аутоиммунном тиреоидите) или вовлекать определенную ткань в различных участках (например, при болезни Гудпасчера, поражение базальной мембраны в легких и почках).

Термин "воспаление" используется для обозначения состояния, которое является результатом защитной реакции, вовлекающей клетки-хозяева, кровеносные сосуды, а также белки и другие медиаторы, которые могут служить для устранения причины повреждения клеток/тканей, а также некротических клеток/тканей, возникших в результате исходного повреждения, и инициировать процесс восстановления. Воспалительная реакция может проявляться болью, жаром, покраснением, припухлостью, расширением кровеносных сосудов, увеличением кровотока и потерей функции.

Фиброз представляет собой патологический процесс, который включает образование рубцов и повышенную продукцию внеклеточного матрикса соединительной тканью в ответ на повреждение ткани. Повреждение ткани может быть вызвано различными факторами, включающими аутоиммунные реакции и механические повреждения. Это может быть реактивное, доброкачественное или патологическое состояние, которое возникает в органе или ткани. В ответ на травму это называется рубцеванием, а если фиброз возникает из одной линии клеток, это называется фибромой. Физиологически отложение соединительной ткани может нарушать структуру и функцию подлежащего органа или ткани.

Холестаз определяется как уменьшение оттока желчи из-за нарушения секреции гепатоцитами (гепатоклеточный холестаз) или блокады оттока желчи через внутри- или внепеченочных желчных

протоколов (обструктивный холестаза). В клинической практике холестаза является любым состоянием, при котором отток желчи из печени замедлен или блокирован.

Рак – это большое семейство заболеваний, которые включают аномальный рост клеток с возможностью проникновения или распространения в другие части тела. Известно, что IL-17, который вырабатывают несколько типов клеток, включая иммунные клетки, где экспрессия IL-17 зависит от ROR γ t, способствует злокачественному перерождению и метастазированию некоторых форм рака.

Примеры аутоиммунных заболеваний, аутоиммунно-ассоциированных заболеваний, воспалительных заболеваний, нарушений обмена веществ, фиброзных заболеваний, холестатических заболеваний и злокачественных опухолей включают артрит, астму, тяжелую, не отвечающую на терапию глюкокортикоидами астму, обострения астмы из-за продолжающейся и/или предыдущей легочной инфекции, болезнь Аддисона, аллергию, агаммаглобулинемию, очаговую алопецию, анкилозирующий спондилит, атеросклероз, atopическую аллергию, atopический дерматит, аутоиммунную кардиомиопатию, аутоиммунную энтеропатию, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, аутоиммунный панкреатит, аутоиммунную периферическую невропатию, болезнь Крона, целиакию, колит, хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), дерматомиозит, сахарный диабет 1-го типа, диффузный кожный системный склероз, экзему, желудочно-кишечное расстройство, синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре энцефалопатию Хашимото, тиреоидит Хашимото, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), синдром раздраженного кишечника, волчанку, красную волчанку, волчаночный нефрит, смешанное заболевание соединительной ткани, болезнь Кавасаки, рассеянный склероз, оптиконевромиелит, миастению, нарколепсию, неврит зрительного нерва, остеоартроз, вульгарную пузырчатку, пернициозную анемию, полимиозит, псориаз, псориатический артрит, реактивный артрит,

рецидивирующий полихондрит, респираторное нарушение, ревматоидный артрит, ревматизм, синдром Шегрена, системную красную волчанку, поперечный миелит, недифференцированное заболевание соединительной ткани, язвенный колит, увеит, васкулит, гранулематоз Вегенера, синдром системного воспалительного ответа (SIRS), сепсис, болезнь Бехчета, аллергический контактный дерматит, кожную форму красной волчанки, синдром сухого глаза и гломерулонефрит, миокардит, острую печеночную недостаточность (ALF), включая острую печеночную недостаточность при хронической (ACLF), легочный фиброз (идиопатический легочный, интерстициальный легочный, кистозный и прогрессирующий массивный фиброз), фиброз печени и цирроз печени различной этиологии (врожденный, аутоиммунного происхождения, вызванный кардиометаболическими заболеваниями, употреблением алкоголя, холестазом, лекарственными средствами, инфекционными агентами, травмой, радиацией), метаболический синдром, неалкогольную жировую болезнь печени (НЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и алкогольный стеатогепатит (АСГ), фиброз сердца и миокардиальный и эндомикардиальный фиброз, артериальный фиброз, атеросклероз/рестеноз, медиастинальный фиброз (мягкие ткани средостения), макулярную дегенерацию, ретинальную и витреальную ретинопатию, рубцевание глаза, катаракту, болезнь Альцгеймера, рак, локальный, диссеминированный или метастатический рак, склеродермию, глиобластому, миелофиброз (костного мозга), ретроперитонеальный фиброз (мягкие ткани ретроперитонеального пространства), нефрогенный системный фиброз (кожи, суставов, глаз и внутренних органов), келоид (кожи), фиброз кишечника (встречается, например, при болезни Крона и коллагенозном колите), фиброз почек, склеродермию и системный склероз (кожи, легких, почек, сердца и желудочно-кишечного тракта), артрофиброз (колена, плеча, других суставов), болезнь Пейрони (пениса), контрактуру Дюпюитрена (рук и пальцев), некоторые формы адгезивного капсулита (плеча), ожирение, первичный билиарный холангит (ПБХ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ), прогрессирующий наследственный

внутрипеченочный холестаза (ПНВХ), билиарную атрезию, желчнокаменную болезнь, инфекционный холангит, холангит, ассоциированный с гистиоцитозом из клеток Лангерганса, синдром Алажиля, внесиндромную недостаточность протоков, гепатит (гепатит А, гепатит В, гепатит С), недостаточность альфа-1-антитрипсина, врожденное нарушение синтеза желчных кислот, лекарственный холестаза, связанный с полным парентеральным питанием (TPN) холестаза, рак молочной железы и метастаз при раке молочной железы, рак поджелудочной железы и метастаз при раке поджелудочной железы, аденокарциному протоков поджелудочной железы, рак печени и метастаз при раке печени, гепатоцеллюлярную карциному, рак легкого и метастаз при раке легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак толстой и прямой кишки и метастаз при раке толстой и прямой кишки, карциному толстой и прямой кишки, рак предстательной железы и метастаз при раке предстательной железы, рак желчного пузыря и метастаз при раке желчного пузыря.

В частности, модуляторы ROR γ могут применяться при лечении астмы, анкилозирующего спондилита, аутоиммунной кардиомиопатии, аутоиммунного гепатита, болезни Крона, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сахарного диабета 1-го типа, красной волчанки, волчаночного нефрита, рассеянного склероза, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, язвенного колита, миокардита, легочного фиброза (идиопатического легочного, интерстициального легочного, кистозного и прогрессирующего массивного фиброза), неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и алкогольного стеатогепатита (АСГ), фиброза сердца и миокардиального и эндомикардиального фиброза сердца, артериального фиброза, атеросклероза/рестеноза, фиброза кишечника (который возникает, например, при болезни Крона и коллагенозном колите), фиброза почек, склеродермии, системного склероза, первичного билиарного холангита (ПБХ), гепатита (гепатита А, гепатита В, гепатита С), рака толстой кишки, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, рака почки, рака яичника, рака

мочевого пузыря, рака желудка, рака печени, рака яичка, рака матки, лейкоза, аденокарциномы, меланомы и рака из ткани центральной нервной системы.

Термин "лечение" относится к терапии, предотвращению или профилактике нарушения у нуждающегося в этом субъекта. Лечение включает ведение фармацевтической композиции субъектам (например, пациентам), имеющим заявленное нарушение, с целью предотвращения, излечения, задержки, регрессии или замедления прогрессирования нарушения с улучшением в результате состояния пациентов. Лечение может быть также назначено субъектам, которые либо являются здоровыми, либо подвергаются риску развития нарушения, такого как аутоиммунное, воспалительное, фиброзное или холестатическое нарушение.

Термин "субъект" относится к млекопитающему и, в частности, человеку. Субъекты, которых предполагают лечить согласно изобретению, могут быть соответственно выбраны на основе нескольких критериев, связанных с аутоиммунными, воспалительными, фиброзными и холестатическими патологическими процессами, такими как предыдущее и/или текущее лечение лекарственными средствами, ассоциированные патологии, генотип, воздействие факторов риска, а также любой другой соответствующий биомаркер, который может быть оценен посредством любого подходящего иммунологического, биохимического или ферментативного способа.

В Примерах показано, каким образом Соединения формулы (I) могут быть получены и исследованы.

Детали общих методов синтеза и очистки промежуточных продуктов при получении Соединений формулы (I) представлены в Примере 1.

Определенные промежуточные продукты реакции могут быть синтезированы и очищены из соединений, которые могут быть уже доступными в продаже, или они могут быть легко синтезированы.

Детали общих методов синтеза и очистки Соединений формулы (I) представлены в Примере 2.

Общие схемы синтеза соединений формулы (I) представлены на Фигуре 3А.

Функциональные группы, необязательно присутствующие в промежуточных продуктах реакции, которые образуются для получения требуемых соединений формулы (I), могут быть защищены либо на постоянной основе, либо временно при использовании защитных групп, которые обеспечивают однозначный синтез требуемых соединений. Реакции введения и снятия защиты проводят в соответствии с методиками, хорошо известными специалисту в данной области, или такими, которые описаны в литературе, такой как справочник "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" (Wuts & Greene, 2007).

Соединения согласно изобретению могут содержать один или более центров асимметрии. Настоящее изобретение включает стереоизомеры (диастереоизомеры, энантиомеры), чистые или смешанные, а также рацемические смеси и геометрические изомеры или таутомеры соединений формулы (I). Если требуется энантиомерно чистая (или обогащенная) смесь, она может быть получена либо путем очистки конечного продукта или хиральных промежуточных соединений, либо с помощью асимметричного синтеза в соответствии со способами, известными специалисту в данной области (при использовании, например, хиральных реагентов и катализаторов). Некоторые соединения согласно изобретению могут иметь различные стабильные таутомерные формы, при этом все такие формы и их смеси включены в изобретение. Способы получения и анализа стереоизомеров, чистых или смешанных, а также рацемических смесей и геометрических изомеров или таутомеров описаны в литературе, например, в книге "Chirality in Drug Design and Development" (Reddy & Mehvar, 2004).

Соединения формулы (I) могут быть очищены при осаждении или экстракции твердого вещества/жидкости после выпаривания реакционной среды. Последующая или другая стадия очистки может быть выполнена с помощью хроматографии на силикагеле или кристаллизации, если соединение стабильно в твердой форме, с применением методик, хорошо известных в литературе, или, в общем виде, для химических соединений (Armarego & Chai, 2009)

Кроме того, требуемые стадии очистки и/или (пере)кристаллизации, которые подходят для выделения соединений

формулы (I) из реакционной смеси, могут использоваться для получения аморфных, полиморфных, моно- или поликристаллических форм. Такие полиморфизмы могут предоставлять различные фармакологические и/или химические свойства, например, в отношении растворимости, собственной скорости растворения, температуры плавления, биодоступности и/или возможного перехода из полиморфного состояния в другое состояние в фармацевтических композициях и/или биологических жидкостях.

Анализ (пере)кристаллизации может проводиться с группами различных растворителей (таких как изопропанол, ацетон, метанол, диизопропиловый эфир или вода) или их смесью и с применением различных условий, таких как реакционные объемы или температуры. Полученные образцы можно исследовать с помощью различных методов, таких как микроскопия, калориметрия и/или спектроскопия, которые позволяют установить характеристики конкретной кристаллической формы, такие как структура, растворимость, стабильность или превращение в другие формы (Bauer, 2004; Erdemir et al. , 2007; Morissette et al., 2004; Yin & Grosso, 2008).

Такое исследование полиморфизма позволяет определить свойства кристаллической формы соединения, которое является фармацевтически приемлемым как с фармакологической, так и с производственной точки зрения.

Некоторые соединения формулы (I) могут быть выделены в форме цвиттер-ионов, причем каждая из этих форм включена в изобретение, а также их смесей.

Соединения формулы (I) и их соли могут быть стабильными в жидких или твердых формах. Настоящее изобретение включает все твердые и жидкие формы формулы (I), которая включает аморфные, полиморфные, моно- и поликристаллические формы. В частности, соединения формулы (I) могут существовать в свободной форме или в сольватированной форме, т.е. в форме комплексов или комбинаций с одной или более молекулами растворителя, например, с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода (гидраты) или этанол. Настоящее изобретение также включает пролекарства соединений согласно изобретению, которые после

введения субъекту превращаются в соединения, как описано в изобретении, или в их метаболиты, обладающие терапевтической активностью, сопоставимой с соединениями согласно изобретению.

Конкретные соединения формулы (I) могут включать по меньшей мере один атом в структуре, который замещен изотопом (радиоактивным или нерадиоактивным). Примеры изотопов, которые могут быть включены в структуру соединений согласно изобретению, могут быть выбраны из водорода, углерода, азота, кислорода, серы, таких как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , соответственно. Если стабильный изотоп нерадиоактивный, он может быть селективно включен в структуру вместо водорода (в случае дейтерия) или углерода (в случае ^{13}C) не только как средство для проведения исследований абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции (ADME), но также в качестве средства для получения соединений, которые могут сохранять требуемую биохимическую активность и селективность исходного соединения, но с существенным изменением их метаболизма. В некоторых благоприятных случаях такая модификация может оказывать положительное влияние на безопасность, эффективность и/или переносимость исходного соединения (Mutlib, 2008). Кроме того, радиоактивные изотопы ^3H и ^{14}C особенно предпочтительны, поскольку их легко получить и обнаружить в исследованиях биодоступности веществ *in vivo*. Тяжелые изотопы (такие как ^2H) являются наиболее предпочтительными, поскольку они используются в качестве внутренних стандартов в аналитических исследованиях и в качестве возможных вариантов, представляющих фармацевтический интерес.

Соединения формулы (I) могут быть получены в виде конкретных солей, гидратов и полиморфных форм, которые могут быть получены во время конечной стадии очистки соединения, или, в случае солей, при включении соли в ранее очищенное соединение. Выбор соединения формулы (I), которое получают в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, в качестве оптимального кандидата для разработки лекарственного средства может быть автоматизирован для комплексного биофармацевтического исследования на стадии масштабирования производства и для твердой или жидкой лекарственной формы, которая подходит для

требуемого пути введения и терапевтического показания (Kumar et al., 2007; Mahato & Narang, 2011; Stahl & Wermuth, 2002).

С учетом их применения в качестве лекарственных средств, соединения формулы (I) могут быть изготовлены в виде фармацевтически приемлемых солей, полученных из органических или неорганических оснований или кислот таких соединений. В альтернативе соединения формулы (I) могут быть изготовлены в виде фармацевтически приемлемых гидратов или полиморфных форм таких соединений. Эти соли, гидраты и полиморфные формы могут быть получены во время конечной стадии очистки соединения или, в случае солей, при включении соли в предварительно очищенное соединение (Stahl & Wermuth, 2002).

Эти соли могут быть получены с фармацевтически приемлемыми кислотами, однако соли других кислот, подходящие для очистки или выделения соединений формулы (I), также составляют часть изобретения. В частности, когда соединения согласно изобретению находятся в форме соли, она является солью щелочного металла, в частности солью натрия или калия, или солью щелочноземельного металла, в частности магния или кальция, или солью с органическим амином, более конкретно с аминокислотой, такой как аргинин или лизин.

В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и, необязательно, по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), могут включать одно или более вспомогательных веществ или носителей, приемлемых в фармацевтическом контексте (например, для жидких лекарственных форм, солевых растворов, физиологических растворов, изотонических растворов).

Другим объектом изобретения являются способы получения таких фармацевтических композиций, включающие смешивание соединения формулы (I) по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем, растворителем или разбавителем. Такие способы включают, например, процессы обычного смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, растирания,

эмульгирования, инкапсулирования, заключения, лиофильной или распылительной сушки (Gennaro, 2000; Rowe et al, 2003).

Фраза "фармацевтически приемлемый" относится к таким свойствам и/или веществам, которые приемлемы для пациента с фармакологической/токсикологической точки зрения и химика-технолога фармацевта с физической/химической точки зрения в отношении композиции, лекарственной формы, стабильности, одобрения пациентом и биодоступности.

Термин "носитель", "растворитель" или "вспомогательное вещество" относится к любому веществу, не к самому лекарственному веществу, которое добавляют в фармацевтическую композицию для использования в качестве носителя, растворителя и/или разбавителя для доставки лекарственного средства в организм субъекта, с целью улучшения его технологических свойств или сохраняемости или с целью обеспечения или облегчения формирования единицы дозы композиции в виде дискретного изделия. Фармацевтические композиции согласно изобретению, отдельно или в комбинации, могут включать одно или более средств или растворителей, выбранных из дисперсантов, солюбилизаторов, стабилизаторов, консервантов и т.д. Средствами или растворителями, подходящими для таких лекарственных форм (жидких и/или инъекционных, и/или твердых), в частности, являются метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, полисорбат 80, маннит, желатин, лактоза, растительные масла, липосомы и т.д. Приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны из разрыхлителей, связующих веществ, адгезивов, смачивающих веществ, смазывающих веществ, скользящих веществ, вкусовых добавок, красителей, ароматизаторов, стеариновой кислоты, оксида магния, натриевых и кальциевых солей фосфорной и серной кислот, карбоната магния, талька, желатина, лактозы, сахарозы, крахмалов, полимеров, таких как поливиниловый спирт и полиэтиленгликоль, и других фармацевтически приемлемых материалов, добавляемых для улучшения вкуса, аромата или внешнего вида композиции.

Соединения могут быть изготовлены в твердой или жидкой форме, такой как таблетки, капсулы, порошки, сиропы, настойки и т.п., в форме аэрозолей, стерильных растворов, суспензий или

эмульсий и т.п. Композиция может быть представлена в виде твердой композиции для изготовления лекарственных форм, в которой действующие компоненты равномерно распределены по всей композиции, благодаря чему композицию можно легко делить на одинаково эффективные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Кроме того, комбинированные композиции могут быть доставлены при использовании лекарственных форм с замедленным высвобождением.

Композиции могут быть изготовлены в виде инъекционных суспензий, гелей, масел, пилюль, суппозиториев, порошков, желатиновых капсул, капсул, аэрозолей и т.д., в конечном итоге посредством галеновых форм или устройств, обеспечивающих пролонгированное и/или медленное высвобождение. Для этого типа композиции преимущественно могут использоваться такие вещества, как целлюлоза, карбонаты или крахмалы. Композиции согласно настоящему изобретению также могут быть изготовлены в форме систем доставки на основе липосом, таких как малые однослойные везикулы, крупные однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы могут быть образованы из разных липидов, в том числе, без ограничения перечисленными, амфипатических липидов, таких как фосфатидилхолины, сфингомиелины, кардиолипины, фосфатидилэтаноламины, фосфатидилсерины, фосфатидилглицерины, фосфатидные кислоты, фосфатидилинозитолы, диацилтриметиламмонийпропаны, диацилдиметиламмонийпропаны и стеариламин, нейтральные липиды, такие как триглицериды, и их комбинации.

Фармацевтическую комбинацию согласно изобретению могут вводить системным или парентеральным путем при использовании перорального, наружного, околотязычного, назального, ректального, трансмукозального, трансдермального, кишечного, внутримышечного, внутривенного, подкожного, внутриартериального, внутрибрюшинного, внутрилегочного или внутриглазного пути, с использованием способов, известных в уровне техники.

Лекарственные формы для перорального введения могут находиться в форме водных растворов и суспензий в дополнение к твердым таблеткам и капсулам. Водные растворы и суспензии могут быть изготовлены из стерильных порошков или гранул. Соединения

могут быть растворены в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, хлориде натрия и/или различных буферах.

Для введения путем ингаляции фармацевтические композиции, включающие соединение формулы (I), удобно доставлять в форме аэрозольного спрея из баллонов под давлением или небулайзера при использовании подходящего пропеллента, например дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортetraфторэтана, 1,1,1,2-тетрафторэтана, 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропана, диоксида углерода или другого подходящего газа, отдельно или в комбинации. Аэрозоли в баллоне под давлением могут быть изготовлены в виде суспензий или растворов и могут включать подходящую пропеллентную композицию и различные вспомогательные вещества, такие как поверхностно-активные вещества, соразтворители и т.д. В случае аэрозоля под давлением единица дозы может быть определена посредством предоставления клапана для доставки дозированного количества. Капсулы и картриджи, например из желатина, для применения в ингаляторе или инсуффляторах может содержать порошковую смесь соединения и подходящую порошковую основу, такую как лактозу или крахмал.

Таблетки или пилюли композиции могут быть покрыты оболочкой или составлены иным образом, с получением лекарственной формы, предоставляющей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля может включать внутренний и внешний компоненты дозы, при этом последний присутствует в форме оболочки по отношению к первому. Эти два компонента могут быть разделены кишечнорастворимым слоем, который служит для предотвращения распада в желудке и позволяет внутреннему компоненту поступать в интактной форме в двенадцатиперстную кишку или задерживает его высвобождение. Различные материалы могут использоваться для таких кишечнорастворимых слоев или покрытий, при этом такие материалы включают ряд полимерных кислот, таких как шеллак и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые могут быть введены фармацевтические композиции, для перорального введения или путем инъекции,

включают водные растворы, подходящим образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также настойки и аналогичные фармацевтические разбавители. Подходящие диспергирующие или суспендирующие вещества для водных суспензий включают синтетические и натуральные смолы, такие как трагакант, гуммиарабик, альгинат, декстран, натрий карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон или желатин. Жидкие формы в подходящим образом ароматизированных суспендирующих или диспергирующих веществах могут также включать синтетические и натуральные смолы, например, трагакант, гуммиарабик, метилцеллюлозу и т.п. Для парентерального введения предпочтительны стерильные суспензии и растворы. Специалист в данной области озаботится выбором возможного соединения или соединения, которые должны быть добавлены в эти композиции таким образом, чтобы выгодные свойства, присущие настоящему изобретению, не изменялись или по существу не изменялись в результате предполагаемого добавления, как также объясняется в литературе, например, в справочнике "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery" (2007; под редакцией Mahato R; опубликовано CRC Press).

Подразумевается, что фармацевтическая композиция, раскрытая в данном описании, может применяться для лечения RORγ-ассоциированного заболевания, то есть действующие вещества содержатся в количестве, необходимом для достижения их предполагаемой цели. В этом объеме соединение формулы (I) следует вводить в эффективном количестве с использованием фармацевтической композиции, как определено выше. Введение можно производить ежедневно или даже несколько раз в день при необходимости, и в количестве, которое может быть оптимальным или субоптимальным, если их сравнивать с дозами, которые обычно используются для таких соединений.

Термин "эффективное количество" относится к количеству соединения, достаточному для достижения требуемого

терапевтического результата. В частности, соединения формулы (I) вводят в количествах, которые являются достаточными, чтобы продемонстрировать требуемый эффект.

Оптимальные дозы вводимых соединений формулы (I) могут быть легко определены специалистами в данной области, и будут изменяться в зависимости от конкретного используемого соединения, концентрации препарата, способа введения и степени тяжести состояния, подлежащего лечению. Кроме того, факторы, связанные с конкретным пациентом, подвергаемым лечению, включая возраст пациента, вес, диету и время введения, будут приводить к необходимости корректировки доз и интервала. Частота и/или доза относительно одновременных или отдельных введений может быть адаптирована специалистом в данной области в зависимости от функционального состояния пациента, патологии, формы введения и т.д. Например, соединение формулы (I) следует предоставлять в дозе, которая позволяет вводить его в количестве от 0,01 до 1000 мг/сут, предпочтительно от 0,1 до 10 мг/сут.

Соединения формулы (I) могут быть предпочтительно включены в лекарственную форму и/или введены в комбинации с одним или более другими терапевтически активными веществами, доступными в продаже или находящимися в стадии разработки, которые выбраны в соответствии со специфическим аутоиммунным, воспалительным, фиброзным или холестатическим нарушением или любыми другими нарушениями, которые могут быть ассоциированы в клинических условиях с указанным нарушением, и которые также следует лечить. Такое комбинированное введение включает две возможности: два средства вводят субъекту по существу в одно и то же время; или два средства вводят субъекту в разное время, с независимыми интервалами, которые могут перекрываться или не перекрываться, или могут совпадать. Таким образом, изобретение также относится к набору компонентов, включающему соединение согласно изобретению в сочетании с другим терапевтически активным средством, для их одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии, в частности при лечении аутоиммунного, воспалительного, фиброзного или холестатического нарушения.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I) и по меньшей мере еще одно терапевтически активное средство.

Неполный перечень действующих веществ, которые могут быть предпочтительно включены в лекарственную форму и/или введены с соединениями формулы (I), включает:

- противовоспалительные;
- антиоксидантные средства;
- иммунодепрессанты;
- средства, применяемые при лечении астмы;
- средства, применяемые при лечении псориаза;
- средства, применяемые при лечении респираторных заболеваний;
- гепатопротекторные средства;
- средства, применяемые при лечении сердечной недостаточности или коронарной недостаточности;
- антигипертензивные и гипотензивные средства;
- антикоагулянты, сосудорасширяющие средства,
- антиишемические средства;
- средства, применяемые при лечении нарушений обмена веществ, такие как противодиабетические, гиполипидемические, гипохолестеринемические, противоатеросклеротические средства и средства против ожирения.
- противовирусные средства;
- противоопухолевые средства и средства для профилактики рака;
- антихолестатические средства;
- противофиброзные средства;
- средства против НЖБП;
- средства против НАСГ.

В конкретном варианте осуществления изобретение относится к применению соединения формулы (I) в комбинации с противофиброзным средством, средством против НЖБП или против НАСГ. Таким образом, изобретение относится к первому комбинированному продукту, включающему:

- a) модулятор ROR-гамма, такой как соединение формулы (I)

или его фармацевтически приемлемую соль; и

b) другой терапевтически активный компонент.

В конкретном варианте осуществления другой терапевтически активный компонент является противофиброзным средством, средством против НЖБП или против НАСГ. В другом конкретном варианте осуществления другой терапевтически активный компонент является активатором PPAR, как определено ниже.

В конкретном варианте осуществления комбинированный продукт является композицией, включающей модулятор ROR-гамма и другое терапевтически активное средство, и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом варианте осуществления комбинированный продукт является набором компонентов, включающим компоненты a) и b) комбинированного продукта. Набор компонентов согласно изобретению предназначен для последовательного, отдельного или одновременного применения при лечении любого из указанных выше заболеваний.

В другом аспекте изобретение относится к комбинации модулятора ROR γ и активатора PPAR. В конкретном варианте осуществления изобретение относится к композиции, включающей модулятор ROR γ и активатор PPAR. В другом варианте осуществления изобретение относится к набору компонентов, включающему модулятор ROR γ и активатор PPAR, для одновременного, отдельного или последовательного применения.

PPAR (α , β/δ (далее δ), γ) относятся к семейству гормон-активируемых ядерных рецепторов. PPAR или "Рецепторы, Активируемые Пероксисомным Пролифератором", являются ядерными рецепторами из суперсемейства факторов транскрипции, активируемых следующими лигандами: стероиды/гормоны щитовидной железы/ретиноиды. На настоящий момент у мышей и людей были идентифицированы три изоформа PPAR: PPAR α , PPAR δ и PPAR γ . Тогда как экспрессия PPAR β/δ у людей представляется повсеместной, PPAR α и γ демонстрируют дифференцированное распределение в тканях (Braissant O and Wahli W, 1998). PPAR α экспрессируется в клетках с высокой катаболической активностью жирных кислот и в клетках с

высокой пероксисомальной активностью (гепатоциты, кардиомиоциты, проксимальные почечные каналцы, слизистая оболочка кишечника). PPARb/d экспрессируется повсеместно и распространен в большинстве тканей. Что касается экспрессии PPAR γ , то он ограничен в основном жировой тканью, некоторыми клетками иммунной системы и сетчаткой, а в других органах присутствует лишь в незначительных количествах (Braissant O and Wahli W, 1998).

Рассматривая в качестве примера PPAR α , его действие опосредовано классом соединений, таких как фибраты, которые оказывают гиполипидемическое действие. Также были идентифицированы природные лиганды, такие как, например, жирные кислоты, эйкозаноиды (лейкотриен B₄) и 8(S)-гидроксиэйкозатетраеновая кислота (Kliwer SA et al., 1997). PPAR были связаны главным образом с метаболизмом липидов и глюкозы. Активаторы PPAR, такие как фибраты, обеспечивают регуляцию концентрации холестерина и триглицеридов в плазме посредством активации PPAR α (Hourton D et al., 2001). Терапия фибратами приводит к увеличению окисления жирных кислот в печени. Фибраты также снижают синтез триглицеридов (Staels B и Auwerx J, 1998). Активаторы PPAR α также способны корректировать гипергликемию и уровень инсулина. Фибраты также уменьшают массу жировой ткани посредством механизма, который не зависит от потребления пищи и экспрессии гена лептина (Guerre-Millo M et al., 2000). Терапевтический интерес к агонистам PPAR γ широко исследовали при лечении диабета 2-го типа (Spiegelman BM, 1998). Было показано, что агонисты PPAR γ восстанавливают чувствительность к инсулину в целевых тканях и снижают уровни глюкозы, липидов и инсулина в плазме как в моделях диабета 2-го типа на животных, так и у людей (Ram VJ, 2003). Активация PPAR лигандами также играет роль в регуляции экспрессии генов, которые участвуют в таких процессах, как воспаление, ангиогенез, пролиферация и дифференцировка клеток, апоптоз и активность iNOS, MMPазы и TIMP. Активация PPAR α в кератиноцитах приводит к прекращению их пролиферации и экспрессии генов, участвующих в

дифференцировке (Komuves LG et al., 2000). Рецепторы PPAR обладают противовоспалительными свойствами, поскольку они негативно влияют на механизмы транскрипции, включающие другие факторы транскрипции, такие как NF-κB, или активаторы транскрипции, такие как STAT и AP-1 (Desvergne B and Wahli W, 1999). Указанные противовоспалительные и антипролиферативные свойства делают PPAR (и особенно PPARα) интересными терапевтическими мишенями для лечения таких заболеваний, как окклюзионные заболевания сосудов (атеросклероз и т.д.), гипертензия, заболевания, связанные с неоваскуляризацией (диабетическая ретинопатия и т.д.), воспалительные заболевания (воспалительные заболевания кишечника, псориаз и др.) и неопластические заболевания (канцерогенез и др.).

Комбинация согласно изобретению может применяться в качестве лекарственного средства. В конкретном варианте осуществления комбинация применяется для лечения одного из указанных выше заболеваний. Модулятор RORγ и активатор PPAR вводят нуждающемуся в этом субъекту в терапевтически эффективном количестве.

В конкретном варианте осуществления модулятором ROR в комбинации является соединение формулы (I).

В конкретном варианте осуществления активатором PPAR в комбинации является активатор PPARα, PPARδ, PPARγ, PPARα/δ (или двойной активатор PPARα/δ), PPARα/γ (или двойной активатор PPARα/γ), PPARγ/δ (или двойной активатор PPARγ/δ) или PPARα/γ/δ (или пан-PPAR активатор).

В конкретном варианте осуществления агонистом PPAR-альфа является фибрат, такой как фенофибрат, ципрофибрат, пемафибрат, гемфиброзил, клофибрат, бинифибрат, клинофибрат, клофибриновая кислота, никофибрат, пирифибрат, плафибрид, ронифибрат, теофибрат, токофибрат или SR10171.

В конкретном варианте осуществления агонистом PPAR-гамма является глитазон (или тиазолидиндион), такой как росиглитазон, пиоглитазон, дейтеризованный пиоглитазон, эфатутазон, ATx08-001, OMS-405, CHS-131, THR-0921, SER-150-DN, KDT-501, GED-0507-34-

Levo, CLC-3001 или ALL-4.

В конкретном варианте осуществления агонистом PPAR-дельта является GW501516 (эндурабол или (4-[(4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-5-ил)метил]сульфанил]-2-метилфенокси)уксусная кислота), MBX8025 (селаделпар или {2-метил-4-[5-метил-2-(4-трифторметил-фенил)-2H-[1,2,3]триазол-4-илметилсульфанил]-фенокси}-уксусная кислота), GW0742 ([4-[[2-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-5-тиазолил]метил]тио]-2-метил-фенокси]уксусная кислота), L165041, HPP-593 или NCP-1046.

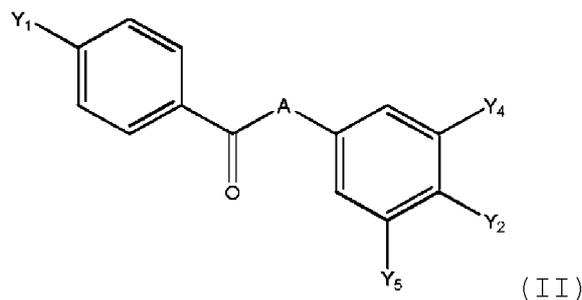
В конкретном варианте осуществления двойным агонистом PPAR-альфа/гамма является глитазар, такой как сароглитазар, алеглитазар, мураглитазар, тесаглитазар или DSP-8658.

В конкретном варианте осуществления двойным агонистом PPAR-альфа/дельта является элафибранор (GFT505) или T913659.

В конкретном варианте осуществления двойным агонистом PPAR-гамма/дельта является конъюгированная линолевая кислота (CLA) или T3D-959.

В конкретном варианте осуществления панагонистом PPAR-альфа/гамма/дельта является IVA337, TTA (тетрадецилтиоуксусная кислота), бавахинин, GW4148, GW9135, беафибрат, лобеглитазон или CS038.

В более конкретном варианте активатором PPAR является соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

Y1 представляет собой галоген, группу Ra или Ga-Ra;

A представляет собой группу CH=CH или CH₂-CH₂;

Y2 представляет собой группу Gb-Rb;

Ga и Gb, идентичные или различные, представляют собой атом кислорода или серы;

Ra представляет собой атом водорода, незамещенную (C1-

C6) алкильную группу, (C6-C14) арильную группу или (C1-C6) алкильную группу, которая замещена одним или более атомами галогена, (C1-C6) алкокси или (C1-C6) алкилтиогруппу, (C3-C14) циклоалкильные группы, (C3-C14) циклоалкилтиогруппы или гетероциклические группы;

Rb представляет собой (C1-C6) алкильную группу, которая замещена, по меньшей мере, группой $-COOR_c$, где R_c представляет собой атом водорода, или (C1-C6) алкильную группу, которая замещена или не замещена одним или более атомами галогена, (C3-C14) циклоалкильную группу или гетероциклические группы; и

Y₄ и Y₅, идентичные или различные, представляют собой (C1-C6) алкильную группу, которая замещена или не замещена одним или более атомами галогена, (C3-C14) циклоалкильные группы или гетероциклические группы.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (II):

Y₁ представляет собой галоген, группу Ra или Ga-Ra;

A представляет собой группу CH=CH;

Y₂ представляет собой группу Gb-Rb;

Ga и Gb, идентичные или различные, представляют собой атом кислорода или серы;

Ra представляет собой (C1-C6) алкильную или (C3-C14) циклоалкильную группу, в частности (C1-C7) алкильную или (C3-C14) циклоалкильную группу, которая замещена или не замещена одним или более атомами галогена;

Rb представляет собой (C1-C6) алкильную группу, которая замещена группой $-COOR_3$, где R_c представляет собой атом водорода или алкильную группу, содержащую от одного до четырех атомов углерода; и

Y₄ и Y₅ независимо представляют собой (C1-C4) алкильную группу.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (II):

Y₁ представляет собой группу Ra или Ga-Ra;

A представляет собой группу CH₂-CH₂;

Y₂ представляет собой группу Gb-Rb;

Ga представляет собой атом кислорода или серы, и Gb представляет собой атом кислорода;

Ra представляет собой (C1-C6) алкильную или (C3-C7) циклоалкильную группу;

Rb представляет собой (C1-C6) алкильную группу, которая замещена, по меньшей мере, группой -COORc, где Rc представляет собой атом водорода или (C1-C4) алкильную группу; и

Y4 и Y5 независимо представляют собой (C1-C4) алкильную группу.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (II):

Y1 представляет собой атом галогена или группу Ra или Ga-Ra;

A представляет собой группу CH₂-CH₂;

Y2 представляет собой группу Gb-Rb;

Ga представляет собой атом кислорода или серы, и Gb представляет собой атом кислорода;

Ra представляет собой (C1-C6) алкильную или (C3-C14) циклоалкильную группу, которая замещена одним или более атомами галогена;

Rb представляет собой (C1-C6) алкильную группу, которая замещена или не замещена одним или более атомами галогена и замещена, по меньшей мере, группой -COORc, где Rc представляет собой атом водорода или алкильную группу (C1-C4); и

Y4 и Y5 представляют собой (C1-C4) алкильную группу.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (II), Gb является атомом кислорода, и Rb является (C1-C6) алкильной группой, которая замещена группой -COORc, где Rc представляет собой атом водорода или незамещенную нормальную или разветвленную (C1-C4) алкильную группу.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (II), Y1 является (C1-C6) алкилтиогруппой, которая включает (C1-C6) алкильную группу, которая является нормальной или разветвленной, которая замещена или не замещена одним или более атомами галогена.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (II)

выбрано из группы, состоящей из 1-[4-метилтиофенил]-3-[3,5-диметил-4-карбоксидиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-она (элафибранора или GFT505), 1-[4-метилтиофенил]-3-[3,5-диметил-4-изопропилоксикарбонилдиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-она, 1-[4-метилтиофенил]-3-[3,5-диметил-4-третбутилоксикарбонилдиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-она, 1-[4-трифторметилфенил]-3-[3,5-диметил-4-третбутилоксикарбонилдиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-она, 1-[4-трифторметилфенил]-3-[3,5-диметил-4-карбоксидиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-она, 1-[4-трифторметил-оксифенил]-3-[3,5-диметил-4-третбутилоксикарбонилдиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-она, 1-[4-трифторметилоксифенил]-3-[3,5-диметил-4-карбоксидиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-она, 2-[2,6-диметил-4-[3-[4-(метилтио)фенил]-3-оксо-пропил]фенокси]-2-метилпропановой кислоты и изопропилового эфира 2-[2,6-диметил-4-[3-[4-(метилтио)фенил]-3-оксо-пропил]фенокси]-2-метилпропановой кислоты.

В более конкретном варианте осуществления активатором PPAR является 1-[4-метилтиофенил]-3-[3,5-диметил-4-карбоксидиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-он (или элафибранор - GFT505) или его фармацевтически приемлемая соль.

В конкретном аспекте изобретение относится к комбинированному продукту, включающему:

i) модулятор ROR-гамма, в частности соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль;

ii) активатор PPAR, в частности соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, в частности элафибранор или его фармацевтически приемлемую соль.

В конкретном варианте осуществления комбинированный продукт является композицией, включающей:

i) модулятор ROR-гамма, в частности соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; и

ii) активатор PPAR, в частности соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, в частности элафибранор или его фармацевтически приемлемую соль; и

iii) фармацевтически приемлемый носитель.

В конкретном варианте осуществления комбинированный продукт

является набором компонентов, включающим:

i) модулятор ROR-гамма, в частности соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; и

ii) активатор PPAR, в частности соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, в частности элафибранор или его фармацевтически приемлемую соль;

для последовательного, отдельного или одновременного применения при лечении любого из указанных выше заболеваний.

Несколько других преимуществ изобретения проявятся при прочтении следующих примеров; их следует считать иллюстративными данными, а не ограничивающими.

ПРИМЕРЫ

Химические названия соответствуют номенклатуре IUPAC. Исходные материалы и растворители приобретали у коммерческих поставщиков (Acros Organic, Sigma Aldrich, Combi-Blocks, Fluorochem, Fluka, Alfa Aesar или Lancaster) и использовали без дополнительной очистки. Некоторые исходные материалы могут быть легко синтезированы специалистом в данной области. Чувствительные к воздуху и влажности реакции проводили в инертной атмосфере азота, а стеклянную посуду сушили в термостате. Попыток оптимизировать выход реакции не предпринимали. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластине Merck с силикагелем 60 UV254 (250 мкм). Визуализацию выполняли УФ-излучением. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле Geduran 60 (40-63 мкм) производства Merck. Температуры плавления (Тп) регистрировали на Buchi Melting Point В-545 и не корректировали. Все эксперименты с микроволновым облучением проводили в микроволновом реакторе Biotage Initiator. Спектры ^1H регистрировали на спектрометре Bruker Advance I при 300 МГц. Химические сдвиги (δ) приведены в м.д. (миллионных долях) по отношению к гидрированным остаткам дейтерированного растворителя в качестве внутреннего стандарта: 2,50 м.д. для ДМСО-d₆, 7,26 м.д. для CDCl₃ и 3,31 и 4,78 для метанола-d₄. Расщепление спектральных линий обозначено следующим образом: с, синглет; д, дублет; дд, дублет дублетов; ддд, дублет дублетов

включенных в настоящее изобретение, имеющих альтернативные группы заместителей, или для получения таких соединений с более высоким выходом и/или более высокой чистотой.

Пример 1: Синтез промежуточных соединений для синтеза соединений согласно изобретению

Далее соединения, обозначенные "Пр. X", являются промежуточными соединениями, используемыми для синтеза соединений настоящего изобретения.

Общие стадии обработки и очистки проводили в соответствии с методиками, хорошо известными специалисту в данной области или такими, которые описаны в литературе: реакцию останавливали водой, соевым раствором или насыщ. р-ром NH_4Cl . Избыток или растворитель, использованный для реакции, удаляли при пониженном давлении. Водный слой три раза экстрагировали несмешивающимся с водой растворителем (например, Et_2O , EtOAc , CH_2Cl_2). Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Очистку неочищенного материала выполняли либо с помощью двойной экстракции при использовании конц. HCl и 2N NaOH , путем образования гидрохлорида или очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании стандартных систем смесей (циклогексан/ EtOAc , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ и $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$).

Пример 1a: Синтез кислотных промежуточных соединений для синтеза соединений согласно изобретению

Промежуточное соединение Пр.1: 2-[6-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]уксусная кислота (Фигура 1A)

Таблица 1.1

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ^1H -ЯМР (растворитель)
Пр. 1a	<p>метил-2-(6-фторпиридин-3-ил)ацетат</p> <p>- Стадия 1: 5-бром-2-фторпиридин (2,9 мл, 28,41 ммоль), метилацетоацетат (9,2 мл, 85,23 ммоль) и фосфат калия (24,12 г, 113,64 ммоль) вносили в колбу, добавляли толуол (280 мл) и барботировали смесь азотом в течение 5 мин. Добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (318 мг, 1,42 ммоль) и ди-трет-бутил-XPhos (1,21 г, 2,85 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 120°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. После разделения фаз органический слой промывали соевым раствором, сушили над</p>

	MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [85:15]. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением метил-2-(6-фторпиридин-3-ил)ацетата Пр.1а (1,98 г, 41%) в виде почти белого масла.
Пр. 1б	метил-2-[6-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]ацетат - Стадия 2: метил-2-(6-фторпиридин-3-ил)ацетат Пр.1а (500 мг, 2,96 ммоль) растворяли в толуоле (15 мл) и добавляли 1-метансульфонилпиперазин (970 мг, 5,91 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 72 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. После разделения фаз органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гептана/EtOAc от [80:20] до [0:100]. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением метил-2-[6-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]ацетата Пр.1б (371 мг, 40%) в виде белого твердого вещества.
Пр. 1	2-[6-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]уксусная кислота - Стадия 3: метил-2-[6-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]ацетат Пр.1б (371 мг, 1,18 ммоль) растворяли в ТГФ/Н ₂ O (4:1, 10 мл, 2,5 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (99 мг, 2,37 ммоль) и перемешивали смесь при кт в течение 16 ч. ТГФ удаляли в вакууме. Добавляли EtOAc и воду, затем 1Н НСl при энергичном перемешивании, пока не был достигнут рН 4. Продукт начинал осаждаться в водной фазе. Суспензию фильтровали, и твердое вещество промывали водой и сушили в глубоком вакууме с получением 2-[6-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты Пр.1 (179 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. - 1Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , δ в м.д.): 2,83 (с, 3Н), 3,11 (м, 4Н), 3,38 (с, 2Н), 3,52 (м, 4Н), 6,80 (д, 1Н, J=8,7 Гц), 7,40 (д, 1Н, J=8,7 Гц), 7,93 (с, 1Н), 12,25 (ш(с), 1Н).

Промежуточное соединение Пр.3: 2-[6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил]уксусная кислота
(Фигура 1В)

Таблица 1.2

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр. 3а	метил-2-[6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил]ацетат - Стадия 1: ранее синтезированный метил-2-(6-фторпиридин-3-ил)ацетат Пр.1а (500 мг, 2,96 ммоль) растворяли в толуоле (15 мл) и добавляли 4-(метилсульфонил)пиперидин (578 мг, 3,55 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 24 ч. Добавляли дополнительное количество 4-(метилсульфонил)пиперидина (2 экв.) и перемешивали реакцию при 120°C в течение 72 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. После разделения фаз объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный продукт очищали с

	помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гептана/EtOAc от [100:0] до [0:100]. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением метил-2-[6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил]ацетата Пр. 3а (218 мг, 24%) в виде желтого твердого вещества.
Пр. 3	<p align="center">2-[6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил]уксусная кислота</p> <p>- Стадия 2: метил-2-[6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил]ацетат Пр. 3а (218 мг, 0,70 ммоль) растворяли в ТГФ/Н₂O (4:1, 8 мл 2 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (59 мг, 1,40 ммоль) и перемешивали смесь при кт в течение 16 ч. ТГФ удаляли при пониженном давлении. Добавляли EtOAc и воду, затем 1Н HCl при энергичном перемешивании, пока не был достигнут рН 4. Фазы разделяли. Однако требуемый продукт наблюдали в обеих фазах. Обе фазы объединяли и абсорбировали на силикагеле. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании CH₂Cl₂ и градиентом CH₂Cl₂/MeOH от [100:0] до [75:25]. Требуемые фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 2-[6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты Пр. 3 в виде светло-желтого масла, которое затвердевало в глубоком вакууме (262 мг, количественной выход).</p> <p>- ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,52 (м, 2H), 2,03 (д, 2H, J=12,2 Гц), 2,83 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 3,59 (м, 2H), 4,40 (д, 2H, J=13,2 Гц), 6,83 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,42 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,97 (с, 1H).</p>

Промежуточное соединение Пр. 4: 2-(6-{4-[(трет-бутокси)карбонил]пиперазин-1-ил}пиридин-3-ил)уксусная кислота
(Фигура 1С)

Таблица 1.3

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр. 4а	<p align="center">трет-бутил-4-[5-(2-метокси-2-оксоэтил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат</p> <p>- Стадия 1: ранее синтезированный метил-2-(6-фторпиридин-3-ил)ацетат Пр. 1а (500 мг, 2,96 ммоль) растворяли в толуоле (15 мл) и добавляли 1-вос-пиперазин (1,65 г, 8,87 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 72 ч. Добавляли дополнительное количество 1-вос-пиперазина (2 экв.) и перемешивали реакцию при 120°C в течение 72 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. После разделения фаз органический слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептан/EtOAc от [100:0] до [50:50]. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением трет-бутил-4-[5-(2-метокси-2-оксоэтил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата Пр. 4а (291 мг, 29%) в виде желтого твердого вещества.</p>
Пр. 4	<p align="center">2-(6-{4-[(трет-бутокси)карбонил]пиперазин-1-ил}пиридин-3-ил)уксусная кислота</p> <p>- Стадия 2: трет-бутил-4-[5-(2-метокси-2-оксоэтил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат Пр. 4а (290 мг, 0,86 ммоль) растворяли в ТГФ/Н₂O (8:1, 10 мл 2,5 мл). Добавляли моногидрат</p>

	<p>гидроксида лития (72 мг, 1,73 ммоль) и перемешивали смесь при кт в течение 16 ч. Добавляли 1Н HCl при энергичном перемешивании, пока не был достигнут рН 4. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании CH₂Cl₂ и градиентом CH₂Cl₂/MeOH от [100:0] до [75:25]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 2-(6-{4-[(трет-бутокси)карбонил]пиперазин-1-ил}пиримидин-3-ил)уксусной кислоты Пр.4 в виде желтого масла, которое затвердевало в процессе сушки при 60°C в вакууме (232 мг, 84%).</p> <p>- 1Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,48 (с, 9Н), 3,49-3,50 (м, 10Н), 6,86 (д, 1Н), 7,51 (м, 1Н), 8,04 (с, 1Н).</p>
--	--

Промежуточное соединение Пр.5: гидрохлорид 2-[2-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]уксусной кислоты (Фигура 1D)

Таблица 1.4

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр. 5а	<p>бромид 2-трет-бутокси-2-оксоэтилцинка</p> <p>- Стадия 1: к раствору цинковой пыли (3,0 г, 30,26 ммоль) в сухом ТГФ (25 мл) при кт добавляли 1,2-дибромэтан (434 мкл) под атмосферой азота. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 мин и охлаждали до кт. Эту процедуру повторяли 3 раза. Добавляли Me₃SiCl (256 мкл, 2,02 ммоль) и перемешивали полученную суспензию при кт в течение 15 мин. Затем ее нагревали до 65°C и добавляли несколько капель трет-бутил-2-бромацетата. Затем раствор трет-бутил-2-бромацетата (4,92 г, 25,22 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) добавляли с такой скоростью, чтобы сохранялось кипение с обратным холодильником. После завершения добавления реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение еще 20 мин и оставляли остывать при кт. Цинку позволяли осесть и затем использовали супернатант без анализа. Предполагали полное превращение.</p>
Пр. 5б	<p>5-бром-2-(4-метансульфонил-пиперазин-1-ил)-пиримидин</p> <p>- Стадия 2: DIPEA (640 мкл, 3,87 ммоль) добавляли к 5-бром-2-хлорпиримидину (500 мг, 2,58 ммоль) в ацетонитриле (11 мл). Затем к раствору добавляли 1-метансульфонилпиперазин (420 мг, 2,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Растворитель выпаривали досуха. Добавляли воду и EtOAc для остановки реакции. Органический слой отделяли и выпаривали досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [9:1]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 5-бром-2-(4-метансульфонил-пиперазин-1-ил)-пиримидина Пр. 5б (800 мг, 96%) в виде белого твердого вещества.</p>
Пр. 5с	<p>трет-бутиловый эфир [2-(4-метансульфонил-пиперазин-1-ил)-пиримидин-5-ил]-уксусной кислоты</p> <p>- Стадия 3: 5-бром-2-(4-метансульфонил-пиперазин-1-ил)-пиримидин Пр. 5б (800 мг, 2,49 ммоль), бромид 2-трет-бутокси-2-оксоэтилцинка Пр. 5а (13 мл, 7,47 ммоль) и сухой ТГФ (8 мл) вносили в колбу и дегазировали смесь током азота в течение 5 мин. Затем добавляли Pd₂(dba)₃ (229 мг, 0,25 ммоль) и XPhos (238 мг, 0,50 ммоль) и перемешивали раствор при 75°C в течение</p>

	<p>16 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха, и остаток разбавляли EtOAc и водой. После разделения фаз объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [50:50]. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением трет-бутилового эфира [2-(4-метансульфонил-пиперазин-1-ил)-пиримидин-5-ил]-уксусной кислоты Пр.5с (400 мг, 45%) в виде бледно-желтого масла.</p>
Пр. 5	<p>гидрохлорид 2-[2-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил) пиримидин-5-ил]уксусной кислоты</p> <p>- Стадия 4: 4Н HCl в диоксане (1,12 мл, 4,48 ммоль) добавляли к трет-бутилового эфиру [2-(4-метансульфонил-пиперазин-1-ил)-пиримидин-5-ил]-уксусной кислоты Пр.5с (400 мг, 1,12 ммоль), растворенному в CH₂Cl₂ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. К раствору добавляли дополнительно количество 4Н HCl в диоксане (1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кт еще в течение 16 ч. Реакция прошла неполностью, поэтому добавляли дополнительное количество 4Н HCl в диоксане до завершения реакции (всего: 1,5 экв.). Образовывалось белое твердое вещество (соль), которое собирали с помощью фильтрования, промывали Et₂O и сушили в вакууме до постоянной массы с получением гидрохлорида 2-[2-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил) пиримидин-5-ил]уксусной кислоты Пр. 5 (334 мг, 99%).</p> <p>- 1Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 2,88 (с, 3Н), 3,15-3,19 (м, 4Н), 3,47 (с, 2Н), 3,83-3,96 (м, 4Н), 8,30 (с, 2Н).</p>
<p align="center">Промежуточное соединение Пр. 6: 2-[2-(4-</p>	

метансульфонилпиперидин-1-ил) пиримидин-5-ил]уксусная кислота
(Фигура 1Е)

Таблица 1.5

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр. 6а	<p>5-бром-2-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил) пиримидин</p> <p>- Стадия 1: DIPEA (640 мкл, 3,87 ммоль) добавляли к 5-бром-2-хлорпиримидину (500 мг, 2,58 ммоль) в ацетонитриле (11 мл). Затем к раствору добавляли 4-метансульфонилпиперидин (420 мг, 2,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Растворитель выпаривали досуха. Добавляли воду и EtOAc для остановки реакции. Органический слой отделяли и выпаривали досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [9:1]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 5-бром-2-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)пиримидина Пр. 6а (0,628 г, 76%) в виде белого твердого вещества.</p>

Пр. 6б	<p>трет-бутил-2-[2-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]ацетат</p> <p>- Стадия 2: 5-бром-2-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)пиримидин Пр. 6а (628 мг, 1,77 ммоль), недавно полученный бромид 2-трет-бутоксид-2-оксоэтилцинк Пр. 5а (7 мл, 5,31 ммоль) и сухой ТГФ (5 мл) вносили в колбу и барботировали смесь азотом в течение 5 мин. Затем добавляли Pd₂(dba)₃ (165 мг, 0,18 ммоль) и XPhos (167 мг, 0,35 ммоль) и перемешивали раствор при 75°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали, а остаток разбавляли EtOAc и водой. После разделения фаз органический слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [50:50]. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением трет-бутил-2-[2-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]ацетата Пр. 6б (600 мг, 86%) в виде бесцветного масла.</p>
Пр. 6	<p>2-[2-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]уксусная кислота</p> <p>- Стадия 3: трет-бутил-2-[2-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]ацетат Пр. 6б растворяли в CH₂Cl₂ (2 мл) и добавляли 4Н HCl в диоксане (1,69 мл, 6,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ и в случае необходимости добавляли дополнительное количество 4Н HCl в диоксане. Образовывалось белое твердое вещество (соль), которое собирали с помощью фильтрования, промывали Et₂O и сушили в вакууме до постоянной массы с получением 2-[2-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]уксусной кислоты Пр. 6 (465 мг, 81%) в виде белого твердого вещества.</p> <p>- 1Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,45-1,58 (м, 2Н), 2,06-2,10 (м, 2Н), 2,91-2,99 (м, 5Н), 3,37-3,47 (м, 3Н), 3,57 (с, 1Н), 4,75-4,79 (м, 2Н), 8,29 (с, 2Н).</p>

Промежуточное соединение Пр.7: 2-[2-(4-ацетилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]уксусная кислота (Фигура 1F)

Таблица 1.6

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр. 7а	<p>1-[1-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил]этан-1-он</p> <p>- Стадия 1: DIPEA (1,066 мл, 6,45 ммоль) добавляли к 5-бром-2-хлорпиримидину (500 мг, 2,58 ммоль) в ацетонитриле (11 мл). Затем к раствору добавляли гидрохлорид 1-пиперидин-4-этан-1-она (420 мг, 2,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Растворитель выпаривали досуха. Добавляли воду и EtOAc для остановки реакции. Органический слой отделяли и выпаривали досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [9:1]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 1-[1-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил]этан-1-она Пр. 7а (495 мг, 67%) в виде белого твердого вещества.</p>
Пр. 7б	<p>трет-бутил-2-[2-(4-ацетилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]ацетат</p> <p>- Стадия 2: 1-[1-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил]этан-1-он Пр. 7а (495 мг, 1,55 ммоль), недавно полученный бромид 2-трет-бутоксид-2-оксоэтилцинк Пр. 5а (5,5 мл, 4,65 ммоль) и сухой ТГФ</p>

	<p>(5 мл) вносили в колбу и барботировали смесь азотом в течение 5 мин. Затем добавляли Pd₂(dba)₃ (147 мг, 0,16 ммоль) и XPhos (148 мг, 0,31 ммоль) и перемешивали раствор при 75°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали, а остаток разбавляли EtOAc и водой. После разделения фаз органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [50:50]. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением трет-бутил-2-[2-(4-ацетилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]ацетата Пр. 7b (124 мг, 25%) в виде желтого твердого вещества.</p>
Пр. 7	<p>2-[2-(4-ацетилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]уксусная кислота</p> <p>- Стадия 3: трет-бутил-2-[2-(4-ацетилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]ацетат Пр. 7b (124 мг, 0,39 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ и добавляли 4Н НСl в диоксане (2 мл, 9,37 ммоль). Раствор перемешивали при кт в течение 6 дней. Добавляли дополнительное количество 4Н НСl в диоксане (1 мл, 4,69 ммоль) и продолжали перемешивание при кт еще в течение 24 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растирали с Et₂O. Твердое вещество собирали с помощью фильтрования и сушили в вакууме до постоянной массы с получением 2-[2-(4-ацетилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]уксусной кислоты Пр. 7 (68 мг, 59%) в виде белого твердого вещества.</p> <p>- 1Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,25-1,39 (м, 2Н), 1,80-1,84 (м, 2Н), 2,07 (с, 3Н), 2,58-2,65 (м, 1Н), 2,90-2,99 (м, 2Н), 3,41 (с, 2Н), 4,48-4,52 (м, 2Н), 8,23 (с, 2Н).</p>

Промежуточное соединение Пр. 9: 2-{2-[4-(метоксикарбонил)пиперидин-1-ил]пиримидин-5-ил}уксусная кислота (Фигура 1G)

Таблица 1.7

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр. 9a	<p>метил-1-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат</p> <p>- Стадия 1: DIPEA (4 мл, 23,20 ммоль) добавляли к 5-бром-2-хлорпиримидину (3,0 г, 15,50 ммоль) в ацетонитриле (80 мл). Затем к раствору добавляли метилизонипекотат (3,321 г, 23,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Растворитель выпаривали досуха. Добавляли воду и EtOAc для остановки реакции. Органический слой отделяли и выпаривали досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [0:100]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-1-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата Пр. 9a (1,84 мг, 41%) в виде белого твердого вещества.</p>
Пр. 9b	<p>метил-1-{5-[2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-карбоксилат</p> <p>- Стадия 2: метил-1-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат Пр. 9a (1,00 г, 3,33 ммоль), недавно полученный бромид 2-трет-бутокси-2-оксоэтилцинка Пр. 5a (11,7 мл, 9,99 ммоль) и сухой ТГФ (10 мл) вносили в колбу и барботировали смесь азотом в течение 5 мин. Затем добавляли Pd₂(dba)₃ (302 мг, 0,33 ммоль) и XPhos (319 мг, 0,67 ммоль) и перемешивали</p>

	<p>раствор при 75°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали, а остаток разбавляли EtOAc и водой. После разделения фаз органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [50:50]. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением метил-1-{5-[2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-карбоксилата Пр. 9b (930 мг, 28%) в виде бледно-желтого масла.</p>
Пр. 9	<p align="center">2-{2-[4-(метоксикарбонил)пиперидин-1-ил]пиримидин-5-ил}уксусная кислота</p> <p>- Стадия 3: 4Н HCl в диоксане (2,77 мл, 11,08 ммоль) добавляли к метил-1-{5-[2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-карбоксилату Пр. 9b (930 мг, 2,77 ммоль), растворенному в CH₂Cl₂ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали, твердое вещество растирали с Et₂O и несколькими каплями CH₂Cl₂. Полученное твердое вещество собирали с помощью фильтрования, промывали Et₂O и сушили в вакууме при 60°C до постоянной массы. ЖХМС показала требуемый продукт и некоторые примеси. Твердое вещество суспендировали в EtOAc и по каплям добавляли нас. раствор NaHCO₃ при энергичном перемешивании до получения прозрачной двухфазовой смеси. Органический слой отделяли, водную фазу экстрагировали большим количеством EtOAc, и объединенные органические слои выпаривали досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании CH₂Cl₂ и градиентом CH₂Cl₂/MeOH от [100:0] до [95:5]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 2-{2-[4-(метоксикарбонил)пиперидин-1-ил]пиримидин-5-ил}уксусной кислоты Пр. 9 (271 мг, 35%) в виде почти белого твердого вещества.</p> <p>- 1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,41-1,55 (м, 2H), 1,85-1,89 (м, 2H), 2,64-2,69 (м, 1H), 2,98-3,07 (м, 2H), 3,44 (с, 2H), 3,61 (с, 3H), 4,47-4,52 (м, 2H), 8,24 (с, 2H), 12,43 (ш(с), 1H).</p>

Промежуточное соединение Пр.10: 1-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]циклопропан-1-карбоновая кислота (Фигура 1H)

Таблица 1.8

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр. 10а	<p align="center">бензил-4-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат</p> <p>- Стадия 1: DIPEA (879 мкл, 5,17 ммоль) добавляли к 5-бром-2-хлорпиримидину (500 мг, 2,56 ммоль) в ацетонитриле (12 мл). Затем к смеси добавляли бензил-пиперазин-1-карбоксилат (500 мкл, 2,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 60 ч. Добавляли воду и EtOAc. Две фазы разделяли, и водный раствор экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном/EtOAc от [100:0] до [0:100]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением бензил-4-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата Пр. 10а (858 мг, 88%) в виде белого твердого вещества.</p>

Пр. 10b	<p align="center">бром[1-(метоксикарбонил)циклопропил]цинк</p> <p>- Стадия 2: к раствору цинковой пыли (3,0 г, 30,26 ммоль) в сухом ТГФ (25 мл) при кт добавляли 1,2-дибромэтан (434 мкл, 5,04 ммоль) под атмосферой азота. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 мин и охлаждали до кт. Эту процедуру повторяли 3 раза. Добавляли Me₃SiCl (256 мкл, 2,02 ммоль) и перемешивали полученную суспензию при кт в течение 15 мин. Затем ее нагревали до 65°C и добавляли несколько капель метил-1-бромциклопропан-1-карбоксилата. Затем добавляли раствор метил-1-бромциклопропан-1-карбоксилата (2,61 мл, 25,22 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) с такой скоростью, чтобы сохранялось кипение с обратным холодильником. После завершения добавления реакционную смесь нагревали с обратным холодильником еще в течение 20 мин и оставляли охлаждаться до кт. Цинку позволяли осесть, и затем супернатант использовали без какого-либо анализа. Предполагали полное превращение.</p>
Пр. 10c	<p align="center">бензил-4-{5-[1-(метоксикарбонил)циклопропил]пиримидин-2-ил}пиперазин-1-карбоксилат</p> <p>- Стадия 3: бензил-4-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат Пр. 10a (300 мг, 0,80 ммоль), недавно полученный бром[1-(метоксикарбонил)циклопропил]цинк Пр. 10b (3 мл, 2,39 ммоль) и сухой ТГФ (5 мл) вносили в колбу, дегазировали смесь током азота в течение 5 мин. Затем вводили Pd₂(dba)₃ (72 мг, 0,08 ммоль) и XPhos (76 мг, 0,16 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 75°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, остаток разбавляли EtOAc/H₂O и разделяли две фазы. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гептана/EtOAc от [100:0] до [50:50]. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением бензил-4-{5-[1-(метоксикарбонил)циклопропил]пиримидин-2-ил}пиперазин-1-карбоксилата Пр. 10c (298 мг, 95%) в виде белого твердого вещества.</p>
Пр. 10d	<p align="center">метил-1-[2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]циклопропан-1-карбоксилат</p> <p>- Стадия 4: бензил-4-{5-[1-(метоксикарбонил)циклопропил]пиримидин-2-ил}пиперазин-1-карбоксилат Пр. 10c (298 мг, 0,75 ммоль) растворяли в EtOAc (15 мл). Раствор барботировали азотом и добавляли Pd/C (10% в/в) под атмосферой азота. Атмосферу азота заменяли водородом (баллон) и перемешивали смесь при кт в течение 36 ч. После завершения реакции катализатор удаляли с помощью фильтрования. Фильтрат выпаривали досуха с получением метил-1-[2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]циклопропан-1-карбоксилата Пр. 10d (196 мг, 99%) в виде белого твердого вещества.</p>
Пр. 10e	<p align="center">метил-1-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]циклопропан-1-карбоксилат</p> <p>- Стадия 5: ацетилхлорид (59 мкл, 0,82 ммоль) добавляли при 0°C к смеси метил-1-[2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]циклопропан-1-карбоксилата Пр. 10d (196 мг, 0,74 ммоль) и пиридина (90 мкл, 1,12 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. После завершения реакции смесь выпаривали досуха. Остаток разбавляли CH₂Cl₂ и водой. Две фазы разделяли. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный</p>

	<p>материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гептана/EtOAc от [50:50] до [0:100]. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением метил-1-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]циклопропан-1-карбоксилата Пр.10е (205 мг, 90%) в виде белого твердого вещества.</p>
Пр.10	<p>1-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]циклопропан-1-карбоновая кислота</p> <p>- Стадия 6: метил-1-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]циклопропан-1-карбоксилат Пр.10е (205 мг, 0,67 ммоль) растворяли в ТГФ (8 мл). Добавляли воду (2 мл), затем моногидрат гидроксида лития (57 мг, 1,35 ммоль) и перемешивали смесь при кт в течение 16 ч. ТГФ удаляли в вакууме. Добавляли EtOAc и воду, затем 1 М HCl при энергичном перемешивании, пока не был достигнут pH=4. Фазы разделяли, и органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха с получением 1-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр.10 (133 мг, 68%) в виде белого твердого вещества.</p> <p>- ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,12 (ш(с), 2H), 1,42 (ш(с), 2H), 2,05 (с, 3H), 3,51 (ш(с), 4H), 3,68-3,76 (м, 4H), 8,32 (с, 2H). Кислотный протон обменивался с дейтерированным растворителем.</p>

Промежуточное соединение Пр.11: гидрохлорид 2-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]уксусной кислоты (Фигура 1I)

Таблица 1.9

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.11a	<p>бензил-4-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат</p> <p>- Стадия 1: DIPEA (879 мкл, 5,17 ммоль) добавляли к 5-бром-2-хлорпиримидину (500 мг, 2,56 ммоль) в ацетонитриле (12 мл). Затем к смеси добавляли бензил-пиперазин-1-карбоксилат (500 мкл, 2,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 60 ч. Добавляли воду и EtOAc. Две фазы разделяли и экстрагировали водный раствор EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном/EtOAc от [100:0] до [0:100]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением бензил-4-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата Пр.11a (858 мг, 88%) в виде белого твердого вещества.</p>
Пр.11b	<p>бензил-4-{5-[2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил]пиримидин-2-ил}пиперазин-1-карбоксилат</p> <p>- Стадия 2: бензил-4-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат Пр.11a (500 мг, 1,33 ммоль), недавно полученный бромид 2-трет-бутокси-2-оксоэтилцинка Пр.5a (5 мл, 3,98 ммоль) и сухой ТГФ (7 мл) вносили в колбу и барботировали смесь азотом в течение 5 мин. Затем вводили Pd₂(dba)₃ (120 мг, 0,13 ммоль) и XPhos (126 мг, 0,26 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 75°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, остаток разбавляли EtOAc/H₂O и разделяли две фазы. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле при</p>

	<p>элюирования в градиенте гептана/EtOAc от [100:0] до [0:100]. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением бензил-4-{5-[2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил]пиримидин-2-ил}пиперазин-1-карбоксилата Пр.11b (360 мг, 66%) в виде белого твердого вещества.</p>
Пр.11c	<p>трет-бутил-2-[2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]ацетат - Стадия 3: бензил-4-{5-[2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил]пиримидин-2-ил}пиперазин-1-карбоксилат Пр.11a (360 мг, 0,24 ммоль) и Pd/C (30% в/в) смешивали в MeOH (1 мл) и перемешивали смесь при кт в течение 20 ч под атмосферой H₂. После завершения реакции смесь фильтровали и выпаривали фильтрат при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-[2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]ацетата Пр.11c. Смесь использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.</p>
Пр.11d	<p>трет-бутил-2-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]ацетат - Стадия 4: ацетилхлорид (60 мкл, 0,83 ммоль) добавляли при 0°C к смеси трет-бутил-2-[2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]ацетата Пр.11c (210 мг, 0,75 ммоль) и пиридина (92 мкл, 1,13 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Реакцию останавливали водой и разбавляли CH₂Cl₂. Две фазы разделяли. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте CH₂Cl₂/MeOH от [100:0] до [0:100]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением трет-бутил-2-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]ацетата Пр.11d (156 мг, 65%) в виде белого твердого вещества.</p>
Пр.11	<p>гидрохлорид 2-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]уксусной кислоты - Стадия 5: HCl (4M в диоксане) (1 мл, 1,95 ммоль) добавляли к трет-бутил-2-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]ацетату Пр.11d (156 мг, 0,49 ммоль), растворенному в CH₂Cl₂ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при кт. Образовывалось бледно-коричневое твердое вещество (соль), которое собирали с помощью фильтрования, промывали CH₂Cl₂ и диэтиловым эфиром и сушили в вакууме до постоянной массы с получением гидрохлорида 2-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]уксусной кислоты Пр.11 (85 мг, 66%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. - ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 2,08 (с, 3H), 3,50 (с, 2H), 3,50-3,53 (м, 4H), 3,68-3,71 (м, 2H), 3,75-3,78 (м, 2H), 8,31 (с, 2H). Кислотный протон обменивался с дейтерированным растворителем.</p>

Промежуточное соединение Пр.12: 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-3-ил]уксусная кислота (Фигура 1J)

Таблица 1.10

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр.12a	<p>метил-2-(5-бромпиридин-3-ил)ацетат - Стадия 1: 2-(5-бромпиридин-3-ил)уксусную кислоту (500 мг, 2,31 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл). Добавляли HCl (4M в диоксане) (10 мл) и нагревали смесь в течение ночи при 50°C. Смесь выпаривали досуха. Масло делили между EtOAc и нас. раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над MgSO₄,</p>

	<p>фильтровали и выпаривали раствор досуха. Полученное масло очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гептана/EtOAc от [100:0] до [50:50]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-2-(5-бромпиридин-3-ил)ацетата Пр.12а (412 мг, 77%) в виде бесцветного масла.</p>
Пр. 12б	<p>метил-2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]ацетат - Стадия 2: метил-2-(5-бромпиридин-3-ил)ацетат Пр.12а (303 мг, 1,32 ммоль), 1-(пиперазин-1-ил)этан-1-он (247 мкл, 1,98 ммоль) и Cs₂CO₃ (644 мг, 1,98 ммоль) вносили в пробирку с резьбовой крышкой, добавляли сухой толуол (4 мл) и дегазирована смесь током азота в течение 5 мин. Затем вводили Pd₂(dba)₃ (60 мг, 0,07 ммоль) и XPhos (63 мг, 0,13 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт., разбавляли EtOAc и водой. Две фазы разделяли. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании в градиенте гептана/EtOAc от [100:0] до [0:100]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]ацетата Пр.12б (97 мг, 13%) в виде желтого масла.</p>
Пр. 12	<p>2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]уксусная кислота - Стадия 3: Моногидрат гидроксида лития (15 мг, 0,35 ммоль) добавляли при 0°C к смеси метил-2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]ацетата Пр.12б (97 мг, 0,35 ммоль), разбавленного в ТГФ (5 мл) и воде (2,5 мл). Затем смесь перемешивали в течение ночи при кт. Реакционную смесь выпаривали досуха. К смеси при энергичном перемешивании добавляли воду, затем 1М HCl, пока не был достигнут pH=2. Водный раствор экстрагировали EtOAc. Органический и водный слой разделяли. ЖХМС показала, что продукт оставался в водном слое. Водный слой выпаривали досуха с получением 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты Пр.12 (209 мг, выход не вычисляли, поскольку продукт содержал остаточное количество лития) в виде коричневого масла. - ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 2,06 (с, 3H), 3,60 (с, 4H), 3,79 (с, 2H), 7,94 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,34 (с, 1H). Кислотный протон обменивался с дейтерированным растворителем.</p>

Промежуточное соединение Пр.13: 2-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил]уксусная кислота (Фигура 1К)

Таблица 1.11

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр. 13а	<p>1-[4-(4-хлорпиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]этан-1-он - Стадия 1: DIPEA (1,76 мл, 10,1 ммоль) добавляли к 2,4-дихлорпиримидину (1,0 г, 6,72 ммоль), растворенному в ацетонитриле (30 мл). Затем к смеси добавляли 1-(пиперазин-1-ил)этан-1-он (840 мкл, 6,72 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение ночи при 70°C. Раствор выпаривали досуха. К остатку добавляли воду, затем EtOAc. Две фазы разделяли. Органический слой выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании EtOAc (100%). Требуемые фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 1-[4-(4-хлорпиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]этан-1-</p>

	она Пр.13а (1,39 г, 86%) в виде белого твердого вещества.
Пр.13б	<p align="center">бромид 2-этокси-2-оксоэтилцинка</p> <p>- Стадия 2: к раствору цинковой пыли (4,0 г, 40,35 ммоль) в сухом ТГФ (35 мл) при кт добавляли 1,2-дибромэтан (579 мкл, 6,72 ммоль) под атмосферой азота. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 мин и охлаждали до кт. Эту процедуру повторяли 5 раз. Добавляли Me₃SiCl (341 мкл, 2,69 ммоль) и перемешивали полученную суспензию при кт в течение 15 мин. Затем ее нагревали до 65°C и добавляли несколько капель этил-2-бромацетата. Затем раствор этил-2-бромацетата (3,73 мл, 33,62 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) добавляли с такой скоростью, чтобы сохранялось кипение с обратным холодильником. После завершения добавления реакционную смесь нагревали с обратным холодильником еще в течение 20 мин и оставляли охлаждаться до кт. Цинку позволяли осесть, и затем супернатант использовали без какого-либо анализа. Предполагали полное превращение.</p>
Пр.13с	<p align="center">этил-2-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил]ацетат</p> <p>- Стадия 3: 1-[4-(4-хлорпиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]этан-1-он Пр.13а (800 мг, 3,32 ммоль), недавно полученный бромид 2-этокси-2-оксоэтилцинка Пр.13б (12 мл, 9,97 ммоль) и сухой ТГФ (5 мл) вносили в колбу и барботировали смесь азотом в течение 5 мин. Затем вводили Pd₂(dba)₃ (304 мг, 0,33 ммоль) и XPhos (316 мг, 0,66 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 75°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, остаток разбавляли CH₂Cl₂/H₂O и разделяли две фазы. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте CH₂Cl₂/MeOH от [100:0] до [90:10]. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением этил-2-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил]ацетата Пр.13с (135 мг, 14%) в виде желтого масла.</p>
Пр.13	<p align="center">2-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил]уксусная кислота</p> <p>- Стадия 4: Моногидрат гидроксида лития (19 мг, 0,46 ммоль) при 0°C добавляли к смеси этил-2-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил]ацетата Пр.13с (135 мг, 0,46 ммоль), разбавленного в ТГФ (3 мл) и воде (1 мл). Затем смесь перемешивали в течение ночи при кт. Реакционную смесь выпаривали досуха. К смеси при энергичном перемешивании добавляли воду, затем 1М HCl, пока не был достигнут pH=2. Водный раствор экстрагировали EtOAc. Органические и водные слои разделяли. ЖХМС показала, что продукт оставался в водном слое. Водный слой выпаривали досуха с получением 2-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил]уксусной кислоты Пр.13 (149 мг, выход не вычисляли, поскольку продукт содержит остаточное количество лития) в виде желтого твердого вещества.</p> <p>- ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 2,04 (с, 3H), 3,47-3,69 (м, 10H), 6,60 (д, 1H, J=6,1 Гц), 8,07 (д, 1H, J=6,1 Гц). Кислотный протон обменивался с дейтерированным растворителем.</p>

Промежуточное соединение Пр.14: гидрохлорид 2-[2-(3-метансульфонилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]уксусной кислоты (Фигура 1L)

Таблица 1.12

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр. 14а	<p align="center">5-бром-2-(3-метансульфонилпиперидин-1-ил) пиримидин</p> <p>- Стадия 1: DIPEA (663 мкл, 3,88 ммоль) добавляли к 5-бром-2-хлорпиримидину (500 мг, 2,56 ммоль), растворенному в ацетонитриле (20 мл). Затем к раствору добавляли 3-метансульфонилпиперидин (422 мг, 2.56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при кт. Растворитель удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли воду, затем EtOAc. Две фазы разделяли. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гептана/EtOAc от [100:0] до [0:100]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 5-бром-2-(3-метансульфонилпиперидин-1-ил)пиримидина Пр. 14а (443 мг, 54%) в виде белого твердого вещества.</p>
Пр. 14б	<p align="center">трет-бутил-2-[2-(3-метансульфонилпиперидин-1-ил) пиримидин-5-ил] ацетат</p> <p>- Стадия 2: 5-бром-2-(3-метансульфонилпиперидин-1-ил) пиримидин Пр. 14а (443 мг, 1,38 ммоль), недавно полученный бромид 2-трет-бутоксид-2-оксоэтилцинк Пр. 5а (5 мл, 4,15 ммоль) и сухой ТГФ (7 мл) вносили в колбу и барботировали смесь азотом в течение 5 мин. Затем вводили Pd₂(dba)₃ (126 мг, 0,14 ммоль) и XPhos (131 мг, 0,28 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 75°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, остаток разбавляли EtOAc/H₂O и разделяли две фазы. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гептана/EtOAc от [100:0] до [0:100]. Требуемые фракции объединяли и выпаривали с получением трет-бутил-2-[2-(3-метансульфонилпиперидин-1-ил) пиримидин-5-ил]ацетата Пр. 14б (390 мг, 79%) в виде желтого масла.</p>
Пр. 14	<p align="center">гидрохлорид 2-[2-(3-метансульфонилпиперидин-1-ил) пиримидин-5-ил]уксусной кислоты</p> <p>- Стадия 3: HCl (4M в диоксане) (1,10 мл, 1,10 ммоль) добавляли к трет-бутил-2-[2-(3-метансульфонилпиперидин-1-ил) пиримидин-5-ил]ацетату Пр. 14б (390 мг, 1,10 ммоль), растворенному в CH₂Cl₂ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при кт. Образовывалось бледно-коричневое твердое вещество (соль), которое собирали с помощью фильтрования, промывали CH₂Cl₂ и диэтиловым эфиром и сушили в вакууме до постоянной массы с получением гидрохлорида 2-[2-(3-метансульфонилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]уксусной кислоты Пр. 14 (320 мг, 87%).</p> <p>- ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,38-1,55 (м, 1H), 1,69-1,89 (м, 2H), 2,12-2,24 (м, 1H), 2,90-2,97 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 3,09-3,29 (м, 4H), 3,48 (с, 2H), 4,53 (д, 1H, J=13,1 Гц), 4,96 (д, 1H, J=11,4 Гц), 8,32 (с, 2H).</p>

Пример 1b: Синтез промежуточных аминов для синтеза соединений согласно изобретению

Следующие амины получали согласно методике, описанной в WO2016102633

Таблица 1.13

Пр. 2	[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина Промежуточное соединение Пр.8: (2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил)метанамина (Фигура 2)
--------------	---

Таблица 1.14

Соед.	Исходные соединения, условия реакции и очистки	Выход, внешний вид, данные ¹ H-ЯМР (растворитель)
Пр. 8а	2-метил-N-[(5-метилфуран-2-ил)метилен]пропан-2-сульфинамид - Стадия 1: 5-метилфуран-2-карбальдегид (1,0 г, 9,08 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (5 мл). К реакционной смеси добавляли этилат титана (7,62 мл, 36,3 ммоль) и рац-метил-2-пропан-2-сульфинамид (1,76 г, 14,5 ммоль). Раствор перемешивали при кт до завершения реакции. Для остановки реакции добавляли солевой раствор и энергично перемешивали раствор. Добавляли EtOAc и фильтровали полученную смесь на Celite. Два слоя разделяли. Органический слой сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением 2-метил-N-[(5-метилфуран-2-ил)метилен]пропан-2-сульфинамида (1,70 г, 88%) в виде оранжевого масла. Соединение использовали в таком виде в следующей стадии.	
Пр. 8б	N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид - Стадия 2: к суспензии порошка магния (239 мг, 9,79 ммоль) в сухом ТГФ (небольшое количество) по каплям добавляли 1-бром-2,4-диметилбензол (1,64 г, 8,86 ммоль), разбавленный в сухом ТГФ (20 мл), и нагревали реакцию при 40°C. После образования реактива Гриньяра к раствору добавляли 2-метил-N-[(5-метилфуран-2-ил)метилен]пропан-2-сульфинамид Пр. 8а (995 мг, 4,66 ммоль), разбавленный в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Добавляли воду для остановки реакции. Два слоя разделяли, и органический слой сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании градиента смеси гексанов/EtOAc ([5:1] - [4:1]) с получением N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,27 г, 85%) в виде желтоватого масла.	
Пр. 8	(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамина - Стадия 3: к раствору N-[(2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида Пр. 8б (683 мг, 2,14 ммоль), растворенного в сухом диоксане (5 мл), добавляли 4N HCl в диоксане (2,4 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч, и затем твердое вещество собирали с помощью фильтрования. Твердое вещество растирали с Et ₂ O и сушили до постоянной массы с получением (2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил)метанамина (194 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. - ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 2,24 (с, 3H); 2,29 (д, J=4,7 Гц, 6H), 5,64 (с, 1H), 6,02-6,19 (м, 1H), 6,25 (д, 1H, J=3,2 Гц), 7,09-7,16 (м, 1H), 7,44 (д, 1H, J=8,0 Гц), 8,96 (с, 3H).	

Пример 2: Синтез соединений согласно изобретению

Методика А: к раствору замещенной кислоты в ДМФА (0,25

ммоль/мл) добавляли DMAP (2-4 экв.), EDCI.HCl (1-1,5 экв.) и замещенный амин (1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кт. После завершения реакции (контроль по ТСХ) добавляли нас. NH₄Cl или 0,5N HCl и экстрагировали раствор EtOAc. Органический слой промывали нас. NH₄Cl, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха при пониженном давлении.

Методика В:

Стадия 1: к раствору 2-(6-бромпиридин-2-ил)уксусной кислоты (266 мг, 1,23 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли DMAP (150 мг, 1,23 ммоль), EDCI.HCl (279 мг, 1,35 ммоль) и [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамин **Пр.2** (350 мг, 1,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт. После завершения реакции (контроль по ТСХ), добавляли нас. NH₄Cl и экстрагировали раствор EtOAc. Органический слой промывали нас. NH₄Cl, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании циклогексана/EtOAc (70:30) в качестве элюента с получением 2-(6-бромпиридин-2-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамида (470 мг, 79%) в виде желтого масла.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, d в м.д.): 1,39-1,59 (м, 6H), 2,17 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,52-2,63 (м, 2H), 2,73-2,87 (м, 2H), 3,66 (с, 2H), 5,91 (д, 1H, J=3,3 Гц), 5,94 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=0,9 Гц), 6,49 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,91 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,95 (с, 1H), 7,20 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,35 (дд, 1H, J=7,5 Гц, J=0,6 Гц), 7,49 (дд, 1H, J=7,9 Гц, J=0,7 Гц), 7,68 (т, 1H, J=7,4 Гц), 8,86 (д, 1H, J=8,4 Гц).

Стадия 2: раствор 2-(6-бромпиридин-2-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамида (1 экв.), замещенного пиперазина (2,5 экв.), Cs₂CO₃ (4 экв.), XPhos (0,1 экв.), Pd₂(dba)₃ (0,5 экв.) в сухом толуоле (0,31 ммоль/мл) нагревали с обратным холодильником под атмосферой N₂ в течение ночи. Реакцию контролировали с помощью ТСХ и после завершения останавливали солевым раствором с последующим добавлением EtOAc. Смесь фильтровали через Celite. Две фазы разделяли, и органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали

раствор при пониженном давлении.

Таблица 2:

Все ЯМР проводили в DMSO-d6

Соед.	Исходные соединения, Условия реакции и очистки Выход, Тп, внешний вид, ¹ H-ЯМР (растворитель) данные, Масса (ES + или ES-) данные
1	<p>2-[6-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид</p> <p>- Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.2 и 2-[6-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты Пр.1 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 48 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 4:6), выход 74%, Тп: 152°C, внешний вид: белое твердое вещество</p> <p>- ¹H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,46-1,51 (м, 6H), 2,17 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,54-2,59 (м, 2H), 2,77-2,80 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 3,16 (т, 4H, J=4,8 Гц), 3,34 (с, 2H), 3,56 (т, 4H, J=4,7 Гц), 5,81 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,92 (дд, 1H, J=2,9 Гц, J=1,0 Гц), 6,48 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,83 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,89 (д, 1H, J=7,7 Гц), 6,94 (с, 1H), 7,18 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,44 (дд, 1H, J=8,7 Гц, J=2,4 Гц), 7,97 (д, 1H, J=2,2 Гц), 8,73 (д, 1H, J=8,5 Гц); m/z: 566 [M+H]⁺ (расч. масса: 565).</p>
2	<p>2-[6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид</p> <p>- Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.2 и 2-[6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты Пр.3 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 16 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 4:6), выход 37%, Тп: 84°C, внешний вид: белое твердое вещество</p> <p>- ¹H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,45-1,58 (м, 8H), 2,00-2,04 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,52-2,58 (м, 2H), 2,76-2,85 (м, 4H), 2,92 (с, 3H), 3,34-3,38 (м, 1H), 4,36-4,41 (м, 2H), 5,81 (д, 1H, J=3,1 Гц), 5,92 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,47 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,81 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,88 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,94 (с, 1H), 7,16 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,41 (дд, 1H, J=8,8 Гц, J=2,4 Гц), 7,95 (д, 1H, J=2,2 Гц), 8,70 (д, 1H, J=8,5 Гц); m/z: 565 [M+H]⁺ (расч. масса: 564).</p>
3	<p>трет-бутил-4-({[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-карбамоил)метил]-пиридин-2-ил}пиперазин-1-карбоксилат</p> <p>- Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.2 и 2-(6-{4-[(трет-бутокси)карбонил]пиперазин-1-ил}пиридин-3-ил)уксусной кислоты Пр.4 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 48 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 4:6), выход 67%, Тп: 75°C, внешний вид: белое твердое вещество</p> <p>- ¹H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,41 (с, 9H),</p>

		1,45-1,51 (м, 6Н), 2,17 (с, 3Н), 2,25 (с, 3Н), 2,51-2,58 (м, 2Н), 2,76-2,80 (м, 2Н), 3,33 (с, 2Н), 3,40 (ш(с), 8Н), 5,81 (д, 1Н, J=2,8 Гц), 5,92 (дд, 1Н, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,47 (д, 1Н, J=8,4 Гц), 6,77 (д, 1Н, J=8,7 Гц), 6,89 (д, 1Н, J=7,9 Гц), 6,94 (с, 1Н), 7,17 (д, 1Н, J=7,8 Гц), 7,42 (дд, 1Н, J=8,8 Гц, J=2,4 Гц), 7,96 (д, 1Н, J=2,2 Гц), 8,71 (д, 1Н, J=8,5 Гц); m/z: 588 [M+H] ⁺ (расч. масса: 587).
4	2-[2-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид	<p>- Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.2 и 2-[2-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]уксусной кислоты Пр.5 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью препаративной ВЭЖХ, выход 48%, Тп: 132°C, внешний вид: белое твердое вещество</p> <p>- 1Н-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,40-1,60 (м, 6Н), 2,17 (с, 3Н), 2,25 (с, 3Н), 2,52-2,60 (м, 2Н), 2,75-2,80 (м, 2Н), 2,83 (с, 3Н), 3,14 (т, 4Н, J=5,1 Гц), 3,38 (с, 2Н), 3,79 (т, 4Н, J=5,3 Гц), 5,82 (д, 1Н, J=3,4 Гц), 5,93 (дд, 1Н, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,48 (д, 1Н, J=8,5 Гц), 6,90 (д, 1Н, J=8,3 Гц), 6,94 (с, 1Н), 7,19 (д, 1Н, J=7,8 Гц), 8,24 (с, 2Н), 8,79 (д, 1Н, J=8,6 Гц); m/z: 568 [M+H]⁺ (расч. масса: 566).</p>
5	2-[2-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид	<p>- Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.2 и 2-[2-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]уксусной кислоты Пр.6 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 18 ч при кт, очистка с помощью препаративной ВЭЖХ, выход 51%, Тп: 108°C, внешний вид: белое твердое вещество</p> <p>- 1Н-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,40-1,60 (м, 8Н), 2,03-2,07 (м, 2Н), 2,17 (с, 3Н), 2,25 (с, 3Н), 2,52-2,60 (м, 2Н), 2,7-2,78 (м, 2Н), 2,85-2,90 (м, 2Н), 2,92 (с, 3Н), 3,30-3,340 (м, 3Н), 4,73-4,77 (м, 2Н), 5,79-5,86 (м, 1Н), 5,89-5,98 (м, 1Н), 6,42-6,52 (м, 1Н), 6,85-6,92 (м, 1Н), 6,93-6,99 (м, 1Н), 7,13-7,21 (м, 1Н), 8,22 (с, 2Н), 8,71-8,81 (м, 1Н); m/z: 567 [M+H]⁺ (расч. масса: 565).</p>
6	2-[2-(4-ацетилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]-N-[2,4-диметилфенил](5-метилфуран-2-ил)метил]ацетамид	<p>- Из (2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.8 и 2-[2-(4-ацетилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]уксусной кислоты Пр.7 согласно методике А, замещенной кислоты (1,2 экв.), DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 12 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 3:7), выход 56%, Тп: 170°C, внешний вид: белое твердое вещество</p> <p>- 1Н-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,25-1,4 (м, 2Н), 1,75-1,9 (м, 2Н), 2,12 (с, 3Н), 2,18 (с, 3Н), 2,23 (с, 3Н), 2,26 (с, 3Н), 2,55-2,7 (м, 1Н), 2,85-3,0 (м, 2Н), 3,32 (с, 2Н), 4,5-4,6 (м, 2Н), 5,85 (д, 1Н, J=3,3 Гц), 5,90-6,0 (м, 1Н), 6,09 (д, 1Н, J=8,3 Гц), 6,9-7,0 (м, 2Н), 7,08 (д, 1Н,</p>

		<p>$J=8,5$ Гц), $8,20$ (с, 2H), $8,96$ (д, 1H, $J=8,3$ Гц); m/z: 461 [M+H]⁺ (расч. масса: 460).</p> <p>- Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.2 и 2-{2-[4-(метоксикарбонил)пиперидин-1-ил]пиримидин-5-ил}уксусной кислоты Пр.9 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 48 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 4:6), выход 68%, Тп: 59°C, внешний вид: белое твердое вещество</p> <p>- 1H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,38-1,53 (м, 8H), 1,82-1,88 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,53-2,61 (м, 2H), 2,62-2,69 (м, 1H), 2,75-2,79 (м, 2H), 2,96-3,05 (м, 2H), 3,30 (с, 2H), 3,60 (с, 3H), 4,44-4,50 (м, 2H), 5,83 (д, 1H, $J=3,0$ Гц), 5,93 (дд, 1H, $J=3,0$ Гц, $J=1,1$ Гц), 6,47 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 6,89 (д, 1H, $J=7,8$ Гц), 6,94 (с, 1H), 7,16 (д, 1H, $J=7,8$ Гц), 8,19 (с, 2H), 8,75 (д, 1H, $J=8,4$ Гц); m/z: 546 [M+H]⁺ (расч. масса: 545).</p>
7	метил-1-{5-[(4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}-карбамоил)метил]-пиримидин-2-ил}пиперидин-4-карбоксилат	
8	2-[2-(4-ацетилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамид	<p>- Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.2 и 2-[2-(4-ацетилпиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]уксусной кислоты Пр.7 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 48 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 5:5), выход 49%, Тп: 62°C, внешний вид: белое твердое вещество</p> <p>- 1H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,30-1,38 (м, 2H), 1,45-1,53 (м, 6H), 1,82-1,86 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,53-2,61 (м, 2H), 2,62-2,68 (м, 1H), 2,70-2,79 (м, 2H), 2,87-2,96 (м, 2H), 3,29 (с, 2H), 4,53-4,57 (м, 2H), 5,83 (д, 1H, $J=2,9$ Гц), 5,93 (дд, 1H, $J=3,0$ Гц, $J=1,0$ Гц), 6,47 (д, 1H, $J=8,3$ Гц), 6,89 (д, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,94 (с, 1H), 7,16 (д, 1H, $J=7,8$ Гц), 8,19 (с, 2H), 8,75 (д, 1H, $J=8,4$ Гц); m/z: 530 [M+H]⁺ (расч. масса: 529).</p>
9	1-{5-[(4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}-карбамоил)метил]-пиримидин-2-ил}пиперидин-4-карбоновая кислота	<p>- к раствору метил-1-{5-[(4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}карбамоил)метил]пиримидин-2-ил}пиперидин-4-карбоксилата Соед.7 (109 мг, 0,20 ммоль) в MeOH/ТГФ (4:1, 0,8 мл 0,4 мл) добавляли 5H NaOH (200 мкл, 1,00 ммоль). Реакционную смесь нагревали при микроволновом облучении при 100°C в течение 30 мин. Растворители удаляли при пониженном давлении. К растворенным неорганическим солям добавляли воду. Добавляли 1H лимонную кислоту до pH 4-5. Образовавшееся твердое вещество собирали с помощью фильтрования, промывали водой и сушили до постоянной массы, выход 82%, Тп: 89°C, внешний вид: бледно-желтое твердое вещество</p> <p>- 1H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,36-1,53 (м, 8H), 1,81-1,86 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,52-2,58 (м, 3H), 2,73-2,79 (м, 2H), 2,95-3,04</p>

		(м, 2H), 3,29 (с, 2H), 4,43-4,47 (м, 2H), 5,83 (д, 1H, J=2,6 Гц), 5,93 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,1 Гц), 6,47 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,89 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,94 (с, 1H), 7,16 (д, 1H, J=7,8 Гц), 8,19 (с, 2H), 8,74 (д, 1H, J=8,4 Гц), 11,94 (ш(с), 1H); m/z: 532 [M+H] ⁺ (расч. масса: 531)
10	N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-2-[6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]ацетамид	- к раствору трет-бутил-4-{5-[({[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}карбамоил)метил]пиридин-2-ил}пиперазин-1-карбоксилата Соед. 3 (118 мг, 0,20 ммоль), растворенного в EtOH (1,5 мл), добавляли 4N HCl в диоксане (251 мкл, 1,00 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество 4N HCl в диоксане (251 мкл, 1,00 ммоль) и перемешивали реакцию при 40°C в течение 4 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении. Добавляли нас. NaHCO ₃ и экстрагировали водный слой EtOAc. Органический слой сушили над MgSO ₄ , фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Целевые фракции собирали и выпаривали, выход 44%, Тп: 100°C, внешний вид: белое твердое вещество - 1H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,39-1,54 (м, 6H), 2,17 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,53-2,58 (м, 2H), 2,72-2,80 (м, 2H), 2,84 (т, 4H, J=4,9 Гц), 3,40 (т, 4H, J=4,9 Гц), 3,43 (с, 2H), 5,81 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,92 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,1 Гц), 6,47 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,75 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,89 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,94 (с, 1H), 7,17 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,40 (дд, 1H, J=8,7 Гц, J=2,5 Гц), 7,95 (д, 1H, J=2,2 Гц), 8,26 (с, 1H), 8,70 (д, 1H, J=8,4 Гц); m/z: 488 [M+H] ⁺ (расч. масса: 487)
11	1-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-циклопропан-1-карбоксамид	- Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр. 2 и 1-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]циклопропан-1-карбоновой кислоты Пр. 10 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc, 100%), выход 59%, Тп: 154°C, внешний вид: белое твердое вещество - 1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , d в м.д.): 0,95 (д, 2H, J=2,8 Гц), 1,23-1,46 (м, 8H), 2,04 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,43-2,48 (м, 2H), 2,64-2,67 (м, 2H), 3,48-3,51 (м, 4H), 3,67-3,77 (м, 4H), 5,77 (д, 1H, J=2,4 Гц), 5,92 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,45 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,86 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,97 (с, 1H), 7,13 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,79 (д, 1H, J=8,9 Гц), 8,32 (с, 2H); m/z: 557 [M+H] ⁺ (расч. масса: 556).
12	2-[6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-N-{[4-метил-	- Из 2-(6-бромпиридин-2-ил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамида (см. стадия 1 - Методика В) и 1-(пиперазин-1-ил)этан-1-она согласно методике

	2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид	В, очистка неочищенного материала (стадия 2) с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc, 100%), выход 30%, Тп: 75°C, внешний вид: бледно-коричневое твердое вещество - 1Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 1,40-1,61 (м, 6Н), 2,03 (с, 3Н), 2,17 (с, 3Н), 2,25 (с, 3Н), 2,55-2,60 (м, 2Н), 2,73-2,82 (м, 2Н), 3,33-3,38 (м, 2Н), 3,39-3,47 (м, 6Н), 3,49 (с, 2Н), 5,87 (д, 1Н, J=2,6 Гц), 5,93 (дд, 1Н, J=2,9 Гц, J=1,0 Гц), 6,50 (д, 1Н, J=8,3 Гц), 6,58 (д, 1Н, J=7,2 Гц), 6,66 (д, 1Н, J=8,2 Гц), 6,89 (д, 1Н, J=8,0 Гц), 6,95 (с, 1Н), 7,19 (д, 1Н, J=7,8 Гц), 7,46 (м, 1Н), 8,67 (д, 1Н, J=8,3 Гц); m/z: 530 [M+H] ⁺ (расч. масса: 529).
13	2-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид	- Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.2 и 2-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил]уксусной кислоты Пр.11 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc, 100%), выход 68%, Тп: 89°C, внешний вид: белое твердое вещество - 1Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 1,46-1,53 (м, 6Н), 2,03 (с, 3Н), 2,17 (с, 3Н), 2,25 (с, 3Н), 2,51-2,60 (м, 2Н), 2,76-2,80 (м, 2Н), 3,31 (с, 2Н), 3,48 (т, 4Н, J=4,6 Гц), 3,65 (т, 2Н, J=4,5 Гц), 3,72 (т, 2Н, J=5,0 Гц), 5,83 (д, 1Н, J=3,0 Гц), 5,93 (дд, 1Н, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,48 (д, 1Н, J=8,3 Гц), 6,90 (д, 1Н, J=7,9 Гц), 6,94 (с, 1Н), 7,18 (д, 1Н, J=7,8 Гц), 8,23 (с, 2Н), 8,77 (д, 1Н, J=8,4 Гц); m/z: 531 [M+H] ⁺ (расч. масса: 530).
14	2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид	- Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.2 и 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]уксусной кислоты Пр.12 согласно методике А, DMAP (1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ацетон, 100%), выход 13%, Тп: 90°C, внешний вид: белое твердое вещество - 1Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ , d в м.д.): 1,40-1,59 (м, 6Н), 2,04 (с, 3Н), 2,17 (с, 3Н), 2,25 (с, 3Н), 2,55-2,59 (м, 2Н), 2,73-2,80 (м, 2Н), 3,05-3,11 (м, 2Н), 3,13-3,20 (м, 2Н), 3,43 (с, 2Н), 3,55 (т, 4Н, J=5,0 Гц), 5,82 (д, 1Н, J=3,3 Гц), 5,93 (дд, 1Н, J=3,1 Гц, J=1,4 Гц), 6,49 (д, 1Н, J=8,1 Гц), 6,89 (д, 1Н, J=7,1 Гц), 6,94 (с, 1Н), 7,15-7,24 (м, 2Н), 7,88 (д, 1Н, J=1,4 Гц), 8,15 (д, 1Н, J=2,8 Гц), 8,81 (д, 1Н, J=8,4 Гц); m/z: 530 [M+H] ⁺ (расч. масса: 529).
15	2-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-	- Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина Пр.2 и 2-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил]уксусной кислоты Пр.13 согласно методике А, DMAP (1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ацетон, 100%), выход 4%, Тп:

	ил) метил} ацетамид	88°C, внешний вид: белое твердое вещество - 1H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, d в м.д.): 1,44-1,61 (м, 6H), 2,03 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,41-2,44 (м, 2H), 2,77-2,84 (м, 2H), 3,26-3,30 (м, 4H), 3,42-3,49 (м, 4H), 3,56 (с, 2H), 5,91 (д, 1H, J=3,6 Гц), 5,92-5,96 (м, 1H), 6,52 (д, 1H, J=8,9 Гц), 6,67 (д, 1H, J=6,0 Гц), 6,90 (д, 1H, J=7,0 Гц), 6,96 (с, 1H), 7,23 (д, 1H, J=7,8 Гц), 8,12 (д, 1H, J=6,1 Гц), 8,74 (д, 1H, J=9,0 Гц); -m/z: 531 [M+H]+ (расч. масса: 530).
16	N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} -2-{ 6-[4-(трифтор-ацетил) пиперазин-1-ил] пиридин-2-ил} ацетамид	- Из 2-(6-бромпиридин-2-ил)-N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамида (см. стадию 1 - Методика В) и 2,2,2-трифтор-1-(пиперазин-1-ил) этан-1-она согласно методике В, очистка неочищенного материала (стадия 2) с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH2Cl2/EtOAc, 95:5), выход 12%, Тп: 65°C, внешний вид: белое твердое вещество - 1H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, d в м.д.): 1,40-1,59 (м, 6H), 2,17 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,56-2,60 (м, 2H), 2,74-2,82 (м, 2H), 3,43-3,53 (м, 6H), 3,53-3,63 (м, 4H), 5,86 (д, 1H, J=2,9 Гц), 5,93 (дд, 1H, J=2,9 Гц, J=0,9 Гц), 6,51 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,61 (д, 1H, J=7,5 Гц), 6,67 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,88 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,94 (с, 1H), 7,21 (д, 1H, J=7,9 Гц), 7,49 (дд, 1H, J=7,6 Гц, J=7,1 Гц), 8,68 (д, 1H, J=8,7 Гц); m/z: 584 [M+H]+ (расч. масса: 583).
17	2-[2-(3-метансульфонил-пиперидин-1-ил) пиридин-5-ил]-N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид	- Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метанамина Пр.2 и 2-[2-(3-метансульфонилпиперидин-1-ил) пиридин-5-ил] уксусной кислоты Пр.14 согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), в течение ночи при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 30:70), выход 95%, Тп: 87°C, внешний вид: белое твердое вещество - 1H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6, d в м.д.): 1,39-1,52 (м, 7H), 1,68-1,82 (м, 2H), 2,15-2,18 (м, 4H), 2,25 (с, 3H), 2,56-2,60 (м, 2H), 2,74-2,80 (м, 2H), 2,82-2,91 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 3,01-3,09 (м, 1H), 3,12-3,16 (м, 1H), 3,33 (с, 2H), 4,54 (д, 1H, J=12,6 Гц), 4,97 (д, 1H, J=11,8 Гц), 5,83 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,93 (д, 1H, J=3,0 Гц), 6,48 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,90 (д, 1H, J=8,1 Гц), 6,94 (с, 1H), 7,18 (дд, 1H, J=7,8 Гц, J=1,2 Гц), 8,24 (с, 2H), 8,79 (д, 1H, J=8,4 Гц); m/z: 566 [M+H]+ (расч. масса: 565).

Пример 3: Анализ трансактивации RORE люциферазы/RORγt

Хорошо известно, что RORγ связывается с энхансерным элементом консервативной некодирующей последовательности (CNS) в промоторе IL-17. Таким образом, в этом анализе использовали конструкцию с репортерным геном люциферазы, которая содержит

фрагмент промотора IL-17 человека с ROR γ -специфическим энхансерным элементом CNS и плазмиду с оверэкспрессией ROR γ t, для не прямой оценки воздействия соединений на активность ROR γ . Ингибирование активности ROR γ тестируемыми соединениями приводит к снижению люциферазной активности в клетках COS-7, трансфицированных репортерной конструкцией.

Культура линии клеток COS-7

Линию клеток COS-7 почки обезьяны поддерживали в стандартной культуральной среде, модифицированной по Дульбекко минимальной среде Игла (EEM), с добавкой 10% эмбриональной сыворотки теленка, 1% пирувата натрия, 1% незаменимых аминокислот и 1% антибиотиков при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ и 95% воздуха. Культуральную среду меняли каждые 2 дня.

Описание конструкции

4,3 тпн промотор IL-17 человека, содержащий ROR γ -специфический энхансерный элемент CNS, амплифицировали с помощью ПЦР из человеческой геномной ДНК и клонировали в репортерную плазмиду pGL3-TKLuc2Cp. Для оверэкспрессии ROR γ t, полноразмерную кДНК человеческого ROR γ t (идентичного опубликованной последовательности NM 001001523) клонировали без рестрикции в pcdna3.1DV5-His-topo с получением плазмиды для оверэкспрессии ROR γ t "ROR γ t_FL_h_pcdNA3.1DV5-His-TOPO_1".

Трансфекция клеток COS-7

Плазмиду с репортерным геном люциферазы и плазмиду для оверэкспрессии ROR γ t трансфицировали в линию клеток COS-7 с использованием 4 мкл JetPEI™/мкг ДНК. Коротко, 150 нг ДНК (соотношение 1/2 между RORE-Tk Luc2Cp и кДНК ROR γ t или пустой вектор для отрицательного контроля) использовали для трансфекции адгерентных клеток COS-7 в колбе для культур клеток объемом 225 см³ в полной среде (см. культивирование линии клеток Cos-7). Клетки инкубировали в течение 24 часов в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ и 95% воздуха.

Затем клетки отделяли (при использовании трипсина) и промывали с помощью центрифугирования при 300 g в течение 10

минут. Осадок клеток ресуспендировали в DMEM без сыворотки/фенолового красного и сеяли в 384-луночные планшеты при плотности 10000 клеток/луночка, и затем инкубировали в течение 4 ч при 37°C.

Анализ

Соединения растворяли в 100% ДМСО с получением 10 мМ стоковых растворов. Для каждого соединения тестируемые концентрации разбавляли в DMEM без сыворотки/фенолового красного с использованием Genesis Freedom 200TM (TECAN) и добавляли в клетки с получением конечной концентрации ДМСО 0,3% (в конечном объеме 40 мкл на луночку). T091317 использовали в качестве контрольного соединения. Клетки инкубировали в присутствии соединений в течение дополнительных 20 ч при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ и 95% воздуха.

Затем активность люциферазы измеряли при использовании 40 мкл/луночка системы анализа steady-Glo Luciferase assay system (Промега, Мадисон, Висконсин) и после инкубирования при комнатной температуре в течение 30 мин. Люминесценцию оценивали при использовании анализатора Ultra384 (TECAN). Данные собирали и анализировали при использовании программы GraphPad Prism (программа GraphPad V5.02, San Diego California USA). Значения IC₅₀ в мкМ и E_{max} в % приведены для каждого соединения.

Результаты:

Действие референсного соединения на активность ROR γ t: в этом анализе референсное соединение T091317 показало ингибирование активности ROR γ t с IC₅₀ 0,2 мкМ и E_{max} 83,7%.

Несколько соединений, относящихся к формуле (I), ингибируют высокую транскрипционную активность ROR γ на разных уровнях. Эти соединения показали IC₅₀ между 1 и 10 мкМ, в частности, Соед-я 6, 7 и 9. Соед-я 1-5, 8, 10 и 13-16 показали IC₅₀ между 0,1 и 1 мкМ. Лучшие соединения (такие как Соед. 11, 12 и 17) демонстрировали IC₅₀ меньше 0,1 мкМ.

Кроме того, основная часть соединений из этого химического ряда не демонстрировала цитотоксического эффекта при 30 мкМ, как оценивали на основе сигнала репортера, полученного от клеток,

трансфицированных пустым вектором, который использовали в качестве отрицательного контроля в данном эксперименте.

Пример 4: FRET

Общие замечания

Анализ FRET с временным разрешением (TR-FRET) коактиватора ROR γ t использовали для идентификации соединений модуляторов ROR γ с лиганд-зависимым вытеснением коактиватора. В анализе используется d2-меченное антитело против GST, синтетический пептид с N-концевым биотинилированием, который получен из белка-коактиватора ядерного рецептора RIP140, и лиганд-связывающий домен ROR γ t (ROR γ t-LBD), который помечен глутатион-S-трансферазой (GST). Влияние соединений на взаимодействие ROR γ -пептид зависит от переноса энергии, зависящего от связывания, от донорного к акцепторному флуорофору, присоединенному к представляющему интерес партнеру по связыванию. Поскольку ROR γ является конститутивно активным, меченый конъюгатом стрептавидина-тербий коактиваторный пептид рекрутируется в отсутствие лиганда, а тербий d2 на антителе против GST возбуждается при 340 нм, при этом энергия переносится на тербиевую метку на коактиваторном пептиде и детектируется как эмиссия при 665 нм. Для снижения фона от флуоресценции соединений в методе TR-FRET используются общие флуорофорные метки и детектирование с временным разрешением.

Анализ

Анализы проводили в конечном объеме 20 мкл в 384-луночном планшете в буфере CHAPS (2 мМ CHAPS; 1 мМ DTT, 2 мМ ЭДТА; 0,1% BSA), содержащем 20 нМ рекомбинантно экспрессированного ROR γ -LBD, слитого с GST, 30 нМ пептида с N-концевым биотинилированием, 1 нМ стрептавидин-тербий конъюгата и 20 нМ d2-меченого антитела против GST. Тестируемые соединения разводили при использовании 10 мМ стокового раствора. Диапазон конечных концентраций соединения, используемых в этом тесте, составлял от 0,3 нМ до 30 мкМ (логарифмическая шкала). Содержание ДМСО в образцах поддерживали на уровне 1%. Анализ уравнивали в течение 2 часов в темноте при комнатной температуре в 384-луночных

планшетах (Falcon). Сигнал детектировали с помощью анализатора Ultra384 (TECAN). Результаты визуализировали путем построения графика зависимости испускаемого света при 665 нм и 620 нм. Базальный уровень образования RORγ-пептида наблюдается в отсутствие добавляемого соединения. Соединения, которые способствуют вытеснению коактиватора, вызывают зависимое от концентрации снижение флуоресцентного сигнала с временным разрешением. Данные собирали и анализировали с использованием программы GraphPad Prism (GraphPad Software V5.02, San Diego California USA). IC50 в мкМ и Emax в % приведены для каждого соединения.

Результаты:

Воздействие референсного соединения на активность RORγt: в этом анализе референсное соединение T091317 показало ингибирование активности RORγt с IC50 0,097 мкМ и Emax 37%

Несколько соединений, относящихся к формуле (I), ингибируют лиганд-зависимое связывание коактиватора и RORγt.

Соед-я 3, 6-8 и 16 показали IC50 в пределах от 0,1 мкМ до 1 мкМ.

Лучшие соединения (такие как Соед-я 1-2, 4-5, 9-15 и 17) показали IC50 меньше 0,1 мкМ.

Пример 5: Секреция IL-17 из мышинной лимфомы EL4

Линию клеток мышинной лимфомы EL-4 с оверэкспрессией RORγt человека использовали в этом функциональном анализе для оценки способности соединения ингибировать секрецию цитокинов IL-17.

Трансфекция клеток EL-4

Клетки EL-4 поддерживали в стандартной культуральной среде RPMI с добавкой 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 1% пирувата натрия, 1% незаменимых аминокислот и 1% антибиотиков при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO2 и 95% воздуха. Культуральную среду меняли каждые 2 дня. Клетки EL4 трансфицировали плазмидой, кодирующей hRORγt (последовательность, идентичная опубликованной последовательности NM 001001523). Трансфекцию клеток EL4 проводили при использовании электропоратора Амаха (Амаха Biosystems, Germany) согласно

методикам производителя для клеток EL4 (Amaha Cell Line Nucleofector Kit L, Amaha Biosystems). Коротко, 1 мкг ДНК/1 миллион клеток использовали для трансфекции клеток EL-4. Суспензию клеток/ДНК переносили в сертифицированную кювету и проводили электропорацию плазмидой RORγt при использовании подходящей программы Nucleofector®.

Анализ секреции IL-17

Клетки сеяли в 96-луночные планшеты при плотности 150000 клеток/лунка, после чего обрабатывали соединениями настоящего изобретения при указанных концентрациях и инкубировали в течение 24 часов при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ и 95% воздуха. Клетки EL-4 предварительно обрабатывали тестируемыми соединениями (модуляторами RORγ) и стимулировали с PMA (10 нг/мл) и иономицином (в конечной концентрации 1 мкМ) в присутствии концентраций тестируемых соединений в течение еще 24 ч при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ и 95% воздуха. Затем собирали супернатанты (после центрифугирования при 300 г в течение 10 минут) для определения концентраций IL-17 с помощью HTRF (CisBio, France) или ИФА (R&D Systems Europe) согласно методикам производителей.

Результаты:

Многие из перечисленных выше соединений оценивали на ингибирование секреции IL-17 Т-клетками EL4, трансфицированными RORγt человека. Данные из этого анализа коррелируют с активностью, наблюдаемой в анализе RORE Tk luc/RORγt.

Все протестированные соединения показали IC₅₀ меньше 1 мкМ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

Armarego WLF, Chai CLL (2009) Purification of Laboratory Chemicals (Sixth Edition): ELSEVIER.

Bauer M (2004) Polymorphisme et stabilité, Paris, FRANCE: Editions de santé.

Crispín JC, Oukka M, Bayliss G, Cohen RA, Van Beek CA, Stillman IE, Kyttaris VC, Juang Y-T, Tsokos GC (2008) Expanded Double Negative T Cells in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Produce IL-17 and Infiltrate the Kidneys. The

Journal of Immunology 181: 8761-8766

Dang Eric V, Barbi J, Yang H-Y, Jinasena D, Yu H, Zheng Y, Bordman Z, Fu J, Kim Y, Yen H-R, Luo W, Zeller K, Shimoda L, Topalian Suzanne L, Semenza Gregg L, Dang Chi V, Pardoll Drew M, Pan F (2011) Control of TH17/Treg Balance by Hypoxia-Inducible Factor 1. Cell 146: 772-784

Eberl G, Marmon S, Sunshine MJ, Rennert PD, Choi Y, Littman DR (2004) An essential function for the nuclear receptor ROR γ (t) in the generation of fetal lymphoid tissue inducer cells. Nat Immunol 5: 64-73

Erdemir D, Lee AY, Myerson AS (2007) Polymorph selection: the role of nucleation, crystal growth and molecular modeling. Curr Opin Drug Discov Devel 10: 746-755

Furuzawa-Carballeda J, Vargas-Rojas MI, Cabral AR (2007) Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. Autoimmunity Reviews 6: 169-175

Gennaro A (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy - 20th edition: Baltimore, Md. ; Lippincott Williams & Wilkins.

He Y-W, Deftos ML, Ojala EW, Bevan MJ (1998) ROR γ t, a Novel Isoform of an Orphan Receptor, Negatively Regulates Fas Ligand Expression and IL-2 Production in T Cells. Immunity 9: 797-806

Hirose T, Smith RJ, Jetten AM (1994) ROR- γ : The Third Member of ROR/RZR Orphan Receptor Subfamily That Is Highly Expressed in Skeletal Muscle. Biochemical and Biophysical Research Communications 205: 1976-1983

Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK (2009) IL-17 and Th17 Cells. Annual Review of Immunology 27: 485-517

Kumar L, Amin A, Bansal AK (2007) An overview of automated systems relevant in pharmaceutical salt screening. Drug Discov Today 12: 1046-1053

Lipp M, Muller G (2004) Lymphoid organogenesis: getting the green light from ROR γ (t). Nat Immunol 5: 12-14

Liu S-J, Tsai J-P, Shen C-R, Sher Y-P, Hsieh C-L, Yeh Y-C, Chou A-H, Chang S-R, Hsiao K-N, Yu F-W, Chen H-W (2007) Induction of a distinct CD8 Tnc17 subset by transforming growth

factor- β and interleukin-6. *Journal of Leukocyte Biology* 82: 354-360

Lubberts E, Koenders MI, Oppers-Walgreen B, van den Bersselaar L, Coenen-de Roo CJJ, Joosten LAB, van den Berg WB (2004) Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of collagen-induced arthritis reduces joint inflammation, cartilage destruction, and bone erosion. *Arthritis & Rheumatism* 50: 650-659

Mahato R, Narang A (2011) *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery, Second Edition*: CRC Press.

Morissette SL, Almarsson O, Peterson ML, Remenar JF, Read MJ, Lemmo AV, Ellis S, Cima MJ, Gardner CR (2004) High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids. *Adv Drug Deliv Rev* 56: 275-300

Murdoch JR, Lloyd CM (2010) Resolution of Allergic Airway Inflammation and Airway Hyperreactivity Is Mediated by IL-17-producing $\gamma\delta$ T Cells. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 182: 464-476

Mutlib AE (2008) Application of stable isotope-labeled compounds in metabolism and in metabolism-mediated toxicity studies. *Chem Res Toxicol* 21: 1672-1689

Ortiz MA, Piedrafita FJ, Pfahl M, Maki R (1995) TOR: a new orphan receptor expressed in the thymus that can modulate retinoid and thyroid hormone signals. *Molecular Endocrinology* 9: 1679-1691

Rachitskaya AV, Hansen AM, Horai R, Li Z, Villasmil R, Luger D, Nussenblatt RB, Caspi RR (2008) Cutting Edge: NKT Cells Constitutively Express IL-23 Receptor and ROR γ t and Rapidly Produce IL-17 upon Receptor Ligation in an IL-6-Independent Fashion. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* 180: 5167-5171

Reddy IK, Mehvar R (2004) *Chirality in Drug Design and Development*: CRC Press.

Rowe R, Sheskey P, Weller P, Rowe R, Sheskey P, Weller P (2003) *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th Edition*.

Skepner J, Ramesh R, Trocha M, Schmidt D, Baloglu E, Lobera M, Carlson T, Hill J, Orband-Miller LA, Barnes A, Boudjelal M, Sundrud M, Ghosh S, Yang J (2014) Pharmacologic inhibition of ROR γ regulates Th17 signature gene expression and suppresses cutaneous inflammation in vivo. *J Immunol* 192: 2564-2575

Solt LA, Kumar N, Nuhant P, Wang Y, Lauer JL, Liu J, Istrate MA, Kamenecka TM, Roush WR, Vidovic D, Schurer SC, Xu J, Wagoner G, Drew PD, Griffin PR, Burris TP (2011) Suppression of TH17 differentiation and autoimmunity by a synthetic ROR ligand. *Nature* 472: 491-494

Stahl P, Wermuth C (2002) *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*: Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich, Switzerland, and Wiley-VCH, Weinheim, Germany.

Stockinger B, Veldhoen M, Martin B (2007) Th17 T cells: Linking innate and adaptive immunity. *Seminars in Immunology* 19: 353-361

Tuskey A, Behm BW (2014) Profile of ustekinumab and its potential in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 7: 173-179

Wuts PGM, Greene TW (2007) *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition*: John Wiley & Sons.

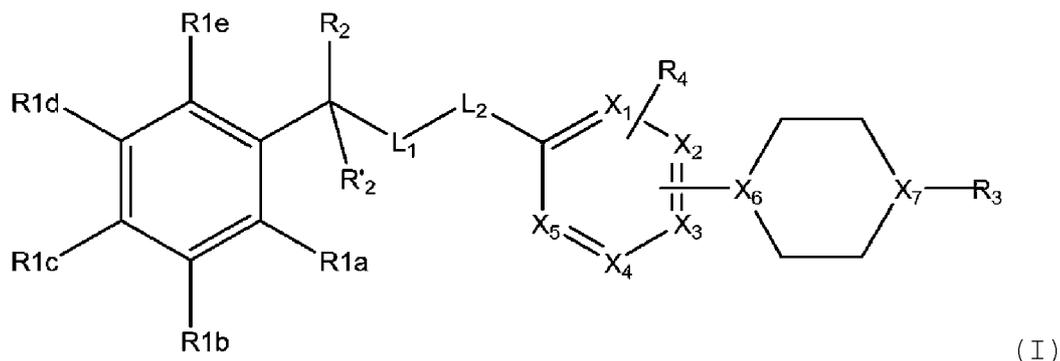
Yamashita T, Iwakura T, Matsui K, Kawaguchi H, Obana M, Hayama A, Maeda M, Izumi Y, Komuro I, Ohsugi Y, Fujimoto M, Naka T, Kishimoto T, Nakayama H, Fujio Y (2011) IL-6-mediated Th17 differentiation through ROR γ t is essential for the initiation of experimental autoimmune myocarditis, Vol. 91.

Yang XO, Pappu B, Nurieva R, Akimzhanov A, Kang HS, Chung Y, Ma L, Shah B, Panopoulos AD, Schluns K, Watowich SS, Tian Q, Jetten AM, Dong C (2008) TH17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR α and ROR γ . *Immunity* 28: 29-39

Yin SX, Grosso JA (2008) Selecting and controlling API crystal form for pharmaceutical development-strategies and processes. *Curr Opin Drug Discov Devel* 11: 771-777.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



в котором

R1a является атомом водорода, атомом галогена, нитрильной группой, нитрогруппой (NO₂), (C1-C6) алкильной группой, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, аминогруппой, (C1-C6) алкиламиногруппой, (C1-C6) диалкиламиногруппой или гетероциклической группой;

R1b является атомом водорода, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкильной группой или гетероциклической группой;

R1c является атомом водорода, атомом галогена, (C1-C6) алкильной группой, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, гетероциклической группой, цианогруппой, амидогруппой или гидроксильной группой;

R1d и R1e независимо являются атомом водорода, атомом галогена, (C1-C6) алкилоксигруппой или (C1-C6) алкильной группой;

где по меньшей мере один R1a, R1b, R1c, R1d и R1e не является атомом водорода;

R2 является (C1-C6) алкильной группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой, (C2-C6) алкенильной группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой, (C2-C6) алкинильной группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой, (C3-C14) циклоалкильной группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой, (C6-C14) арильной группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой, или гетероциклической группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой;

R'2 является атомом водорода, (C1-C6) алкильной группой,

(C2-C6) алкенильной группой, (C2-C6) алкинильной группой, (C3-C14) циклоалкильной группой, (C6-C14) арильной группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой, или гетероциклической группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой;

или R² и R'² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать циклоалкильную группу или гетероциклоалкильную группу;

L1 является NR⁷-CO-CH₂, NR⁷-CO-, NR⁷-CO-C(CH₃)₂, CO-NH-CH₂, CO-NH или CO-NH-C(CH₃)₂ группой;

R⁷ является атомом водорода или (C1-C6) алкильной группой;

L2 представляет собой связь, (C1-C6) алкильную группу, (C3-C14) циклоалкильную группу или CR⁸R'⁸ группу;

при условии, что, когда L1 является NR³-CO- или CO-NH группой, L2 представляет собой (C1-C6) алкильную группу, (C3-C14) циклоалкильную группу или CR⁸R'⁸ группу;

R⁸ и R'⁸ независимо являются атомом водорода или (C1-C6) алкильной группой;

R⁸ и R'⁸ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут необязательно образовывать циклоалкильную группу;

X₁, X₂, X₃, X₄ и X₅ независимо являются СН группой, C-R₄ группой, C-X₆ группой или атомом азота;

где по меньшей мере один X₁, X₂, X₃, X₄ и X₅ является атомом азота;

X₆ и X₇ независимо являются СН группой или атомом азота;

R³ является атомом водорода, карбонил (C1-C6) алкильной группой, SO₂R' группой, COOR' группой, амидогруппой, (C1-C6) алкиламидагруппой или (C1-C6) диалкиламидагруппой;

R' является (C1-C6) алкильной группой; и

R₄ является атомом водорода, (C1-C6) алкильной группой или атомом галогена.

2. Соединение по п.1, где:

R_{1a} является атомом водорода, атомом галогена, нитрильной группой, нитрогруппой (NO₂), (C1-C6) алкильной группой, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, аминогруппой, (C1-

С6) алкиламиногруппой, (С1-С6) диалкиламиногруппой, пиперидинильной группой, пирролидинильной группой или азепанильной группой, где указанная пиперидинильная, пирролидинильная или азепанильная группа может быть необязательно замещена по меньшей мере одной (С1-С6) алкильной группой;

R1b является атомом водорода;

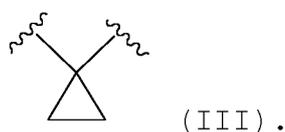
R1c является (С1-С6) алкильной группой; и

R2 является (С1-С6) алкильной группой, (С3-С14) циклоалкильной группой, (С6-С14) арильной группой или гетероарильной группой, и R'2 является атомом водорода.

3. Соединение по п.1 или 2, где X6 является атомом азота, а X7 является СН группой.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где L1 является NR7-CO-CH2, NR7-CO-C(CH3)2, CO-NH-CH2, или CO-NH-C(CH3)2 группой, а L2 является связью.

5. Соединение по любому из пп.1-3, где L1 является NR7-CO- или -CO-NH- группой, а L2 является циклопропильной группой формулы (III):



6. Соединение по любому из пп.1-5, где R1b является атомом водорода.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где R1d и R1e являются атомами водорода.

8. Соединение по любому из пп.1 или 7, где:

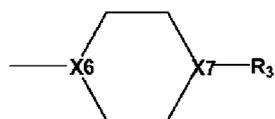
R1a является гетероциклической группой,

R1c является (С1-С6) алкильной группой,

R2 является гетероциклической группой,

L1 представляет собой NH-CO-CH2 группу,

L2 является связью,



цикл находится в пара или мета-положении группы L,

X6 является атомом азота, и X7 является СН группой,
R3 представляет собой атом водорода, карбонил (C1-C6)
алкильная группа, SO₂R' группа или COOR' группа.

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что оно выбрано из следующего:

2- [6- (4-метансульфонилпиперазин-1-ил) пиридин-3-ил] -N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

2- [6- (4-метансульфонилпиперидин-1-ил) пиридин-3-ил] -N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

трет-бутил-4- { 5- [([4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил) карбамоил) метил] пиридин-2-ил } пиперазин-1-карбоксилат;

2- [2- (4-метансульфонилпиперазин-1-ил) пиридин-5-ил] -N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

2- [2- (4-метансульфонилпиперидин-1-ил) пиридин-5-ил] -N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

2- [2- (4-ацетилпиперидин-1-ил) пиридин-5-ил] -N- [(2, 4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] ацетамид;

метил-1- { 5- [([4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил) карбамоил) метил] пиридин-2-ил } пиперидин-4-карбоксилат;

2- [2- (4-ацетилпиперидин-1-ил) пиридин-5-ил] -N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

1- { 5- [([4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил) карбамоил) метил] пиридин-2-ил } пиперидин-4-карбоновая кислота;

N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} -2- [6- (пиперазин-1-ил) пиридин-3-ил] ацетамид;

1- [2- (4-ацетилпиперазин-1-ил) пиридин-5-ил] -N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} циклопропан-1-карбоксамид и

2- [6- (4-ацетилпиперазин-1-ил) пиридин-2-ил] -N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид.

2- [2- (4-ацетилпиперазин-1-ил) пиридин-5-ил] -N- { [4-метил-2- (пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

2- [5- (4-ацетилпиперазин-1-ил) пиридин-3-ил] -N- { [4-метил-2-

(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

2-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил) пиримидин-4-ил]-N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-{6-[4-(трифторацетил) пиперазин-1-ил] пиридин-2-ил} ацетамид; и

2-[2-(3-метансульфонилпиперидин-1-ил) пиримидин-5-ил]-N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид.

10. Комбинированный продукт, включающий:

i) соединение формулы (I), как определено в любом из пп.1-9, или его фармацевтически приемлемую соль; и

ii) другое терапевтически активное средство, такое как активатор PPAR.

11. Комбинированный продукт по п.10, где компонентом ii) является элафибранор или селаделпар, сароглитазар, ланифибранор, пиоглитазон или их фармацевтически приемлемая соль.

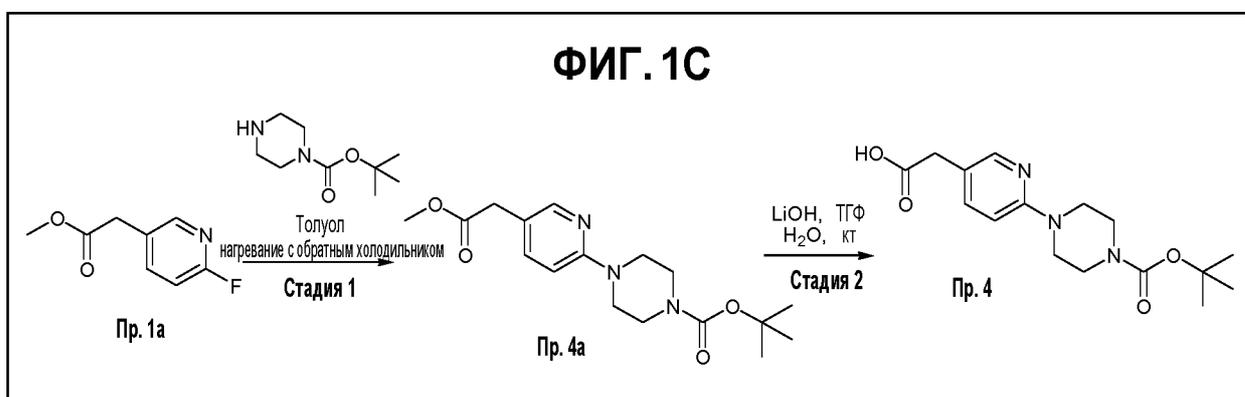
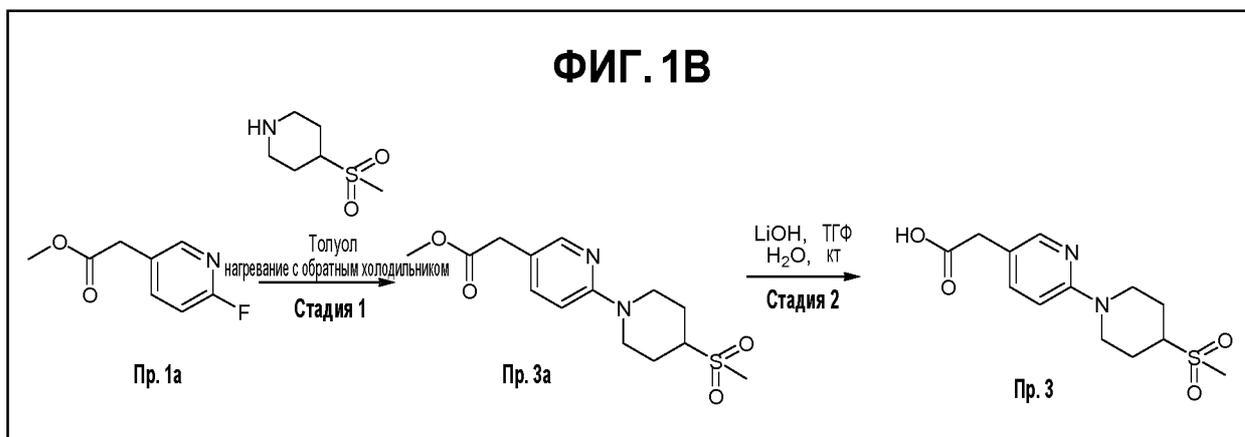
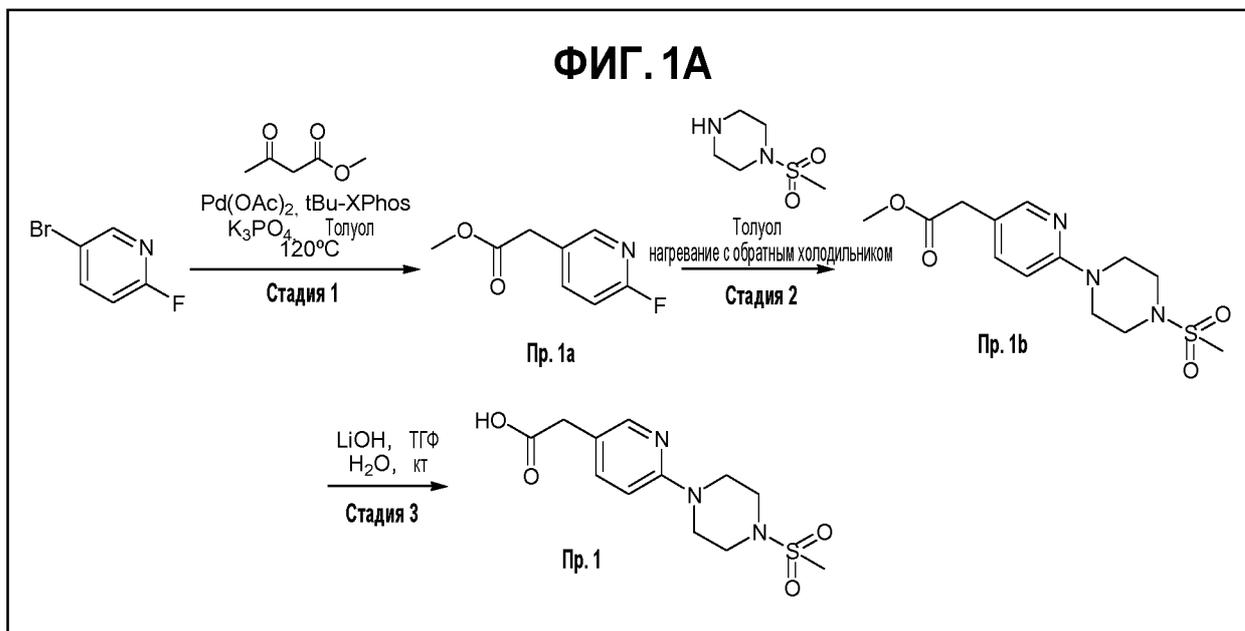
12. Комбинированный продукт по п.10 или 11, где комбинированный продукт является композицией, включающей компоненты i) и ii) и фармацевтически приемлемый носитель.

13. Комбинированный продукт по п.10 или 11, где комбинированный продукт является набором компонентов, включающим компоненты i) и ii), для последовательного, отдельного или одновременного применения.

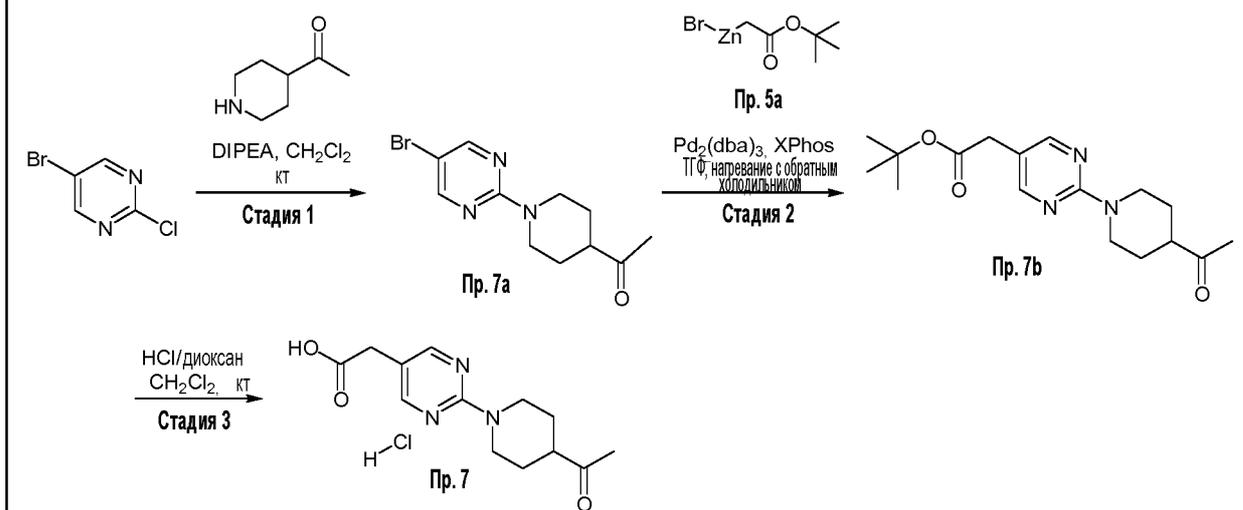
14. Комбинированный продукт по любому из пп.10-13, где компоненты i) и ii) изготовлены в форме суспензии для инъекций, геля, масла, пилюли, таблетки, суппозитория, порошка, капсулы, аэрозоля, мази, крема, трансдермального пластыря или посредством галеновых форм, для пролонгированного и/или замедленного высвобождения.

15. Соединение по любому из пп.1-10 для применения в качестве лекарственного средства.

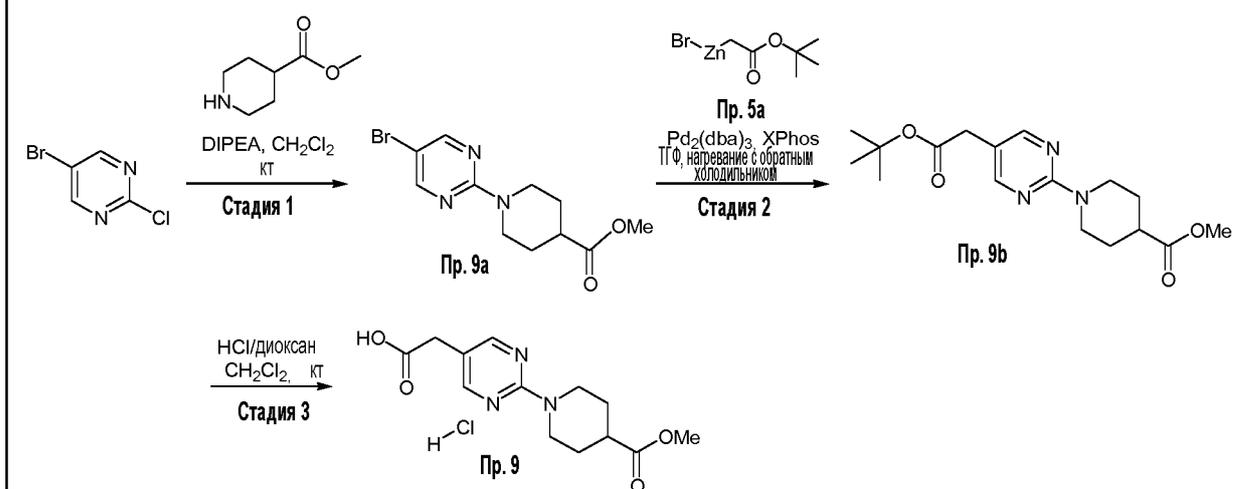
16. Соединение по любому из пп.1-9 или комбинированный продукт по любому из пп.10-13 для применения в способе лечения аутоиммунного заболевания, аутоиммунно-ассоциированного заболевания, воспалительного заболевания, нарушения обмена веществ, фиброзного заболевания и холестатического заболевания.



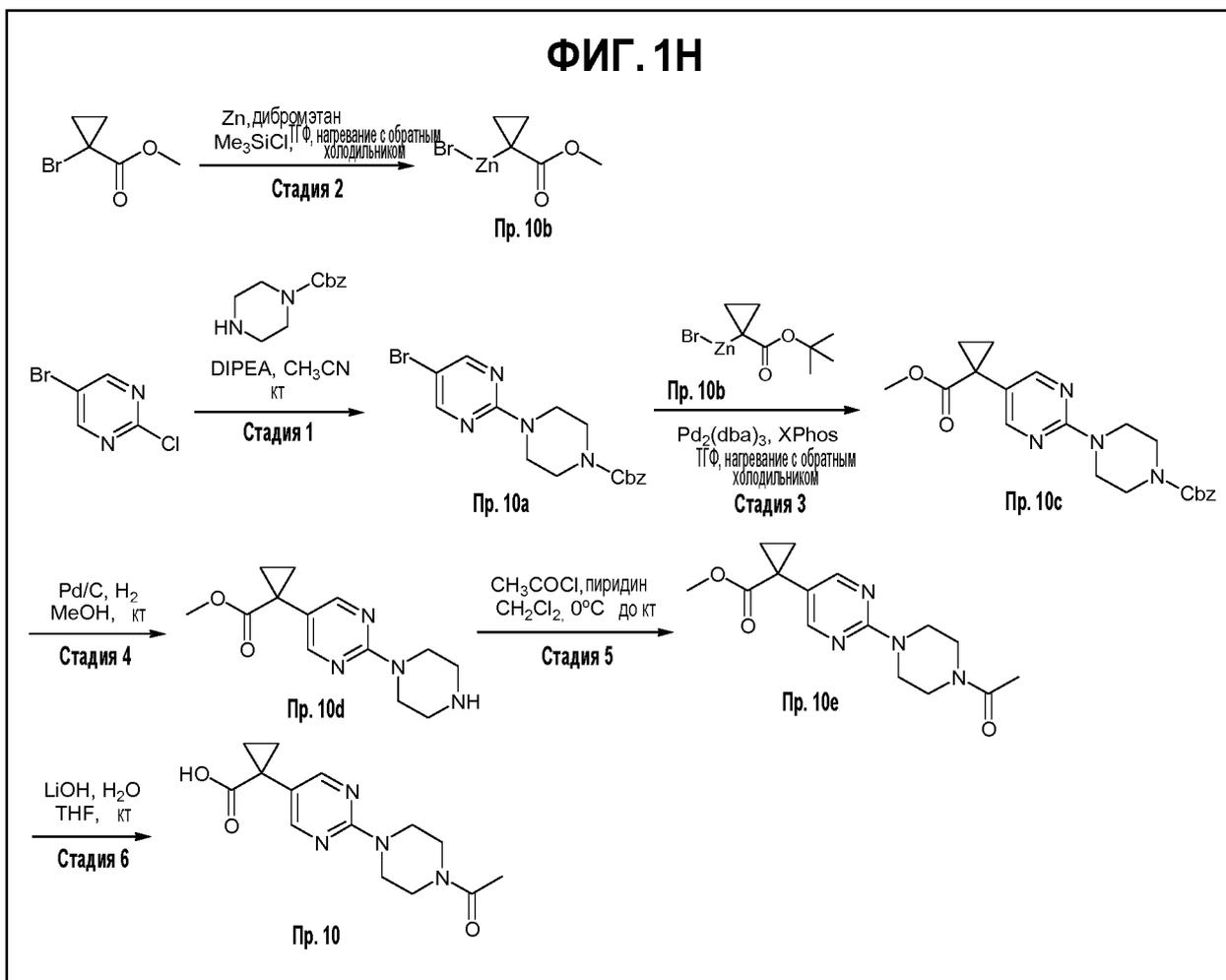
ФИГ. 1F



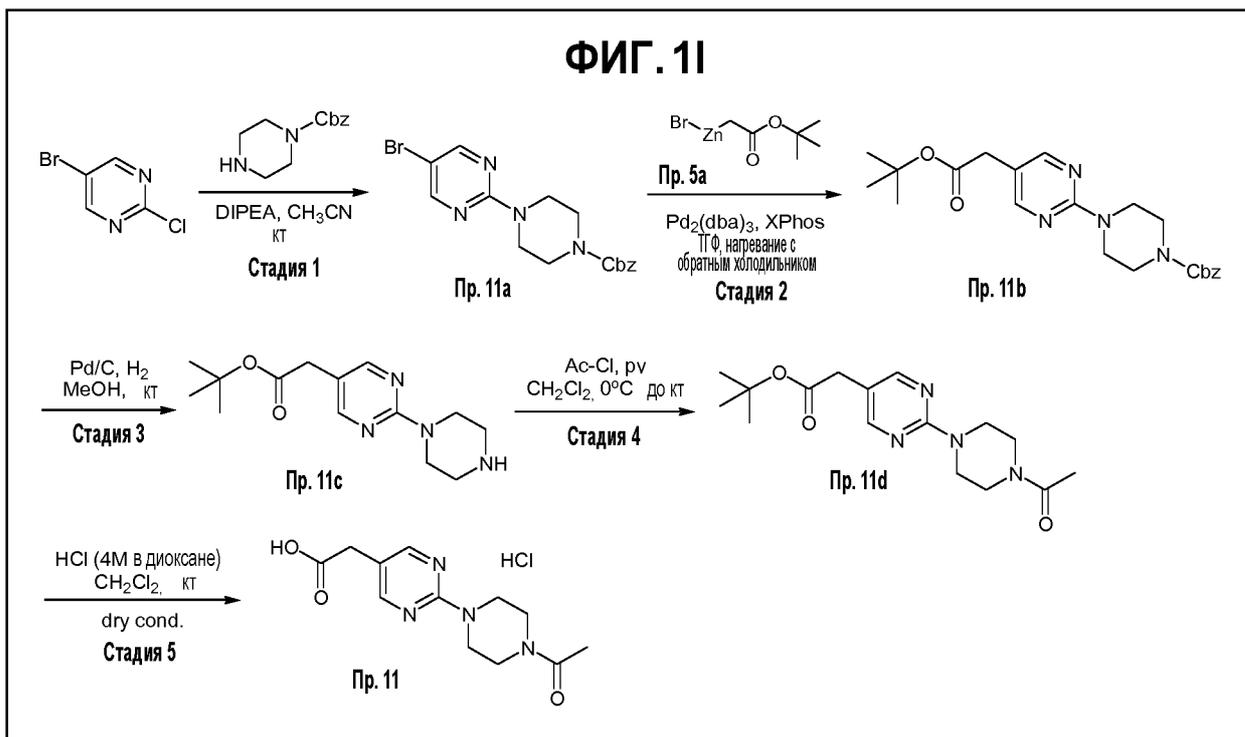
ФИГ. 1G



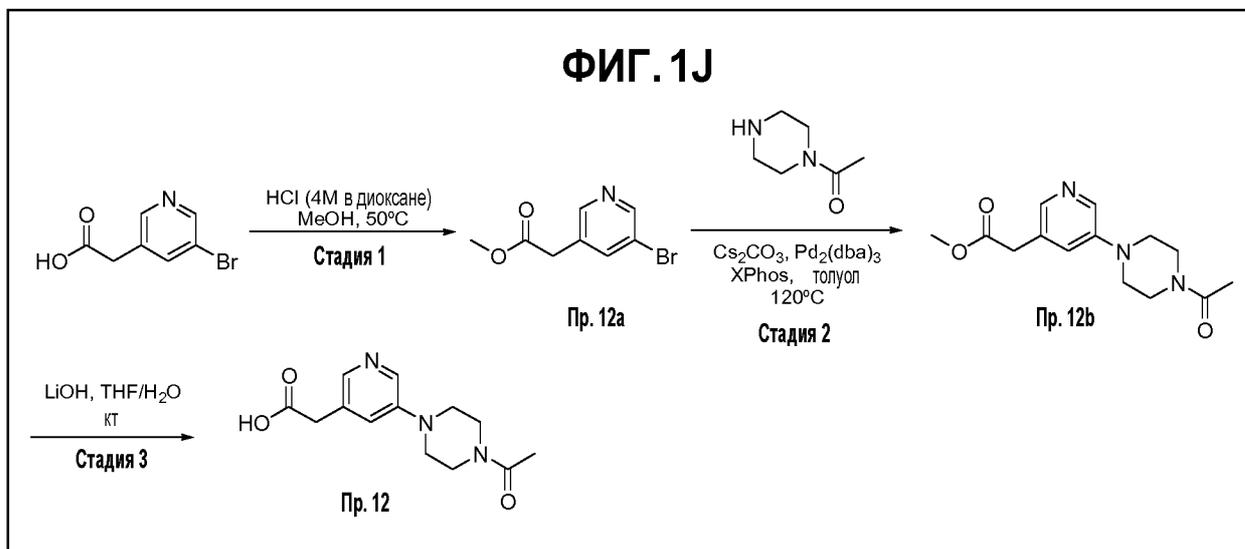
ФИГ. 1Н



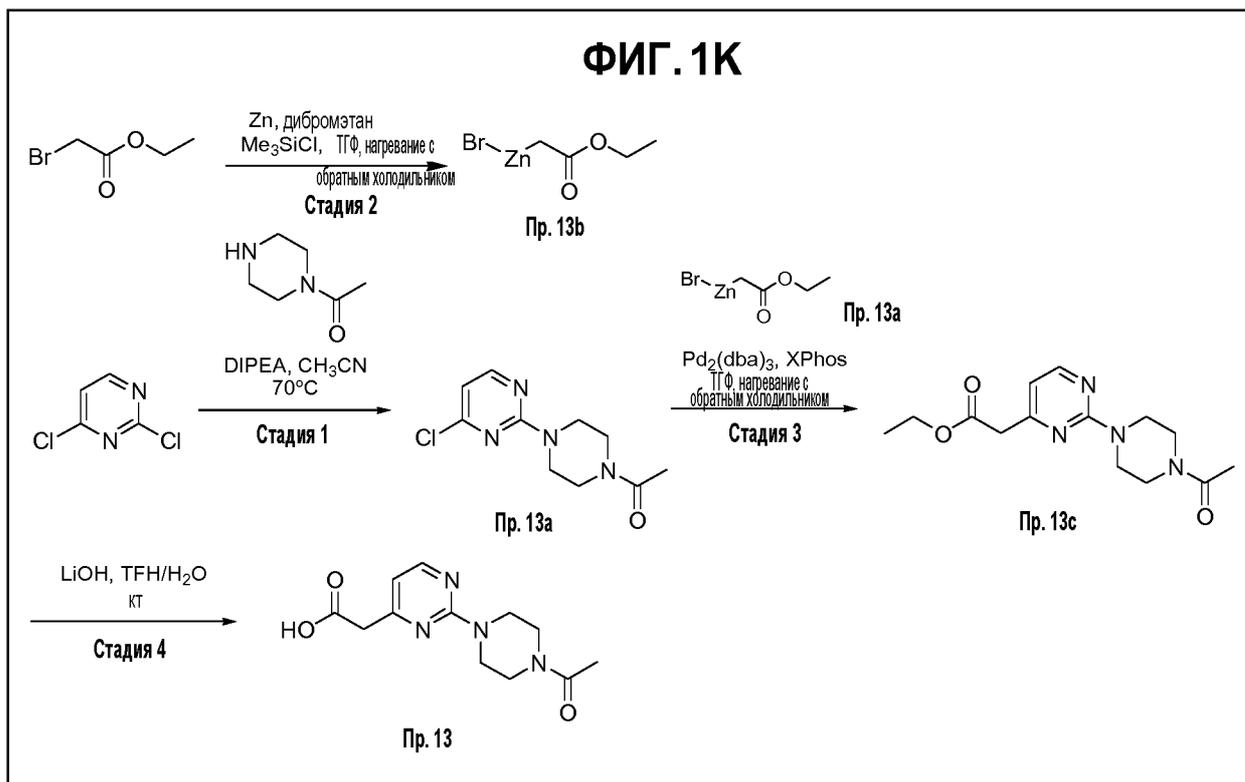
ФИГ. 1I



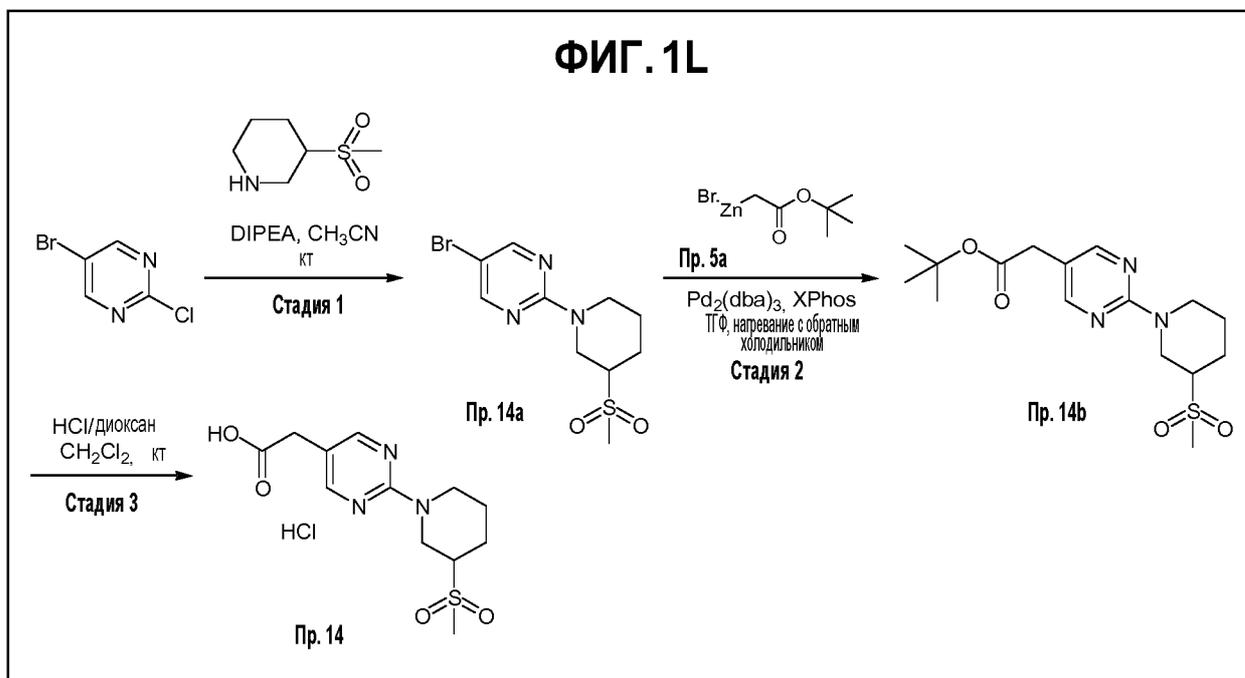
ФИГ. 1J



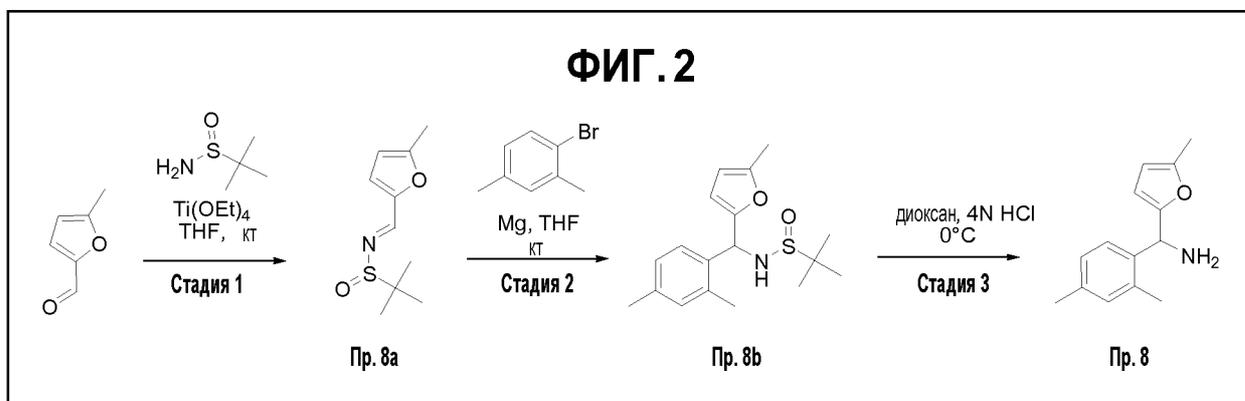
ФИГ. 1K



ФИГ. 1L



ФИГ. 2



ФИГ. 3

