

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034914**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.04.06

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
201891091

(22) Дата подачи заявки
2016.11.02

(54) **СОЕДИНЕНИЯ ИНГИБИТОРА JAK-КИНАЗЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ**

(31) **62/250,113**

(56) **WO-A1-2013014567**

(32) **2015.11.03**

(33) **US**

(43) **2018.12.28**

(86) **PCT/US2016/059999**

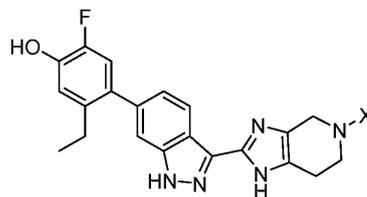
(87) **WO 2017/079205 2017.05.11**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ТЕРЕВАНС БАЙОФАРМА Ар энд Ди
АйПи, ЭлЭлСи (US)**

(72) Изобретатель:
**Фазери Пол Р., Джекобсен Джон Р.,
Босолей Анн-Мари, Брандт Гари
И.Л., Флери Мелисса, Дзян Лань,
Смит Камерон, Салливан Стивен
Д.Е., Ван Орден Лори Джин, Кольсон
Пьер-Жан, Фэсс Джин Тимоти, Рапта
Мирослав, Бенджамин Ноа, Дэброс
Марта, Таллади Венкат Р. (US)**

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

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I)

где переменные имеют значения, определенные в формуле изобретения, или их фармацевтически приемлемым солям, которые являются полезными в качестве ингибиторов JAK-киназы. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям для лечения воспалительного или фиброзного респираторного заболевания, содержащим такие соединения, к применению таких соединений для лечения воспалительного или фиброзного респираторного заболевания у млекопитающего, а также к способам получения соединений и промежуточным соединениям, пригодным для получения таких соединений.

034914 B1

034914 B1

Уровень техники изобретения

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к диаминосоединениям, полезным в качестве ингибиторов JAK-киназы. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, к способам использования таких соединений для лечения респираторных заболеваний, а также к способам и промежуточным соединениям, пригодным для получения таких соединений.

Существующий уровень техники

Астма представляет собой хроническое заболевание дыхательных путей, для которого нет профилактики или лечения. Заболевание характеризуется воспалением, фиброзом, гиперчувствительностью и ремоделированием дыхательных путей, все из которых способствуют ограничению воздушного потока. По оценкам, 300 млн человек во всем мире страдают от астмы, и по оценкам, к 2025 г число людей с астмой вырастет более чем на 100 млн человек. В Соединенных Штатах астмой страдает от 6 до 8% населения, что делает ее одним из самых распространенных хронических заболеваний в стране. Хотя большинство пациентов могут контролировать симптомы астмы с использованием ингаляционных кортикостероидов, которые могут сочетаться с модификатором лейкотриена и/или β -агонистом длительного действия, остается подгруппа пациентов с тяжелой астмой, чье заболевание не контролируется традиционными методами лечения. Тяжелая персистирующая астма определяется как заболевание, которое остается неконтролируемым при высоких дозах ингаляционных кортикостероидов. В то время как тяжелые астматики, по оценкам, составляют приблизительно 5% всех страдающих астмой, они имеют высокий риск заболеваемости и смертности и несут ответственность за непропорциональную долю использования ресурсов здравоохранения среди астматиков. Существует потребность в новых методах лечения этих пациентов.

Цитокины являются межклеточными сигнальными молекулами, которые включают хемокины, интерфероны, интерлейкины, лимфокины и фактор некроза опухолей. Цитокины имеют решающее значение для нормального роста клеток и иммунорегуляции, но также способствуют иммуно-опосредованным заболеваниям и способствуют росту злокачественных клеток. Повышенные уровни многих цитокинов были вовлечены в патологию обострения астмы. Например, было показано, что терапия на основе антител, нацеленная на интерлейкины (IL)-5 и -13, дает клинический эффект в подгруппах пациентов с тяжелой формой астмы. Среди цитокинов, участвующих в обострении астмы, многие действуют через сигнальные пути, зависящие от семейства Janus тирозинкиназ (JAK), которые передают сигнал посредством сигнального трансдуктора и активатора транскрипции (STAT) семейства факторов транскрипции. Цитокины, участвующие в обострении астмы, которые передают сигнал через канал JAK-STAT, включают IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-11, IL-13, IL-23, IL-31, IL-27, тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP), интерферон- γ (IFN γ) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) (GM-CSF).

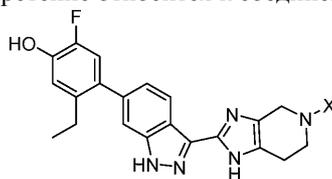
Семейство JAK состоит из четырех членов: JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназы 2 (TYK2). Связывание цитокина с JAK-зависимым цитокиновым рецептором индуцирует димеризацию рецептора, что приводит к фосфорилированию остатков тирозина на киназе JAK, что приводит к активации JAK. Фосфорилированные JAK, в свою очередь, связывают и фосфорилируют различные STAT-белки, которые димеризуют, интернализируют в ядре клетки и непосредственно модулируют транскрипцию гена, что приводит, среди других эффектов, к уменьшению эффектов, связанных с воспалительным заболеванием. JAK обычно связываются с цитокиновыми рецепторами в парах, как гомодимеры и гетеродимеры. Специфические цитокины связаны с конкретными JAK спариваниями. Каждый из четырех членов семейства JAK участвует в передаче сигнала по меньшей мере, одного из цитокинов, связанных с обострением астмы. Следовательно, химический ингибитор с пан-активностью против всех членов семейства JAK может модулировать широкий спектр провоспалительных путей, которые способствуют тяжелой астме.

Однако широкое противовоспалительное действие таких ингибиторов может подавлять нормальную функцию иммунных клеток, что потенциально приводит к увеличению риска инфицирования. Доказательство повышенного риска инфицирования наблюдалось с ингибитором JAK тофацитиниб, который вводят перорально для лечения ревматоидного артрита. При астме воспаление локализуется в дыхательных путях. Воспаление дыхательных путей характерно для других респираторных заболеваний в дополнение к астме. Хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), кистозный фиброз (CF), пневмонит, интерстициальные заболевания легких (включая идиопатический легочный фиброз), острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, бронхит, эмфизема и облитерирующий бронхиолит также являются заболеваниями дыхательных путей, в которых патофизиология, как полагают, связана с JAK в передаче сигналов от цитокинов. Местное введение ингибитора JAK в легкие путем ингаляции обеспечивает потенциально возможным терапевтически эффективным путем доставки сильного антицитокинового средства непосредственно в место действия, ограничивая системное воздействие и, следовательно, ограничивая потенциал побочной общей иммуносупрессии. Остается потребность в мощном ингибиторе JAK, подходящем для местного введения в легкие для лечения респираторных заболеваний.

Сущность изобретения

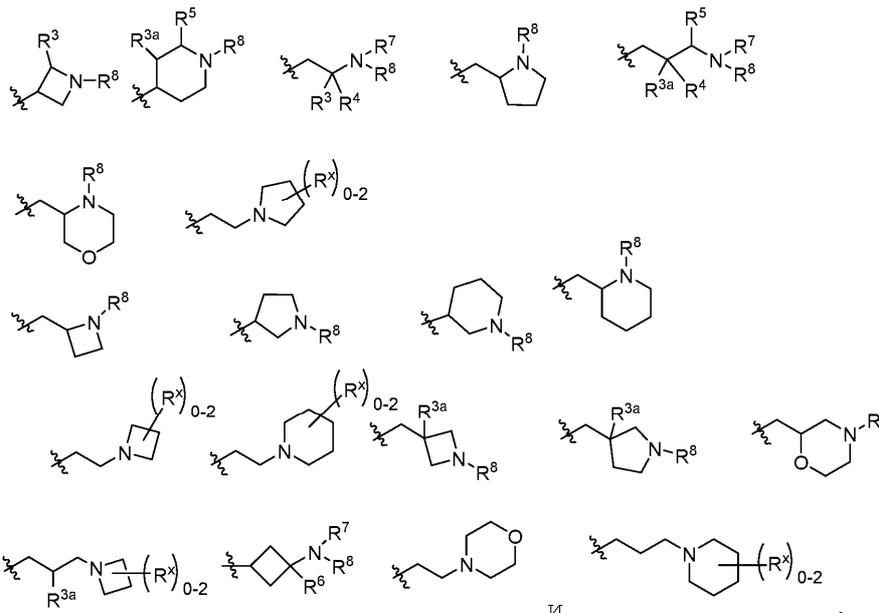
В одном аспекте изобретение относится к новым соединениям, имеющим активность в качестве ингибиторов JAK-киназы.

Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



(I)

где X выбирают из



И

где R^3 представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

R^{3a} выбран из водорода, -OH, -OC₁₋₃алкила, галогена, -C(O)OC₁₋₃алкила и C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил необязательно замещен -OH;

R^4 представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

R^5 выбран из водорода, C_{1-3} алкила, -C(O)OC₁₋₃алкила и фенила;

R^6 представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

R^7 представляет собой водород или C_{1-3} алкил и

R^8 выбран из

(a) водорода,

(b) метила, необязательно замещенного -CN, фенилом или C_{3-6} циклоалкилом;

(c) C_{2-6} алкила, где C_{2-6} алкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из -OH, -OC₁₋₃алкила, -CN, -SC₁₋₃алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, галогена, и, необязательно, дополнительно двумя заместителями на одном углеродном атоме, взятыми вместе с образованием C_{2-3} алкилена;

(d) C_{3-6} циклоалкила, где C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен -OH, -CN, -OC₁₋₃алкилом или C_{1-3} алкилом, где C_{1-3} алкил необязательно замещен -OC₁₋₃алкилом или одним или двумя галогенами,

(e) оксетанила,

(f) тетрагидропиранила,

(g) тетрагидротиофенил 1,1-диоксида и

(h) фенила;

R^x выбран из -OH, -CN, -OC₁₋₃алкила, галогена, фенила и C_{1-3} алкила, который необязательно замещен -OC₁₋₃алкилом или -OH, или два заместителя R^x , взятые вместе, образуют C_{1-5} алкилен или -CH₂OCH₂-,

при условии, что два заместителя R^x на одном и том же атоме углерода не являются оба фтором, и при условии, что когда R^x присоединен к атому углерода, смежному с атомом азота, R^x не является -OH, -OC₁₋₃алкилом или галогеном;

или его фармацевтически приемлемой соли.

Как используется далее в настоящем описании выражение "соединение формулы (I)" означает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; т.е. если не указано иное, данное выражение означает соединение формулы (I) в форме свободного основания или в форме фармацевтически

где R^3 представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

R^{3a} выбран из водорода, $-OH$, $-OC_{1-3}$ алкила, галогена, $-C(O)OC_{1-3}$ алкила и C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил необязательно замещен $-OH$;

R^4 представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

R^5 выбран из водорода, C_{1-3} алкила, $-C(O)OC_{1-3}$ алкила и фенила;

R^6 представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

R^7 представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

R^8 выбран из

(a) водорода,

(b) метила, необязательно замещенного $-CN$, фенилом или C_{3-6} циклоалкилом;

(c) C_{2-6} алкила, где C_{2-6} алкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из $-OH$, $-OC_{1-3}$ алкила, $-CN$, $-SC_{1-3}$ алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, галогена, и, необязательно, дополнительно двумя заместителями на одном углеродном атоме, взятыми вместе с образованием C_{2-3} алкилена;

(d) C_{3-6} циклоалкила, где C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен $-OH$, $-CN$, $-OC_{1-3}$ алкилом или C_{1-3} алкилом, где C_{1-3} алкил необязательно замещен $-OC_{1-3}$ алкилом или одним или двумя галогенами,

(e) оксетанила,

(f) тетрагидропиранила,

(g) тетрагидротиофенил 1,1-диоксида и

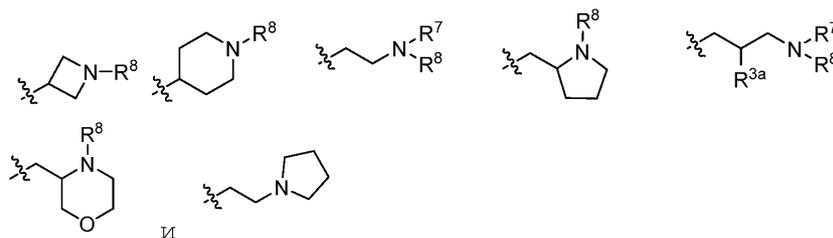
(h) фенила;

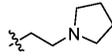
R^x выбран из $-OH$, $-CN$, $-OC_{1-3}$ алкила, галогена, фенила и C_{1-3} алкила, который необязательно замещен $-OC_{1-3}$ алкилом или $-OH$, или два заместителя R^x , взятые вместе, образуют C_{1-5} алкилен или $-CH_2OCH_2-$,

при условии, что два заместителя R^x на одном и том же атоме углерода не являются оба фтором, и

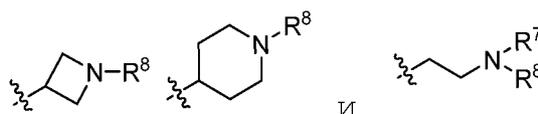
при условии, что, когда R^x присоединен к атому углерода, смежному с атомом азота, R^x не является $-OH$, $-OC_{1-3}$ алкилом или галогеном.

В еще одном аспекте X выбран из

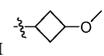


где R^{3a} представляет собой галоген и пирролидиновое кольцо ; необязательно замещено C_{1-3} алкилом.

В еще одном аспекте X выбран из



где R^7 представляет собой C_{1-3} алкил и

R^8 выбран из водорода, метила, C_{2-4} алкила, C_{3-4} циклоалкила и .

В конкретном аспекте R^4 представляет собой водород или C_{1-3} алкил. В другом конкретном аспекте R^4 представляет собой водород.

В конкретном аспекте R^5 выбран из водорода, C_{1-3} алкила, $-C(O)OC_{1-3}$ алкила и фенила.

В другом конкретном аспекте R^5 представляет собой водород или C_{1-3} алкил.

В еще одном конкретном аспекте R^5 представляет собой водород.

В конкретном аспекте R^6 представляет собой водород или C_{1-3} алкил.

В другом конкретном аспекте R^6 представляет собой водород.

В конкретном аспекте R^7 представляет собой водород или C_{1-3} алкил.

В конкретном аспекте R^8 выбран из

(a) водорода,

(b) метила, необязательно замещенного $-CN$, фенилом или C_{3-6} циклоалкилом;

(c) C_{2-6} алкила, где C_{2-6} алкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из $-OH$, $-OC_{1-3}$ алкила, $-CN$, $-SC_{1-3}$ алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, галогена, и, необязательно, дополнительно двумя заместителями на одном углеродном атоме, взятыми вместе с образованием C_{2-3} алкилена;

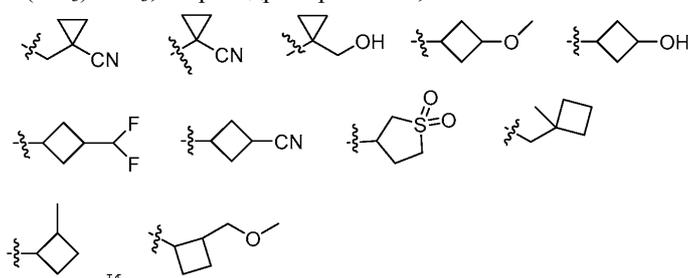
(d) C_{3-6} циклоалкила, где C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен $-OH$, $-CN$, $-OC_{1-3}$ алкилом или C_{1-3} алкилом, где C_{1-3} алкил необязательно замещен $-OC_{1-3}$ алкилом или одним или двумя галогенами,

- (e) оксетанила,
 (f) тетрагидропиридила,
 (g) тетрагидротиофенил 1,1-диоксида и
 (h) фенила.

В другом конкретном аспекте R^8 выбран из

- (a) водорода,
 (b) метила, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкилом;
 (c) C_{2-4} алкила, где C_{2-4} алкил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из -ОН, - OC_{1-3} алкила, -CN, - SC_{1-3} алкила, C_{3-4} циклоалкила и галогена и, необязательно, в дополнение двумя заместителями на одном атоме углерода, взятыми вместе с образованием C_2 алкилена;
 (d) C_{3-4} циклоалкила, где C_{3-4} циклоалкил необязательно замещен -ОН, -CN, - OC_{1-3} алкилом или C_{1-3} алкилом, где C_{1-3} алкил необязательно замещен - OC_{1-3} алкилом или одним или двумя галогенами;
 (e) оксетанила;
 (f) тетрагидропиридила и
 (g) тетрагидротиофенил 1,1-диоксида.

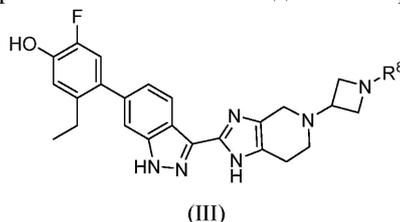
Конкретные значения R^8 включают водород, - CH_3 , - C_2H_5 , изопропил, циклопропил, циклобутил, - $CH(CH_3)C_2H_5$, $-(CH_2)_2CN$, $-CH_2CH_2F$ - CH_2 изопропил, - CH_2 циклопропил, $-(CH_2)_2OH$, $(CH_2)_2OCH_3$, $-(CH_2)_2SCH_3$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)SCH_3$, тетрагидропиран-4-ил,



В других конкретных аспектах R^8 выбран из водорода, метила, C_{2-4} алкила, C_{3-4} циклоалкила и C_{3-4} циклоалкила с метилом и C_{3-4} циклоалкилом; и водорода, метила, C_{2-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила.

В еще одном конкретном аспекте R^8 выбран из водорода, метила, C_{2-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила или водорода, метила, C_{2-4} алкила и C_3 циклоалкила.

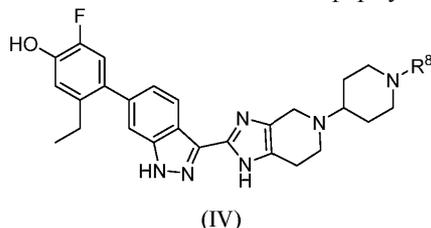
В определенном аспекте изобретение относится к соединениям формулы (III)



где R^8 выбран из

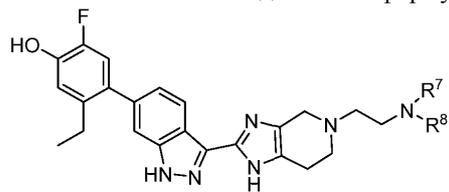
- (a) водорода,
 (b) метила, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкилом,
 (c) C_{2-4} алкила, где C_{2-4} алкил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из -ОН, - OC_{1-3} алкила, -CN, - SC_{1-3} алкила, C_{3-4} циклоалкила и галогена, и, необязательно, дополнительно двумя заместителями на одном атоме углерода, взятыми вместе с образованием C_2 алкилена;
 (d) C_{3-4} циклоалкила, где C_{3-4} циклоалкил необязательно замещен -ОН, -CN, - OC_{1-3} алкилом или C_{1-3} алкилом, где C_{1-3} алкил необязательно замещен - OC_{1-3} алкилом или одним или двумя галогенами,
 (e) оксетанила,
 (f) тетрагидропиридила и
 (g) тетрагидротиофенил 1,1-диоксида.

В другом аспекте изобретение относится к соединениям формулы (IV)



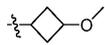
где R^8 выбран из водорода, метила, C_{2-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила.

В еще одном аспекте изобретение относится к соединениям формулы (V)



(V)

где R⁷ представляет собой водород или C₁₋₃алкил и R⁸ представляет собой метил, C₂₋₄алкил или



В другом аспекте изобретение относится к соединению, выбранному из следующих соединений:

- 5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилазетидин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1*H*-индазол-6-ил) фенол,
- 4-(3-(5-(азетидин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1*H*-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенол,
- 5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(1-изопропилазетидин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1*H*-индазол-6-ил) фенол,
- 4-(3-(5-(1-(втор-бутил)азетидин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1*H*-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенол,
- 4-(3-(5-(1-циклопропилазетидин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1*H*-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенол,
- 5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1*H*-индазол-6-ил) фенол,
- 4-(3-(5-(2-(диметиламино)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1*H*-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенол,
- 5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(2-(3-метоксициклобутил)амино)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1*H*-индазол-6-ил) фенол,
- 5-этил-4-(3-(5-(2-(этил(метил)амино)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1*H*-индазол-6-ил)-2-фторфенол,
- 4-(3-(5-(2-(втор-бутил(метил)амино)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1*H*-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенол,

(S)-5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпирролидин-2-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил) фенол,

4-(3-(5-(3-(диметиламино)-2-фторпропил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенол,

(S)-5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(морфолин-3-илметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил) фенол,

(R)-5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(морфолин-3-илметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил) фенол,

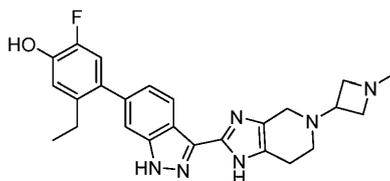
(S)-5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(2-(2-метилпирролидин-1-ил)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил) фенол,

и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном аспекте изобретение относится к соединениям примеров 1-18 и табл. 1-19 ниже.

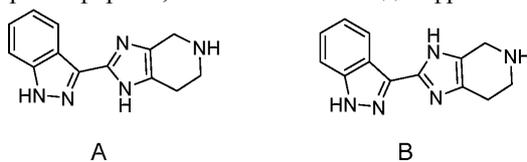
В конкретном аспекте изобретение относится к соединениям 3-19, 3-28 и 3-29, указанным в табл. 3, которые не включены в формулу (I).

Химические структуры в настоящем описании получили название в соответствии с конвенциями IUPAC, которые применены в программном обеспечении ChemDraw (PerkinElmer, Inc., Cambridge, MA). Например, соединение примера 1



обозначено как 5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилазетидин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол.

Кроме того, имидазольный фрагмент тетрагидроимидазопиридинового фрагмента в структуре формулы (I) существует в таутомерных формах, показанных ниже для фрагмента соединения примера 1



В соответствии с конвенцией IUPAC, представленные структуры приводят к различной нумерации атомов имидазольного фрагмента: 2-(1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин (структура А) в сравнении 2-(1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-c]пиридином (структура В). Следует понимать, что хотя структуры изображены или названы в конкретной форме, настоящее изобретение также включает их таутомеры.

Соединения по изобретению могут содержать один или несколько хиральных центров, и, соответственно, такие соединения (и их промежуточные соединения) могут находиться в виде рацемических смесей; чистых стереоизомеров (т.е. энантиомеров или диастереомеров); стереоизомер-обогащенных смесей и т.п. Описанные или указанные в настоящем документе хиральные соединения без определенной стереохимии хирального центра включают любой или всевозможные стереоизомерные варианты неопределенного стереоцентра, если не указано иное. Описание или обозначение конкретного стереоизомера подразумевает, что указанный стереоцентр имеет определенную стереохимию, исходя из предположения, что может также присутствовать незначительное количество других стереоизомеров, если не указано иное, при условии, что эффективность описанных или указанных соединений не исключается с присутствием другого стереоизомера.

Соединения формулы (I) также содержат несколько основных групп (например, аминогрупп), и, соответственно, такие соединения могут быть в виде свободного основания или в виде различных форм солей, например в виде монопротонированной соли, в виде дипротонированной соли, в виде трипротонированной соли или их смесей. Все такие формы включены в объем настоящего изобретения, если не указано иное.

Настоящее изобретение также включает изотопно-меченные соединения формулы (I), т.е. соедине-

ния формулы (I), где атом был заменен на атом или обогащен атомом, имеющим такой же атомный номер, но атомная масса которого отличается от атомной массы, преобладающей в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения формулы (I), включают, но ими не ограничиваются, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{36}Cl и ^{18}F . Особый интерес представляют соединения формулы (I), обогащенные тритием или углеродом-14, соединения, которые могут быть использованы, например, в исследованиях распределения лекарственного препарата в тканях. Также особый интерес представляют соединения формулы (I), обогащенные дейтерием, особенно на участке метаболизма, соединения, которые, как ожидают, будут иметь большую метаболическую стабильность. Также особый интерес представляют соединения формулы (I), обогащенные позитронно-активными изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , соединения, которые могут быть использованы, например, в исследованиях с применением позиционно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Определения.

При описании настоящего изобретения, включая его различные аспекты и варианты осуществления, следующие термины имеют следующие значения, если не указано иное.

Термин "алкил" обозначает моновалентную насыщенную углеводородную группу, которая может быть линейной или разветвленной или их комбинаций. Если не указано иное, такие алкильные группы обычно содержат от 1 до 10 атомов углерода. Характерные алкильные группы включают, например, метил (Me), этил (Et), н-пропил (n-Pr) или (nPr), изопропил (i-Pr) или (iPr), н-бутил (n-Bu) или (nBu), вторбутил, изобутил, трет-бутил (t-Bu) или (tBu), н-пентил, н-гексил, 2,2-диметилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2-этилбутил, 2,2-диметилпентил, 2-пропилпентил и т.п.

Термин "алкилен" обозначает дивалентную насыщенную углеводородную группу, которая может быть линейной или разветвленной или их комбинаций. Если не определено иное, такие алкиленовые группы обычно содержат от 1 до 10 атомов углерода.

Характерные алкиленовые группы включают, например, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ и т.п.

Когда конкретное количество атомов углерода предполагается для конкретного термина, количество атомов углерода указано перед термином. Например, термин "C₁₋₃ алкил" обозначает алкильную группу, имеющую от 1 до 3 атомов углерода, где атомы углерода находятся в любой химически приемлемой конфигурации, включая линейные или разветвленные конфигурации.

Термин "циклоалкил" обозначает моновалентную насыщенную карбоциклическую группу, которая может быть моноциклической или полициклической. Если не определено иное, такие циклоалкильные группы обычно содержат от 3 до 10 атомов углерода. Типичные циклоалкильные группы включают, например, циклопропил (cPr), циклобутил (cBu), циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, адамантил и т.п.

Термин "гетероцикл", "гетероциклический" или "гетероциклическое кольцо" означает одновалентную насыщенную или частично ненасыщенную циклическую неароматическую группу, имеющую в цикле от 3 до 10 атомов, причем цикл содержит от 2 до 9 кольцевых атомов углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, выбранных из атома азота, кислорода и серы. Гетероциклические группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, конденсированными или мостиковыми). Типичные гетероциклические группы включают в качестве примера пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, имидазолидинил, морфолинил, тиоморфолил, индолин-3-ил, 2-имидазолинил, тетрагидропиранил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил, хинуклидинил, 7-азанорборнанил, нортропанил и т.п., где местом присоединения является любой доступный атом углерода или азота цикла. Если из контекста точка присоединения гетероциклической группы очевидна, то подобные группы в качестве альтернативы могут быть указаны как невалентные химические соединения, в частности как пирролидин, пиперидин, пиперазин, имидазол, тетрагидропиранил и т.п.

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

Термин "сольват" обозначает комплекс или агрегат, образованный одной или несколькими молекулами растворенного вещества, т.е. соединением изобретения или его фармацевтически приемлемой солью, и одной или несколькими молекулами растворителя. Такие сольваты представляют собой обычно кристаллические твердые вещества, имеющие в основном определенное молярное соотношение растворенного вещества и растворителя. Характерные растворители включают, например, воду, метанол, этанол, изопропанол, уксусную кислоту и т.п. Когда растворителем является вода, образованный сольват конкретно называют гидратом.

Термин "терапевтически эффективное количество" обозначает количество, достаточное для эффективного лечения при введении пациенту, нуждающемуся в лечении.

Термин "лечение", как используется в настоящем описании, означает лечение заболевания, расстройства или медицинского состояния у пациента (как, например, заболевание органов дыхания), такого как млекопитающее (в частности, человек), которое включает одно или несколько из следующих действий:

(а) предотвращение возникновения заболевания, расстройства или медицинского состояния, в частности предотвращение повторного заболевания или медицинского состояния, или профилактическое лечение пациента, который предрасположен к заболеванию или медицинскому состоянию;

(b) облегчение заболевания, расстройства или медицинского состояния, т.е. устранение или вызывание регрессии заболевания, расстройства или медицинского состояния у пациента, включая противодействие эффектам других терапевтических средств;

(c) подавление заболевания, расстройства или медицинского состояния, т.е. замедление или остановку развития заболевания, расстройства или медицинского состояния у пациента; или

(d) облегчение симптомов заболевания, расстройства или медицинского состояния у пациента.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль, которая является приемлемой для введения пациенту или млекопитающему, такому как человек (например, обозначает соль, имеющую приемлемую безопасность для млекопитающих при заданном режиме дозирования). Типичные фармацевтически приемлемые соли включают соли уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, камфорсульфоновой, лимонной, этансульфоновой, эдизиловой, фумаровой, гентизиновой, глюконовой, глюкуроновой, глутаминовой, гиппуровой, бромистоводородной, хлористоводородной, изетионовой, молочной, лактобионовой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, слизиной, нафталинсульфоновой, нафталин-1,5-дисульфоновой, нафталин-2,6-дисульфоновой, никотиновой, азотной, оротовой, памовой, пантотеновой, фосфорной, янтарной, серной, винной, п-толуолсульфоновой и ксинафоевой кислоты и т.п.

Термин "его соль" означает соединение, которое образуется, когда атом водорода кислоты заменяется катионом, таким как катион металла или органическим катионом и т.п. Например, катион может представлять собой протонированную форму соединения формулы (I), т.е. форму, в которой одна или несколько аминогрупп протонированы кислотой. Как правило, соль является фармацевтически приемлемой солью, однако это не обязательно для солей промежуточных соединений, которые не предназначены для введения пациенту.

Термин "аминозащитная группа" означает защитную группу, пригодную для предотвращения нежелательных реакций атома азота аминогруппы. Типичные аминозащитные группы включают, однако этим не ограничиваясь, формил; ацильные группы, например алканоильные группы, такие как ацетил и трифторацетил; алкоксикарбонильные группы, такие как трет-бутоксикарбонил (Boc); арилметоксикарбонильные группы, такие как бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-флуоренилметоксикарбонил (Fmoc); арилметильные группы, такие как бензил (Bn), тритил (Tr) и 1,1-ди-(4'-метоксифенил)метил; силильные группы, такие как триметилсилил (TMS), трет-бутилдиметилсилил (TBDMS), [2-(триметилсилил)этоксид]метил (SEM); и т.п.

Многочисленные защитные группы, а также их введение и удаление описаны в T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York.

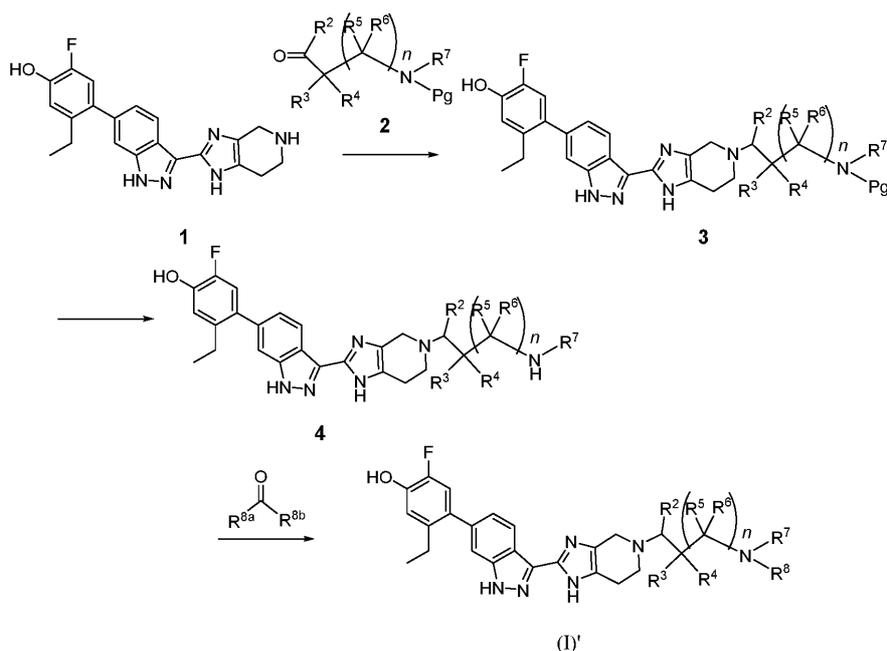
Общие методы синтеза

Соединения по настоящему изобретению и их промежуточные соединения могут быть получены в соответствии со следующими общими способами и методиками с использованием коммерчески доступных или легко получаемых исходных соединений и реагентов. Заместители и переменные (например, R¹, R², R³, R⁴ и т.д.), используемые в следующих схемах, если не указано иное, имеют те же значения, что указаны в других разделах настоящего описания. Кроме того, соединения, имеющие кислый или основной атом или функциональную группу, могут быть использованы или могут быть получены в виде соли, если не указано иное (в некоторых случаях, перед проведением реакции использование соли в конкретной реакции потребует превращение соли в несольную форму, например в форму свободного основания, с использованием стандартных процедур).

Несмотря на то, что конкретный вариант осуществления настоящего изобретения может быть приведен или описан в следующих методиках, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что другие варианты осуществления или аспекты настоящего изобретения также могут быть реализованы с помощью подобных методик или с помощью других методов, реагентов и исходных веществ, известных специалистам в данной области. В частности, следует понимать, что соединения по настоящему изобретению могут быть получены различными технологическими путями, в которых реагенты объединяют в различном порядке для обеспечения различных промежуточных соединений, необходимых для получения конечных продуктов.

В общем способе получения конечных соединений по изобретению используют ключевое промежуточное соединение 1, как показано на схеме 1. Переменные R², R³, R⁴ и R⁷ имеют значения, как определено в формуле (I), R¹ представляет собой водород, Pg представляет собой аминозащитную группу, как правило, Boc, и R^{8a} и R^{8b} определены так, что группа R⁸ образуется после завершения реакции, т.е. R^{8a}-C(H)-R^{8b} представляет собой R⁸. Например, когда R⁸ представляет собой метил, переменные R^{8a} и R^{8b} представляют собой, каждый, водород, так что R^{8a}-C(=O)-R^{8b} представляет собой формальдегид. Для R⁸, определенного как изопропил, R^{8a} и R^{8b} представляют собой, каждый, метил, так что R^{8a}-C(=O)-R^{8b} представляет собой ацетон.

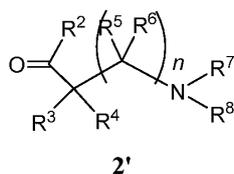
Схема 1



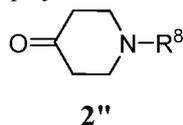
На схеме 1 промежуточное соединение 1 подвергли реакции восстановительного N-алкилирования путем взаимодействия с альдегидом или кетоном 2 для получения защищенного промежуточного соединения 3. Реакцию обычно проводят путем контактирования промежуточного соединения 1 с от примерно 1 до примерно 2 экв. соединения 2 в подходящем инертном разбавителе, таком как дихлорметан, метанол, тетрагидрофуран или диметилформамид, в присутствии от примерно 2 до примерно 4 экв. восстановителя. От примерно 2 до примерно 3 экв. уксусной кислоты могут быть необязательно включены в реакцию. Реакцию обычно проводят при температуре в интервале от примерно 20 до примерно 40°C в течение от примерно 2 до примерно 48 ч или до тех пор, пока реакция практически не будет завершена. Типичные восстановители включают триацетоксигоридрид натрия и цианоборгидрид натрия.

Защитную группу удаляют из промежуточного соединения 3 в типичных условиях. Например, Вос- группу можно удалить стандартной обработкой кислотой, обычно трифторуксусной кислотой или хлористоводородной кислотой, в диоксане для получения промежуточного соединения 4, которое подвергают взаимодействию с соединением формулы $R^{8a}-C(=O)-R^{8b}$ при аналогичных условиях восстановительного алкилирования, как на первой стадии для получения конечного соединения (I').

Для соединений, в которых группа формулы (II) включает третичный азот, например, где R^7 и R^8 , взятые вместе, образуют C_{3-5} алкилен или C_2 алкилен- O - C_2 алкилен, конечные соединения могут быть непосредственно получены путем взаимодействия промежуточного соединения 1 с промежуточным соединением 2'

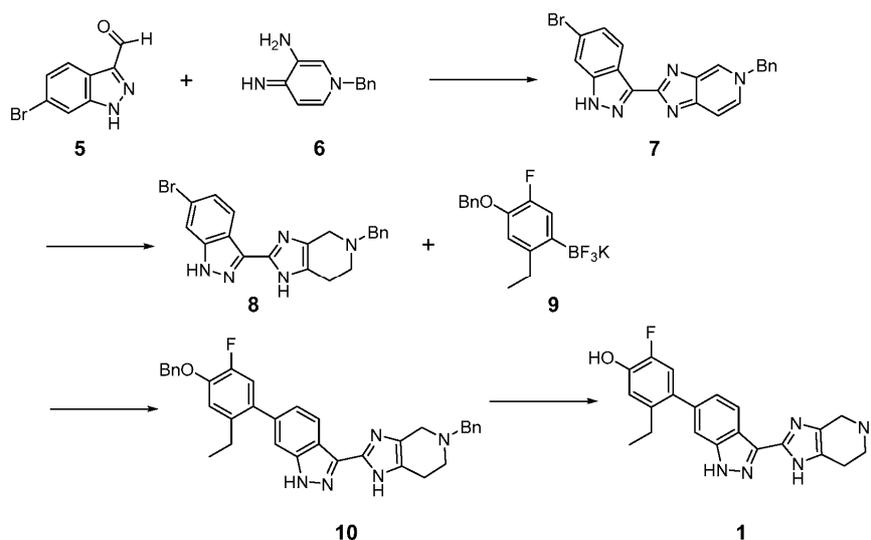


в котором аминозащитная группа Pg соединения формулы 2 заменена на R^8 . Например, как показано в примерах 6 и 17 ниже, конечные соединения формулы (IV) могут быть получены взаимодействием промежуточного соединения 1 с соединением формулы 2''



Используемый способ получения промежуточного соединения 1 проиллюстрирован на схеме 2.

Схема 2



Как подробно описано в получениях 9 и 10, а также 13 и 14 ниже, броминдазол альдегид 5 подвергают взаимодействию с бензилзащищенным иминным соединением 6 для получения промежуточного соединения 7. Реакцию обычно проводят в присутствии бисульфита натрия при температуре от около 130 до около 140°C в течение от около 1 до около 6 ч или до тех пор, пока реакция не будет практически завершена. Продукт может быть выделен путем осаждения из реакционной смеси с последующим получением свободного основания и перекристаллизацией. Соединение 7 восстанавливают с использованием восстановителя, такого как боргидрид натрия, для получения соединения 8. Реакцию благоприятно проводят в разбавителе, состоящем из метилтетрагидрофурана, метанола и воды.

Выделение продукта 8 в виде свободного основания или в виде гидрохлоридной соли обеспечивает продукт хорошей чистоты. Промежуточное соединение 8 объединяют с защищенным фенилтрифторборатом 9 в типичных условиях сочетания Сузуки-Мияура для получения промежуточного соединения 10. Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в присутствии палладиевого катализатора. Необязательно, реакцию сочетания Сузуки способствуют включением дополнительного агента, полученного реакцией бис(пинаколато)борона с калий водород дифторидом, как описано в получении 16. Наконец, бензильные группы промежуточного соединения 10 удаляют в типичных условиях, например, в атмосфере водорода в присутствии палладиевого катализатора для получения промежуточного соединения 1.

Иминное соединение 6, используемое на первой стадии схемы 2, обычно получают путем взаимодействия пиридиндиамина с бензилбромидом, ставляется в виде гидробромидной соли. Как описано в получении 8, партнер 9 реакции Сузуки, показанный на схеме 2 в виде калиевой соли трифторбората, может быть получен бензильной защитной группой 4-бром-5-этил-2-фторфенола при взаимодействии с бензилбромидом и взаимодействием бензилзащищенного фенола с бис(пинаколато)дибораном для получения бороната, который затем подвергают взаимодействию с калий водород дифторидом с получением промежуточного соединения 9. В качестве альтернативы вместо трифторбората 9 можно использовать промежуточное соединение бороната.

Соответственно, в аспекте способа настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли, причем способ включает: (a) взаимодействие соединения формулы 1 с соединением формулы 2 с получением промежуточного соединения формулы 3, (b) удаление защитной группы у промежуточного соединения 3 для получения промежуточного соединения 4 и (c) взаимодействие промежуточного соединения 4 с $R^{8a}-C(=O)-R^{8b}$ с получением соединения формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, при этом способ включает взаимодействие соединения формулы 1 с соединением формулы 2'' с получением соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте способа настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы 1, включающему: (a) взаимодействие соединения формулы 8 с соединением формулы 9 с получением соединения формулы 10 и (b) удаление защитной группы соединения формулы 10 с получением соединения формулы 1.

В еще одном аспекте изобретение относится к соединению формулы 8 и его гидрохлоридной соли, пригодных для получения промежуточного соединения 1.

Кристаллическая форма.

В другом аспекте изобретение обеспечивает кристаллический гидрат 5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидazo[4,5-c]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенола.

Кристаллический гидрат по изобретению представляет собой кристаллическое свободное основа-

ние соединения примера 6. В одном аспекте кристаллический гидрат характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (PXRD), имеющей выраженные дифракционные пики, среди других пиков, при значениях 2θ $6,20\pm 0,20$, $9,58\pm 0,20$, $17,53\pm 0,20$, $19,28\pm 0,20$ и $21,51\pm 0,20$. Кристаллический гидрат может дополнительно характеризоваться картиной PXRD, имеющей два или более дополнительных дифракционных пика, включая три или более и четыре или более дополнительных дифракционных пика при значениях 2θ , выбранных из $10,34\pm 0,20$, $11,54\pm 0,20$, $12,77\pm 0,20$, $13,01\pm 0,20$, $16,94\pm 0,20$, $20,61\pm 0,20$ и $22,10\pm 0,20$. В другом аспекте кристаллический гидрат характеризуется картиной PXRD, имеющей дифракционные пики при значениях 2θ $6,20\pm 0,20$, $9,58\pm 0,20$, $10,34\pm 0,20$, $11,54\pm 0,20$, $12,77\pm 0,20$, $13,01\pm 0,20$, $16,94\pm 0,20$, $17,53\pm 0,20$, $19,28\pm 0,20$, $20,61\pm 0,20$, $21,51\pm 0,20$ и $22,10\pm 0,20$.

Как хорошо известно в области рентгеновской порошковой дифрактометрии, положения пиков в спектре PXRD относительно менее чувствительны к экспериментальным деталям, таким как подробности получения образца и геометрия прибора, чем относительная высота пиков. Таким образом, в одном аспекте кристаллический гидрат характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, на которой положение пиков, по существу, соответствует тем, которые показаны на фиг. 1.

В другом аспекте кристаллический гидрат характеризуется своим поведением при воздействии высокой температуры. Как показано на фиг. 2, график дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), регистрируемый со скоростью нагрева 10°C в минуту, демонстрирует эндотермичность десольватации с началом при около 83°C и пиком при около 128°C и пик эндотермического теплового потока, идентифицированный как переход плавления в диапазоне около 206 до около 216°C , в том числе от около 209 до около 214°C . График термогравиметрического анализа (TGA) на фиг. 3 показывает начало десольватации при температуре около 112°C и начало разложения при температуре около 250°C . График TGA показывает потерю массы около $3,86\%$ при 190°C , что может быть истолковано как потеря воды и сравнено с теоретическим массовым процентом воды для моногидрата $3,65\%$. Соответственно, считается, что настоящий кристаллический гидрат является моногидратом.

Было продемонстрировано, что настоящий кристаллический гидрат имеет обратимый профиль сорбции/десорбции с исключительно малой склонностью к гигроскопичности. Форма I показала менее чем $0,12\%$ прироста массы в диапазоне влажности от 5 до 90% относительной влажности, как показано на фиг. 4. Гистерезис не наблюдался в двух циклах сорбции и десорбции. Кристаллический гидрат считается негигроскопичным.

Кристаллический гидрат 5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенола обычно получают путем превращения суспензионной формы суспензии продукта реакции реакции восстановительного N-алкилирования промежуточного соединения формулы 1 с 1-метилпиперидин-4-оном. После первоначального гашения реакции восстановительного N-алкилирования аммиаком в воде, полученную суспензию разбавляли протонным растворителем, например метанолом, этанолом, изопропиловым спиртом или n-пропиловым спиртом и нагревали при температуре от около 40 до около 60°C в течение от около 1 до около 24 ч или до полного превращения в сольватированную форму. Пока горячая, воду добавляли в качестве антирастворителя для осаждения сольвата продукта реакции, который охлаждали, например, до около 10°C . Осадок промывали смесью 1:1 воды с протонным растворителем. Как правило, сольват включает разбавитель, в котором была проведена реакция восстановительного алкилирования, протонный растворитель и воду.

Превращение суспензионной формы в кристаллический гидрат по изобретению осуществляют путем образования суспензии либо сольвата, полученного, как описано выше, либо аморфного 5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенола в разбавителе, включающем от около 1 до около 30% об./об. воды вместе с органическим растворителем. Полезные органические растворители для превращения формы включают, но не ограничиваются ими, метанол, тетрагидрофуран, трет-бутиловый спирт, ацетонитрил, изопропилацетат и ацетон. Превращение формы необязательно включает нагревание, например нагревание при температуре от около 40 до около 60°C в течение от около 1 ч до около 2 дней или до завершения преобразования формы. Как описано в примере 17, метанол является полезным в качестве протонного растворителя на начальной стадии, тогда как ацетон является особенно полезным для превращения суспензионной формы.

Соответственно в аспекте способа настоящее изобретение относится к способу получения кристаллического гидрата 5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенола, включающему: (а) образование суспензии 5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенола в сольватированной или аморфной форме в разбавителе, включающем от около 1 до около 30% об./об. воды вместе с органическим растворителем, выбранным из метанола, тетрагидрофурана, трет-бутилового спирта, ацетонитрила, изопропилацетата и ацетона, (b) нагревание суспензии при температуре от около 40 до около 60°C в течение от около 1 ч до около 2 дней и (с) выделение кристаллического гидрата из суспензии.

Фармацевтические композиции.

Соединения по изобретению и их фармацевтически приемлемые соли обычно используют в форме

фармацевтической композиции или лекарственной формы. Такие фармацевтические композиции могут преимущественно вводиться пациенту путем ингаляции. Кроме того, фармацевтические композиции могут вводиться любым приемлемым способом введения, включая, но не ограничиваясь ими, пероральный, ректальный, назальный, местный (в том числе трансдермальный) и парентеральный способы введения.

В соответствии с одним из аспектов, касающихся композиций, изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент и соединение формулы (I), где, как определено выше, "соединение формулы (I)" означает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Необязательно, такие фармацевтические композиции могут содержать другие терапевтические и/или препаратобразующие средства, при необходимости. При обсуждении композиций и их применения "соединение по изобретению" также может упоминаться в настоящем описании как "активный агент". Как используется в настоящем описании термин "соединение по изобретению" включает все соединения, охватываемые формулой (I), а также химические соединения, воплощенные в формулах (III), (IV) и (V) и их фармацевтически приемлемые соли.

Фармацевтические композиции по изобретению обычно содержат терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению. Однако специалистам должно быть понятно, что фармацевтическая композиция может содержать большее, чем терапевтически эффективное, количество, т.е. представлять собой композицию с наполнителем, или меньшее, чем терапевтически эффективное, количество, т.е. представлять собой отдельные единичные дозы, предназначенные для многократного введения, с целью получения терапевтически эффективного количества.

Как правило, такие фармацевтические композиции будут содержать от около 0,01 до около 95 мас.% активного агента; включая, например, от около 0,05 до около 30 мас.% и от около 0,1 до около 10 мас.% активного агента.

Любой обычный носитель или эксципиент может быть использован в фармацевтических композициях по изобретению. Выбор конкретного носителя или эксципиента или комбинаций носителей или эксципиентов будет зависеть от способа введения, используемого для лечения конкретного пациента или типа медицинского состояния или стадии заболевания. В связи с этим получение подходящей фармацевтической композиции для конкретного способа введения вполне по силам специалистам в области фармацевтики. Кроме того, носители или эксципиенты, используемые в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, являются коммерчески доступными. В качестве дополнительной иллюстрации традиционные способы приготовления составов описаны в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); and H.C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Типичные примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают, но не ограничиваются ими, следующие вещества: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозы, такие как микрокристаллическая целлюлоза и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошок трагаканта; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло какао и воски для суппозитория; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических композициях.

Фармацевтические композиции обычно получают путем тщательного и равномерного смешивания или блендинга активного агента с фармацевтически приемлемым носителем и одним или несколькими необязательными ингредиентами. Полученную равномерно смешанную смесь затем можно формовать или загружать в таблетки, капсулы, пилюли и тому подобное с использованием обычных методик и оборудования.

В одном аспекте фармацевтическая композиция подходит для ингаляционного введения. Фармацевтические композиции для ингаляционного введения обычно находятся в форме аэрозоля или порошка. Такие композиции обычно вводят с использованием ингаляционных средств доставки, таких как порошковый ингалятор (DPI), дозирующий ингалятор (MDI), ингалятор-небулайзер или аналогичное устройство доставки.

В конкретном варианте осуществления фармацевтическую композицию вводят путем ингаляции с использованием порошкового ингалятора. Такие порошковые ингаляторы обычно вводят фармацевтическую композицию в виде свободно текучего порошка, который диспергируется в потоке воздуха во время вдоха пациента. Для получения композиции свободно текучего порошка, терапевтическое средство обычно объединяют с подходящим эксципиентом, таким как лактоза, крахмал, маннит, декстроза, полимолочная кислота (PLA), полилактид-ко-гликолид (PLGA) или их комбинации. Обычно терапевтическое средство микронизируют и объединяют с подходящим носителем для образования композиции, подхо-

дядшей для ингаляции.

Типичная фармацевтическая композиция для использования в порошковом ингаляторе содержит лактозу и соединение по изобретению в микронизированной форме. Такая композиция сухого порошка может быть получена, например, путем объединения сухой молотой лактозы с терапевтическим средством и затем сухим смешиванием компонентов. Затем композицию обычно загружают в дозатор сухого порошка или в картриджи, или капсулы для ингаляции для последующего их использования в устройствах доставки сухого порошка.

Устройства для доставки сухого порошка ингаляцией, подходящие для введения терапевтических средств путем ингаляции, описаны в данной области, и примеры таких устройств являются коммерчески доступными. Например, типичные устройства для доставки сухого порошка ингаляцией или препараты включают Aeolizer (Novartis); Airmax (IVAX); ClickHaler (Innovata Biomed); Diskhaler (GlaxoSmithKline); Diskus/Accuhaler (GlaxoSmithKline); Ellipta (GlaxoSmithKline); Easyhaler (Orion Pharma); Eclipse (Aventis); FlowCaps (Hovione); Handihaler (Boehringer Ingelheim); Pulvinal (Chiesi); Rotahaler (GlaxoSmithKline); SkyeHaler/Certihaler (SkyePharma); Twisthaler (Schering-Plough); Turbuhaler (AstraZeneca); Ultrahaler (Aventis); и тому подобное.

В другом конкретном варианте осуществления фармацевтическая композиция вводится путем ингаляции с использованием дозирующего ингалятора. Такие дозирующие ингаляторы обычно выгружают измеренное количество терапевтического средства с использованием сжатого газа-вытеснителя. Соответственно, фармацевтические композиции, вводимые с использованием дозирующего ингалятора, обычно содержат раствор или суспензию терапевтического средства в сжиженном пропелленте. Может быть использован любой подходящий сжиженный пропеллент, включающий гидрофторалканы (HFA), такие как 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA 134a) и 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропан, (HFA 227); и хлорфторуглероды, такие как CCl₃F. В конкретном варианте осуществления пропеллент представляет собой гидрофторалканы. В некоторых вариантах осуществления композиция гидрофторалкана содержит соразстворитель, такой как этанол или пентан, и/или поверхностно-активное вещество, такое как сорбитан триолеат, олеиновая кислота, лецитин и глицерин.

Типичная фармацевтическая композиция для использования в дозирующем ингаляторе содержит от около 0,01 до около 5 мас.% соединения по изобретению; от около 0 до около 20 мас.% этанола и от около 0 до около 5 мас.% поверхностно-активного вещества; при этом остальная часть составляет пропеллент HFA. Такие композиции обычно получают путем добавления охлажденного или находящегося под давлением гидрофторалкана в подходящий контейнер, содержащий терапевтическое средство, этанол (если присутствует) и поверхностно-активное вещество (если присутствует). Для получения суспензии терапевтическое средство микронизируют и затем объединяют с пропеллентом. Затем композицию загружают в аэрозольную емкость, которая обычно образует часть дозирующего ингалятора.

Устройства дозирующего ингалятора, подходящие для введения терапевтических средств путем ингаляции, описаны в данной области, и примеры таких устройств являются коммерчески доступными. Например, типичные устройства дозирующего ингалятора или препараты включают AeroBid Inhaler System (Forest Pharmaceuticals); Atrovent Inhalation Aerosol (Boehringer Ingelheim); Flovent (GlaxoSmithKline); Maxair Inhaler (3M); Proventil Inhaler (Schering); Serevent Inhalation Aerosol (GlaxoSmithKline); и т.п.

В другом конкретном аспекте фармацевтическая композиция вводится путем ингаляции с использованием ингалятора-небулайзера. Такие устройства - небулайзеры обычно создают высокоскоростной поток воздуха, который вынуждает фармацевтическую композицию распыляться в виде аэрозоля, который поступает в дыхательные пути пациента. Соответственно, при составлении для использования в ингаляторе-небулайзере терапевтическое средство может быть растворено в подходящем носителе для образования раствора. Альтернативно, терапевтическое средство может быть микронизировано или подввергнуто тонкому измельчению и объединено с подходящим носителем для образования суспензии.

Типичная фармацевтическая композиция для использования в ингаляторе-небулайзере содержит раствор или суспензию, содержащую от около 0,05 мкг/мл до около 20 мг/мл соединения по изобретению и эксципиенты, совместимые с распыляемыми препаратами. В одном варианте осуществления раствор имеет pH от около 3 до около 8.

Устройства небулайзеры, подходящие для введения терапевтических средств путем ингаляции, описаны в данной области, и примеры таких устройств являются коммерчески доступными. Например, характерные устройства небулайзеры или продукты включают Respimat Softmist Inhaler (Boehringer Ingelheim); AERx Pulmonary Delivery System (Aradigm Corp.); PARI LC Plus Reusable Nebulizer (Pari GmbH); и т.п.

В еще одном аспекте фармацевтические композиции по изобретению могут альтернативно быть получены в лекарственной форме, предназначенной для перорального введения. Подходящие фармацевтические композиции для перорального введения могут быть в форме капсул, таблеток, пилюль, леденцов, саше, драже, порошков, гранул; или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле; или в виде эликсира или сиропа и т.п.; при этом каждая форма содержит заранее установленное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного компонента.

В случае предназначения для перорального введения в твердой лекарственной форме фармацевтические композиции по изобретению обычно содержат активный агент и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, таких как цитрат натрия или дикальций фосфат. Необязательно или альтернативно такие твердые лекарственные формы могут также содержать наполнители или разбавители, связующие вещества, увлажнители, средства, замедляющие растворение, ускорители абсорбции, смачивающие агенты, абсорбенты, лубриканты, красители и буферные агенты. Агенты высвобождения, смачивающие агенты, покрывающие агенты, подсластители, вкусовые и ароматизирующие агенты, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в фармацевтических композициях по изобретению.

Альтернативные лекарственные формы могут также включать композиции с контролируемым высвобождением, жидкие лекарственные формы для перорального введения, трансдермальные пластыри и парентеральные препараты. Обычные эксципиенты и способы получения таких альтернативных лекарственных форм описаны, например, в ссылке Remington, см. выше.

Следующие неограничивающие примеры иллюстрируют типичные фармацевтические композиции по настоящему изобретению.

Композиция сухого порошка.

Микронизированное соединение формулы (I) (1 г) смешивают с измельченной лактозой (25 г). Затем эту смешанную смесь загружают в отдельные блистеры блистерной упаковки со съёмным слоем в количестве, достаточном для обеспечения от около 0,1 до около 4 мг соединения формулы (I) на дозу. Содержимое блистеров вводят с использованием порошкового ингалятора.

Композиция сухого порошка.

Микронизированное соединение формулы (I) (1 г) смешивают с измельченной лактозой (20 г) с образованием сыпучей композиции, имеющей массовое отношение соединения к измельченной лактозе 1:20. Смешанную композицию упаковывают в устройство порошкового ингалятора, способное доставлять от около 0,1 до около 4 мг соединения формулы (I) на дозу.

Композиция для дозирующего ингалятора.

Микронизированное соединение формулы (I) (10 г) диспергируют в растворе, полученном растворением лецитина (0,2 г) в деминерализованной воде (200 мл). Полученную суспензию высушивают распылением и затем микронизируют с образованием микронизированной композиции, содержащей частицы со средним диаметром менее примерно 1,5 мкм. Затем микронизированную композицию загружают в дозированные ингаляторные картриджи, содержащие 1,1,1,2-тетрафторэтан под давлением, в количестве, достаточном для обеспечения от около 0,1 до около 4 мг соединения формулы (I) на дозу при введении с помощью дозирующего ингалятора.

Композиция для небулайзера.

Соединение формулы (I) (25 мг) растворяют в растворе, содержащем 1,5-2,5 экв. хлористоводородной кислоты, с последующим добавлением гидроксида натрия для доведения значения pH до 3,5-5,5 и 3 мас.% глицерина. Раствор хорошо перемешивают до растворения всех компонентов. Раствор вводят с использованием устройства небулайзера, которое обеспечивает от около 0,1 до около 4 мг соединения формулы (I) на дозу.

Полезность.

Ингибиторы JAK по изобретению были разработаны для лечения воспалительных и фиброзных заболеваний дыхательных путей. В частности, соединения были разработаны для обеспечения доставки мощного антицитокинового агента непосредственно в место действия респираторного заболевания в легкое, одновременно ограничивая системное воздействие.

Было показано, что соединения по изобретению являются мощными ингибиторами семейства JAK ферментов JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. Кроме того, соединения продемонстрировали сильное ингибирование провоспалительных и профиброзных цитокинов без проявления цитотоксичности в клеточных анализах. Было признано, что широкий противовоспалительный эффект ингибиторов JAK может подавлять нормальную функцию иммунных клеток, что потенциально приводит к увеличению риска инфицирования. Поэтому настоящие соединения были оптимизированы для ограничения абсорбции из легкого в плазму, что сводит к минимуму риск иммуносупрессии.

Как описано в экспериментальном разделе ниже, абсорбция и распределение типичных соединений были профилированы в доклинических анализах. Отобранные соединения, протестированные на мышах, показали, в то же время высокую концентрацию в легочной ткани и низкую абсорбцию в плазме. Соединения, протестированные на мышах, показали экспозицию в легких от одного до двух порядков больше, чем экспозиция в плазме. Соединения также проявляли значительное удержание в легком мыши, о чем свидетельствует период полувыведения в легких, превышающий примерно 5 ч. Важно отметить, что концентрация тестируемого соединения в легком мыши коррелирует с прогнозируемым фармакодинамическим эффектом ингибирования фермента JAK. Было показано, что соединения по изобретению ингибируют действие провоспалительного цитокина IL-13 в ткани легкого мыши. В частности, соединения продемонстрировали зависимость от дозы и концентрации ингибирование IL-13-индуцированного фосфорилирования STAT6 в ткани легкого, что свидетельствует о локальном связывании с мишенью JAK легкого *in vivo*. Этот эффект наблюдался, когда провоспалительный цитокин IL-13 вводился через 4 ч после

введения тестируемого соединения, что давало дополнительные доказательства значительного удержания в легких.

Было продемонстрировано, что протестированные соединения проявляют как сильную ингибирующую активность на клеточном уровне, так и значительное удерживание в легочной ткани. Обширное исследование, проведенное авторами настоящего изобретения, показало, что, хотя можно идентифицировать соединения, которые являются мощными на клеточном уровне, или соединения, которые проявляют значительное удерживание в легких, гораздо труднее обнаружить соединения, которые демонстрируют обе желаемые характеристики одновременно.

Было показано, что диаминовая структура соединений по настоящему изобретению, включая два атома аминокислота, имеет решающее значение для удовлетворения обоих критериев клеточной активности и удерживания в легких. Как описано в разделе анализа ниже, соединение, в котором атом азота в группе формулы (II) замещен атомом углерода, не удовлетворяет обоим критериям. Мало того, что такое моноаминосоединение значительно менее эффективно на клеточном уровне, чем соответствующее диаминосоединение, но оно не проявляет значительного ингибирования в фармакодинамическом анализе и не демонстрирует высокую концентрацию в ткани легкого при тех же условиях анализа, в которых настоящие соединения показывают значительное удерживание в легком.

Кроме того, было продемонстрировано, что соединения по изобретению демонстрируют достаточную растворимость при значениях pH, совместимых с составами для введения путем распыления. Растворимость может также иметь отношение к исследованию на токсичность соединений, предназначенных для введения путем ингаляции. Было обнаружено, что введение нерастворимых твердых частиц путем ингаляции может быть связано с неблагоприятными эффектами для легкого при исследовании на токсичность (Jones et al., *Xenobiotica*, 2011, 1-8). Растворимость соединений настоящего изобретения также может способствовать оценке токсичности при ингаляции.

Противовоспалительная активность ингибиторов JAK была достоверно продемонстрирована в доклинических моделях астмы (Malaviya et al., *Int Immunopharmacol*, 2010, 10, 829-836; Matsunaga et al., *Biochem and Biophys Res Commun*, 2011, 404, 261-267; Kudlacz et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 2008, 582, 154-161.) Соответственно, соединения изобретения, как ожидается, будут полезны для лечения воспалительных заболеваний дыхательных путей, в частности астмы. Воспаление и фиброз легкого характерны для других воспалительных заболеваний дыхательных путей в дополнение к астме, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), кистозный фиброз (CF), пневмонит, интерстициальные заболевания легких (включая идиопатический легочный фиброз), острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, бронхит, эмфизема и облитерирующий бронхиолит. Следовательно, также предполагается, что настоящие соединения будут полезны для лечения хронической обструктивной болезни легких, кистозного фиброза, пневмонита, интерстициальных заболеваний легкого (включая идиопатический легочный фиброз), острого повреждения легких, острого респираторного дистресс-синдрома, бронхита, эмфиземы и облитерирующего бронхиолита.

Таким образом, в одном аспекте изобретение относится к способу лечения респираторного заболевания у млекопитающего (например, человека), причем способ включает введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и соединение по изобретению.

В одном аспекте респираторное заболевание представляет собой астму, хроническую обструктивную болезнь легких, кистозный фиброз, пневмонит, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), кистозный фиброз (CF), пневмонит, интерстициальные заболевания легких (включая идиопатический легочный фиброз), острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, бронхит, эмфизему или облитерирующий бронхиолит. В другом аспекте респираторное заболевание представляет собой астму или хроническую обструктивную болезнь легких.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения астмы у млекопитающего, включающему введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и соединение по изобретению.

При использовании для лечения астмы соединения по изобретению обычно вводят в виде одной суточной дозы или в виде нескольких доз в день, хотя могут использоваться другие формы введения. Количество активного агента, вводимого в виде одной дозы, или общее количество вводимого активного агента в день, как правило, определяет лечащий врач с учетом соответствующих условий, в том числе подлежащего лечению состояния, выбранного пути введения, конкретного вводимого соединения и его относительной активности, возраста, массы тела и ответной реакции конкретного пациента, тяжести симптомов у пациента и т.п.

Было продемонстрировано, что соединения по изобретению являются мощными ингибиторами ферментов JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 в ферментных анализах связывания, обладают сильной функциональной активностью без цитотоксичности в клеточных анализах и оказывают фармакодинамические эффекты ингибирования JAK в доклинических моделях, как описано в следующих примерах.

Примеры

Следующие синтетические и биологические примеры представлены для иллюстрации настоящего изобретения и их ни в коем случае не следует рассматривать как ограничивающие объем настоящего изобретения. В приведенных ниже примерах используемые следующие сокращения имеют следующие значения, если не указано иное. Сокращения, определения которых не приведены ниже, имеют свои общепринятые значения.

ACN=ацетонитрил,
 CPME=циклопентил метиловый эфир,
 DCM=дихлорметан,
 DIPEA=N,N-диизопропилэтиламин,
 DMAc=диметилацетамид,
 DMF=N,N-диметилформамид,
 EtOAc=этилацетат,
 ч=час(ы),
 IPAc=изопропилацетат,
 KOAc=ацетат калия,
 MeOH=метанол,
 MeTHF=2-метилтетрагидрофуран,
 мин=минута(ы),
 MTBE=метил-трет-бутиловый эфир,
 NMP=N-метил-2-пирролидон,
 Pd(amphos)₂Cl₂=бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II),
 Pd(dppf)Cl₂=дихлор(1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)дипалладий(II),
 Pd(PPh₃)₄=тетракис(трифенилфосфин)палладий(0),
 Pd(t-Bu₃P)₂= бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0),
 комн.темпер.=комнатная температура,
 TEA=триэтиламин,
 TFA=трифторуксусная кислота,
 THF=тетрагидрофуран,
 бис(пинаколато)диборон=4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']би[[1,3,2]диоксабороланил].

Реагенты и растворители приобретали из коммерческих источников (Aldrich, Fluka, Sigma и т.д.) и использовали без дальнейшей очистки. За ходом реакции смесей следили с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ), аналитической высокоэффективной жидкостной хроматографии (аналитической ВЭЖХ) и масс-спектрометрии. Реакционные смеси подвергали обработке, как описано конкретно для каждой реакции; обычно их очищали путем экстракции и с использованием других методов очистки, таких как кристаллизация и осаждение при различной температуре и в различных растворителях. Кроме того, реакционные смеси обычно очищали при помощи колоночной хроматографии или препаративной ВЭЖХ, как правило, с использованием предварительно заполненных колонок C18 или BDS и обычных элюентов. Типичные условия проведения препаративной ВЭЖХ описаны ниже.

Характеристику продуктов реакции обычно проводили с помощью масс-спектрометрии и ¹H-ЯМР спектрометрии. Для ЯМР-анализа образцы растворяли в дейтерированном растворителе (таком как CD₃OD, CDCl₃ или d₆-DMSO), и ¹H-ЯМР спектры были получены с помощью прибора Varian Gemini 2000 (400 МГц) в стандартных условиях наблюдения. Масс-спектрометрическую идентификацию соединений проводили методом электрораспылительной ионизации (ESMS) с использованием прибора Applied Biosystems (Foster City, CA) модель API 150 EX или прибора Waters (Milford, MA) 3100, соединенного с системами автоочистки.

Условия препаративной ВЭЖХ.

Колонка: C18, 5 мкм 21,2×150 мм или C18, 5 мкм 21×250 или C14, 5 мкм 21×150 мм.

Температура колонки: комнатная температура.

Скорость потока: 20,0 мл/мин.

Подвижные фазы: А=вода+0,05% TFA, В=ACN+0,05% TFA.

Объем пробы: (100-1500 мкл).

Длина волны детектора: 214 нм.

Неочищенные соединения растворяли в смеси 1:1 вода:уксусная кислота при около 50 мг/мл. 4-Минутный анализ в аналитическом масштабе проводили с использованием колонки 2,1×50 мм C18 с последующим 15- или 20-минутным анализом в препаративном масштабе с использованием объема инъекции 100 мкл в градиенте, в зависимости от % удерживания В, полученном на стадии проведения исследования в аналитическом масштабе. Точные градиенты зависят от образца. Образцы с близко идущими примесями с целью лучшего разделения проверяли на колонке 21×250 мм C18 и/или колонке 21×150 мм C14. Фракции, содержащие желаемый продукт, идентифицировали масс-спектрометрическим анализом.

Условия аналитической ВЭЖХ.

Способ А.

Колонка: Advanced Material Technology HALO® C18 (2), 150×4,60 нм, 2,7 мкм.

Температура колонки: 30°C.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Объем пробы: 5 мкл.

Подготовка образца: растворение в смеси 1:1 ACN:вода.

Подвижные фазы: А=вода:ACN:TFA (98:2:0,1), В=вода:ACN:TFA (30:70:0,1).

Длина волны детектора: 254 нм.

Градиент: в общей сложности 22 мин (время (мин)/% В): 0/30, 15/100, 18/100, 20/30, 22/30.

Способ В.

Колонка: Agilent Zorbax Bonus-RP C18, 150×4,60 нм, 3,5 мкм.

Температура колонки: 40°C.

Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Объем пробы: 5 мкл.

Подготовка образца: растворение в смеси 1:1 ACN:1М HCl.

Подвижные фазы: А=вода:TFA (99,95:0,05), В=ACN:TFA (99,95:0,05).

Длина волны детектора: 254 нм и 214 нм.

Градиент: в общей сложности 26 мин (время (мин)/% В): 0/5, 18/90, 22/90, 22,5/90, 26/5.

Способ С.

Колонка: Agilent Poroshell 120 Bonus-RP, 4,6×150 мм, 2,7 мкм.

Температура колонки: 30°C.

Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Объем пробы: 10 мкл.

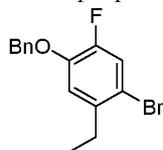
Подвижные фазы: А=ACN:вода:TFA (2:98:0,1), В=ACN:вода:TFA (90:10:0,1).

Подготовка образца: растворение в подвижной фазе В.

Длина волны детектора: 254 нм и 214 нм.

Градиент: в общей сложности 60 мин (время (мин)/% В): 0/0, 50/100, 55/100, 55,1/0, 60/0.

Получение 1. 1-(Бензилокси)-4-бром-5-этил-2-фторбензол



(а) 5-Этил-2-фторфенол.

Смесь соединения 5-бром-2-фторфенола (80 г, 419 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (800 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза и добавляли Pd(t-Bu₃P)₂ (4,28 г, 8,38 ммоль). К смеси по каплям добавляли диэтилцинк (114 г, 921 ммоль) при 25°C и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч в атмосфере азота и медленно выливали в ледяную воду (1 л). Добавляли EtOAc (350 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин и фильтровали. Фильтровальную лепешку промывали EtOAc (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (600 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (85 г, неочищенный) в виде желтого масла.

(b) 2-(Бензилокси)-4-этил-1-фторбензол.

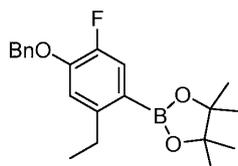
К раствору продукта предыдущей стадии (85 г, 606 ммоль) в ACN (850 мл) добавляли бензилбромид (124 г, 728 ммоль) и K₂CO₃ (126 г, 909 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, выливали в воду (1 л) и экстрагировали EtOAc (4×500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (600 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (100 г) в виде желтого масла.

(с) 1-(Бензилокси)-4-бром-5-этил-2-фторбензол.

К раствору продукта предыдущей стадии (100 г, 434 ммоль) в ACN (1,0 л) добавляли частями N-бромсукцинимид (85 г, 477 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч, выливали в воду (1,3 л) и экстрагировали EtOAc (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (800 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (83 г) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ (ppm) 7,27-7,43 (м, 6H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 2,64 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,15 (т, J=7,2 Гц, 1H).

Получение 2. 2-(4-(Бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

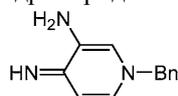


Смесь соединения получения 1 (83 г, 268 ммоль), бис(пинаcolato)диборона (102 г, 402 ммоль) и KOAc (79,0 г, 805 ммоль) в диоксане (830 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза и добавляли Pd(dppf)Cl₂ (3,93 г, 5,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 4 ч в атмосфере азота.

Смесь охлаждали до 25°C, выливали в воду (1 л) и экстрагировали EtOAc (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (800 мл), сушили над сульфатом натрия и очищали хроматографией на силикагеле. Продукт промывали метанолом (200 мл), фильтровали и фильтровальную лепешку сушили с получением указанного в заголовке соединения (65 г) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ (ppm) 7,26-7,42 (м, 5H), 6,74 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 2,76 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,25 (с, 12H), 1,06 (т, J=7,6 Гц, 3H).

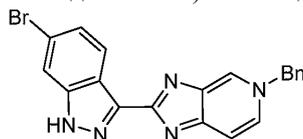
Получение 3. 1-Бензил-4-имино-1,4-дигидропиридин-3-амин



К раствору пиридин-3,4-диамина (200 г, 1,8 моль) в ACN (17,0 л) добавляли бензилбромид (306 г, 1,79 моль) и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч, фильтровали и фильтровальную лепешку высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (250 г) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (d₆-DMSO, 400 МГц) δ (ppm) 8,02 (дд, J = 7,2, 1,6 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,34-7,41 (м, 5H), 6,79 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 5,36 (с, 2H).

Получение 4. 5-Бензил-2-(6-бром-1H-индазол-3-ил)-5H-имидазо[4,5-с]пиридин



(а) 6-Бром-1H-индазол-3-ил-карбальдегид.

Раствор NaNO₂ (704 г, 10,2 моль) в воде (1 л) добавляли по каплям к раствору 6-бром-1H-индола (400 г, 2,0 моль) в ацетоне (7 л) при 10°C. Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 30 мин, водный 3М HCl (437 мл) медленно добавляли при интенсивном перемешивании, поддерживая внутреннюю температуру между 10 и 25°C. Раствор перемешивали при 20°C в течение 3 ч и концентрировали при сохранении температуры ниже 35°C. Твердое вещество собирали фильтрованием. Фильтровальную лепешку промывали смесью 1:2 петролейный эфир:МТБЕ (800 мл). Твердые вещества собирали фильтрованием и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (450 г) в виде твердого вещества черно-коричневого цвета.

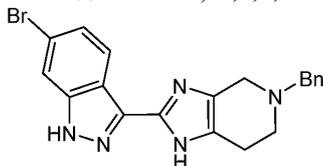
¹H ЯМР (CH₃OD, 400 МГц) δ (ppm) 7,77 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,22 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 5,70 (с, 1H).

б) 5-Бензил-2-(6-бром-1H-индазол-3-ил)-5H-имидазо[4,5-с]пиридин.

К перемешиваемому раствору 6-бром-1H-индазол-3-ил-карбальдегида (150,0 г, 666 ммоль) и 1-бензил-4-имино-1,4-дигидропиридин-3-амина (127,5 г, 639,9 ммоль) в DMF (750 мл) загружали NaHSO₃ (83,2 г, 799,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 140°C и выливали в воду (3,5 л). Осадок фильтровали и промывали водой (1 л) с получением указанного в заголовке соединения (180 г) в виде твердого вещества черно-коричневого цвета.

¹H ЯМР (d₆-DMSO, 400 МГц) δ (ppm) 8,69 (с, 1H) 8,71 (д, J=7,2 Гц, 1H) 8,37 (д, J=8,4 Гц, 1H) 8,07 (д, J=6,4 Гц, 1H) 7,97 (с, 1H) 7,38-7,43 (м, 3H) 7,50-7,54 (м, 4H) 5,87 (с, 2H).

Получение 5. 5-Бензил-2-(6-бром-1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин

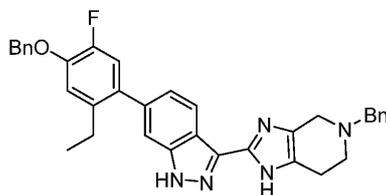


К раствору 5-бензил-2-(6-бром-1H-индазол-3-ил)-5H-имидазо[4,5-с]пиридина (23,0 г, 56,9 ммоль) в MeOH (200 мл) и THF (1 л) добавляли NaBH₄ (12,9 г, 341,3 ммоль) частями и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Добавляли уксусную кислоту (10 экв.), раствор концентрировали до-

суха и очищали хроматографией на силикагеле (30 г силикагеля, 0-10% MeOH/DCM с 0,1% TEA) с получением указанного в заголовке соединения (6,0 г).

^1H ЯМР (d_6 -DMSO, 400 МГц) δ (ppm) 8,24 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,28-7,37 (м, 7H), 3,74 (с, 2H), 3,48 (шир.с, 2H), 2,80 (с, 2H), 2,66 (с, 2H).

Получение 6. 5-Бензил-2-(6-(4-(бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)-1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин



(а) трет-Бутил 5-бензил-2-(6-бром-1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-карбоксилат.

Две реакции проводили параллельно. Суспензию 5-бензил-2-(6-бром-1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридина (80 г, 196 ммоль), ди-трет-бутилдикарбоната (128 г, 587,8 ммоль, 135 мл) и TEA (79,3 г, 784 ммоль, 109 мл) в DCM (1 л) перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Две реакционные суспензии объединяли, концентрировали досуха, и очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc 10:1-0:1) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (170,0 г).

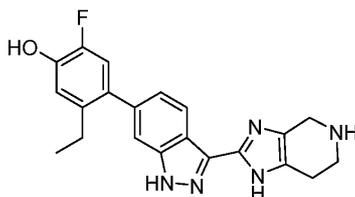
(b) 5-Бензил-2-(6-бром-1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин.

Две реакции проводили параллельно. Раствор продукта предыдущей стадии (85 г, 140 ммоль) и 4M HCl в MeOH (400 мл) в DCM (400 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционные смеси объединяли и концентрировали досуха, DCM (250 мл) добавляли при перемешивании и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Фильтровальную лепешку промывали DCM (2x20 мл) и сушили с получением указанного в заголовке соединения (85 г) в виде не совсем белого твердого вещества.

(с) 5-Бензил-2-(6-(4-(бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)-1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин.

Восемьдесят пять реакций проводили параллельно. Продукт предыдущей стадии (1,0 г, 2,5 ммоль), 2-(4-(бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (873 мг, 2,5 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (227 мг, 196. мкмоль) растворяли в смеси воды (4 мл) и диоксана (10 мл). Реакционный флакон барботировали азотом в течение 2 мин и быстро добавляли Na₂CO₃ (779 мг, 7,4 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 1,5 ч. 85 реакционных смесей объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (500 мл) и очищали хроматографией на силикагеле (150 г силикагеля, элюированный DCM:THF (6:1-3:1)) с получением соединения указанного в заголовке соединения (50 г) в виде не совсем белого твердого вещества.

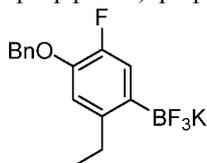
Получение 7. 5-Этил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол



Смесь 5-бензил-2-(6-(4-(бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)-1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридина (44,5 г, 79,8 ммоль), Pd(OH)₂/C (25 г, 2,7 ммоль, 50% чистота) и TFA (44,5 г, 390 ммоль, 28,9 мл) в MeOH (500 мл) перемешивали в атмосфере водорода (50 фунтов на кв.дюйм) в течение 4 ч и фильтровали. Pd(OH)₂/C (25 г, 2,7 ммоль, 50% чистота) добавляли к фильтрату и полученную суспензию перемешивали в атмосфере водорода (50 фунтов на кв.дюйм) при 25°C в течение 12 ч. Суспензию объединяли с суспензией из предшествующей реакции в масштабе 5,5 г и фильтровали. Фильтровальную лепешку промывали 20:1 MeOH:TFA (2x200 мл). Объединенный фильтрат концентрировали и добавляли 4M HCl в MeOH (200 мл) к остатку при перемешивании. Полученную суспензию концентрировали, суспендировали MeOH (80 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Белое твердое вещество выпало в осадок. Твердое вещество фильтровали, фильтровальную лепешку промывали MeOH (2x10 мл) и сушили в вакууме с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (24,8 г) в виде не совсем белого твердого вещества. (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₁H₂₀FN₅O 378,17 найдено 378,1.

^1H ЯМР (d_6 -DMSO, 400 МГц) δ (ppm) 8,23 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,35 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 6,90-6,97 (м, 2H), 4,57 (с, 2H), 3,72 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,22 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,51 (кв, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,04 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

Получение 8. (4-(Бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)трифторборат, калий



(a) 1-(Бензилокси)-4-бром-5-этил-2-фторбензол.

К смеси 4-бром-5-этил-2-фторфенола (50 г, 228 ммоль) и DMF (200 мл) добавляли карбонат калия (34,7 г, 251 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин; добавляли по каплям бензилбромид (25,8 мл, 217 ммоль); реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и выливали в воду (1 л). Добавляли этилацетат (1 л); фазы разделяли; органический слой промывали насыщенным соевым раствором (1 л) и сушили над сульфатом натрия с последующим удалением растворителя с получением неочищенного указанного в заголовке промежуточного соединения (71 г) в виде густого масла. Метод А ВЭЖХ. Время удерживания 17,37 мин.

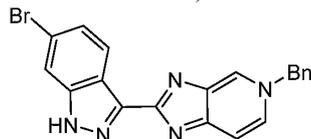
(b) 2-(4-(Бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

Смесь продукта предыдущей стадии (70 г, 226 ммоль) и диоксана (800 мл) продували азотом и затем добавляли бис(пинаколато)диборон (86 г, 340 ммоль), а затем ацетат калия (66,7 г, 679 ммоль). Реакционную смесь продували азотом; добавляли Pd(dppf)Cl₂ (3,31 г, 4,53 ммоль); реакционную смесь нагревали при 120°C в атмосфере азота в течение 4 ч; охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали ротационным испарением и разделяли между водой (800 мл) и этилацетатом (800 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (800 мл) и сушили сульфатом натрия с последующим удалением растворителя. Неочищенный продукт растворяли в DCM (400 мл) и очищали хроматографией на силикагеле (1 кг силикагеля, элюированный 20% этилацетат в гексанах (2 л)). Растворитель удаляли ротационным испарением с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (81 г) в виде светло-желтого масла.

(c) (4-(Бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)трифторборат, калий.

Продукт предыдущей стадии (81 г, 227 ммоль) смешивали с ацетоном (400 мл) до полного растворения и добавляли метанол (400 мл) с последующим добавлением 3М калий водород дифторида в воде (379 мл, 1137 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Большую часть растворителя удаляли ротационным испарением. Добавляли воду (500 мл) и полученную густую суспензию перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Флакон и осадок промывали водой (2×100 мл) и твердое вещество сушили в течение ночи. Добавляли толуол (400 мл), из которого 200 мл удаляли ротационным испарением при 50°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Твердое вещество сушили с получением указанного в заголовке соединения (69,7 г, 205 ммоль, 90% выход) в виде белого твердого вещества. Метод А ВЭЖХ. Время удерживания 10,90 мин.

Получение 9. 5-Бензил-2-(6-бром-1H-индазол-3-ил)-5H-имидазо[4,5-с]пиридин



(a) 1-Бензил-4-имино-1,4-дигидропиридин-3-амин.

Смесь пиридин-3,4-диамина (700 г, 6,414 моль) и ACN (15,5 л) перемешивали в течение 80 мин от 25 до 15°C. Раствор бензилбромида (763 мл, 6,414 моль) в ACN (1 л) добавляли в 10 мин и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 25°C и при 20°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали. Реактор и осадок на фильтре промывали ACN (8 л) и нагревали до 25°C и снова промывали ACN (8 л) и нагревали до 25°C. Твердые вещества сушили на фильтре в течение 3 ч в атмосфере азота, при 50°C под вакуумом в течение 2 ч и затем при комнатной температуре в течение ночи с получением HBR соли указанного в заголовке промежуточного соединения (1659 г, 5,922 моль, 92% выход). Метод ВЭЖХ В. Время удерживания 3,74 мин.

(b) 5-Бензил-2-(6-бром-1H-индазол-3-ил)-5H-имидазо[4,5-с]пиридин.

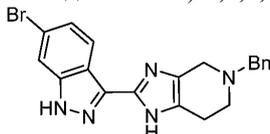
Раствор 6-бром-1H-индазол-3-карбальдегида (558 г, 2,480 моль), продукта предыдущей стадии (746 г, 2,529 моль) и DMF (4,75 л) перемешивали в течение 80 мин и бисульфит натрия (261 г, 2,504 моль) добавляли при перемешивании. Реакционную смесь нагревали до 135°C и выдерживали в течение 2 ч и давали охладиться до комнатной температуры в течение около 3 ч, охлаждали до 2°C и выдерживали в течение 1 ч при 0-5°C. Суспензию фильтровали на фильтре под давлением путем медленной фильтрации. В реактор добавляли DMF (1 л) и реакционную смесь охлаждали до 5°C. Осадок на фильтре промывали и процедуру повторяли с другой частью DMF (4 л). Осадок на фильтре промывали ACN (1 л) и сушили в атмосфере азота и под вакуумом в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (1080 г, 2,591 моль, 105% выход, 97% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. Метод ВЭЖХ В.

Время удерживания 7,83 мин.

Смесь указанного в заголовке соединения (1000 г, 2,474 моль) и MeTHF (6 л) нагревали до 55°C и 1М гидроксида натрия (3,216 л) добавляли в течение 5 мин. Температура снижалась до 45°C и смесь разбавляли холодным раствором гидроксида натрия.

Слоям давали возможность отделиться, а затем водную воду сливали. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем до 5°C и выдерживали в течение ночи. Смесь фильтровали и реактор и осадок на фильтре промывали MeTHF (1 л). Полученное бежево-желтое твердое вещество сушили на фильтре в течение 3 дней с получением указанного в заголовке соединения (700 г, 1,680 моль, 67,9% выход, 97% чистота) в виде бледно-желтого твердого вещества. Метод ВЭЖХ В. Время удерживания 7,84 мин.

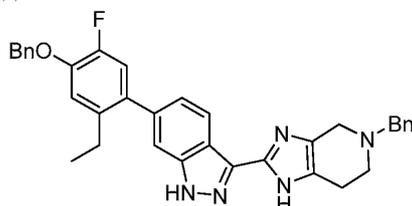
Получение 10. 5-Бензил-2-(6-бром-1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин



В 15 л флакон добавляли 5-бензил-2-(6-бром-1H-индазол-3-ил)-5H-имидазо[4,5-с]пиридин (350 г, 866 ммоль) с последующим добавлением MeTHF (4 л), метанола (2 л) и воды (1 л). Суспензию перемешивали при 25°C в течение 45 мин и добавляли NaBH₄ (197 г, 5195 ммоль) в двух частях. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Добавляли воду (1 л) с последующим добавлением 20% мас. раствор хлорида натрия (2 л) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и слои оставляли отделяться. Водный слой сливали; добавляли NaOH (1,732 л) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин; слои оставляли отделяться и водный слой сливали.

Органический слой объединяли с продуктом второй партии в том же масштабе и концентрировали примерно до половины объема ротационным испарением при 55°C. Слоям давали осадиться и водный слой сливали. К органическому слою добавляли 3М HCl в CPME (1,732 л) при 35°C, затем MeTHF (4 л) и MeOH (4 л) и смесь нагревали до 60°C с образованием густой суспензии, охлаждали до 25°C за 5 ч и выдерживали при этой температуре в течение ночи. Суспензию переносили в фильтр под давлением и влажный осадок на фильтре переносили на два сушильных подноса при 55°C и сушили в вакууме и в атмосфере азота в течение 6 ч и затем при 35°C в течение 2 дней с получением 3 HCl соли указанного в заголовке соединения (609 г, 1153 ммоль, 66,6% выход, 98% чистота) в виде желтого/бежевого игольчатого твердого тела. Метод ВЭЖХ В. Время удерживания 5,93 мин.

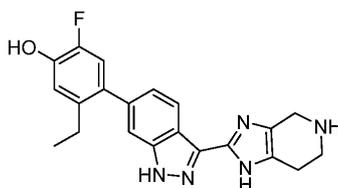
Получение 11. 5-Бензил-2-(6-(4-(бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)-1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин



В 5 л колбу добавляли карбонат цезия (123 г, 377 ммоль) и воду (455 мл) при перемешивании при 22°C, затем 5-бензил-2-(6-бром-1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин, 3 HCl (65 г, 126 ммоль) и MeOH (1365 мл). Суспензию нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 0,5 ч и добавляли карбонат цезия (127 г, 389 ммоль), а затем (4-(бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)трифторборат, калий (52,8 г, 157 ммоль). Суспензию продували азотом три раза, добавляли бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) (8,89 г, 12,56 ммоль) и реакционную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 42 ч. Добавляли дополнительно (4-(бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)трифторборат, калий (5,28 г, 15,7 ммоль) и карбонат цезия (16,4 г, 50,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение дополнительных 18 ч и охлаждали до 25°C.

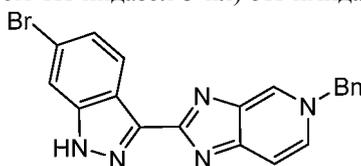
К реакционной смеси добавляли 1М HCl в воде (502 мл, 502 ммоль), затем воду (3 л). Полученную суспензию перемешивали при 22°C в течение 1 ч и фильтровали. Фильтровальную лепешку промывали водой (1 л) и сушили в вакууме и в атмосфере азота для получения 3 HCl соли указанного в заголовке соединения (88 г, 132 ммоль, 105% выход), которое использовали непосредственно на следующей стадии. Метод ВЭЖХ В. Время удерживания 10,07 мин.

Получение 12. 5-Этил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол



Раствор 5-бензил-2-(6-(4-(бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)-1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридина (70,6 г, 127 ммоль) в EtOH (845 мл) и 1,25М HCl в MeOH (203 мл, 253 ммоль) перемешивали в атмосфере азота в течение 10 мин при нагревании до 50°C и затем немедленно добавляли 10 мас.% Pd/C (8,45 г), затем газообразный водород. Реакционную смесь герметизировали под водородом (50 фунтов на кв.дюйм) при 50°C в течение 3 ч, фильтровали через целит и концентрировали до 169 мл. Добавляли этилацетат (845 мл), реакционную смесь концентрировали до 169 мл, добавляли EtOAc (1521 мл) и реакционную смесь перемешивали при 22°C в течение 1 ч, охлаждали до 0°C, затем выдерживали в течение 1 ч и фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (100 мл) и сушили в вакууме и в атмосфере азота с получением 3 HCl соли указанного в заголовке продукта (52 г, 107 ммоль, 70,5% выход). Метод ВЭЖХ В. Время удерживания 6,06 мин.

Получение 13. 5-Бензил-2-(6-бром-1H-индазол-3-ил)-5H-имидазо[4,5-с]пиридин



(а) 5-Бензил-2-(6-бром-1H-индазол-3-ил)-5H-имидазо[4,5-с]пиридин.

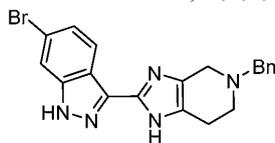
Раствор 6-бром-1H-индазол-3-карбальдегида (550 г, 2,444 моль), 1-бензил-4-имино-1,4-дигидропиридин-3-амин HBr (721 г, 2,333 моль) и DMAc (2,65 л) перемешивали в течение 60 мин и добавляли бисульфит натрия (257 г, 2,468 моль). Реакционную смесь нагревали до 135°C и выдерживали в течение 3 ч и давали охладиться до 20°C и выдерживали при 20°C в течение ночи.

Добавляли ацетонитрил (8 л) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 15°C. Суспензию фильтровали на фильтре под давлением при средней скорости фильтрации. В реактор добавляли ACN (1 л) Осадок на фильтре промывали ACN реактор промывали и сушили в атмосфере азота в течение ночи и затем под вакуумом при 50°C в течение 24 ч для получения HBr соли указанного в заголовке соединения (1264 г, 2,444 моль, 100% выход, 94% чистота) в виде плотного влажного бежево-го/коричневого твердого вещества. Метод ВЭЖХ В. Время удерживания 8,77 мин.

Смесь продукта предыдущей стадии (1264 г, 2,444 моль), MeTHF (6 л) и воды (2,75 л) нагревали до 65°C и добавляли гидроксид натрия 50 мас.% (254 г, 3,177 моль) в течение 5 мин и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, затем до 5°C и выдерживали в течение 2 ч. Суспензию фильтровали и реактор и осадок на фильтре промывали MeTHF (1 л). Полученное бежево-желтое твердое вещество сушили на фильтре в атмосфере азота в течение 3 дней с получением указанного в заголовке соединения (475 г, 1,175 ммоль, 48% выход) в виде бежевого/желтого твердого вещества. Маточный раствор (около 8 л) концентрировали до около 2 л, после чего твердые вещества начали выпадать. Суспензию нагревали до 50°C, выдерживали в течение 2 ч, охлаждали до 5°C в течение 2 ч, перемешивали в течение ночи и фильтровали. Осадок на фильтре промывали MeTHF (100 мл) и сушили в течение ночи под вакуумом при 40°C с получением дополнительного указанного в заголовке соединения (140 г, 0,346 моль, 14% выход).

Смесь общего продукта предыдущей стадии в комбинации с продуктом второй партии в том же масштабе (1500 г, 3,710 моль) и MeTHF (4 л) перемешивали при 20°C в течение 2 ч и фильтровали. Реактор и осадок на фильтре промывали MeTHF (1,5 л). Полученное бежево-желтое твердое вещество сушили в атмосфере азота в течение 3 дней с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого желтого твердого вещества (1325 г, 3,184 моль, 86% выход (общий 68% выход), 97% чистота). Метод ВЭЖХ В. Время удерживания 8,77 мин.

Получение 14. 5-Бензил-2-(6-бром-1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин

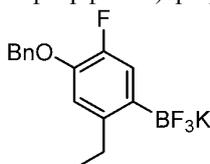


В 15 л флакон добавляли 5-бензил-2-(6-бром-1H-индазол-3-ил)-5H-имидазо[4,5-с]пиридин (440 г, 1,088 моль), а затем MeTHF (4,5 л), метанол (2,25 л) и воду (1,125 л). Суспензию охлаждали до 20°C, перемешивали в течение 1 ч и добавляли NaBH₄ (247 г, 6,530 моль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Добавляли воду (1,125 л), а затем 20 мас.% раствор хлорида натрия (1,125 л) и смесь перемешивали в течение 30 мин и слои оставляли отделяться. Водный слой сливали. Добавляли предва-

рительно смешанный раствор NaOH (522 г) и воды (5 л) и реакционную смесь перемешивали в течение 60 мин; слои оставляли отделяться и водный слой сливали. Были подготовлены две дополнительные партии в том же масштабе. Органический слой из одной партии концентрировали при пониженном давлении в реакторе с рубашкой с 15 л рубашкой, установленной при 50°C, внутренней температурой 20°C.

Дополнительные партии добавляли в реактор и концентрировали по одному, что приводило к образованию суспензии около 6 л в объеме. Суспензию нагревали до 50°C, добавляли IPAс (6 л) и смесь выдерживали при 60°C в течение 1,5 ч, охлаждали до 20°C в течение 10 ч, нагревали до 60°C в течение 50 ч, охлаждали до 20°C за 5 ч, затем охлаждали до 5°C и выдерживали в течение 3 ч. Смесь фильтровали и реактор и осадок на фильтре промывали предварительно смешанным раствором IPAс (1 л) и MeTHF (1 л), предварительно охлажденным до 5°C. Твердые вещества сушат в атмосфере азота на фильтре при 40°C в течение 3 дней с получением указанного в заголовке соединения (1059 г, 2,589 моль, 79% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. Затем материал далее сушили в вакуумной печи при 50-60°C в течение 8 ч и при 27°C в течение 2 дней с получением указанного в заголовке соединения (1043 г, 2,526 моль, 77% выход, 99% чистота). Метод ВЭЖХ В. Время удерживания 6,73 мин.

Получение 15. (4-(Бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)трифторборат, калий



(a) 2-(4-(Бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

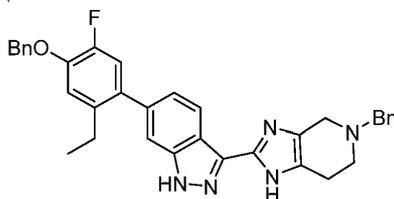
Смесь 1-(бензилокси)-4-бром-5-этил-2-фторбензола (520 г, 1682 ммоль) и диоксана (5193 мл) продували азотом и затем добавляли бис(пинаколато)диборон (641 г, 2523 ммоль), затем ацетат калия (495 г, 5046 ммоль). Реакционную смесь продували азотом; добавляли Pd(dppf)Cl₂ (41,2 г, 50,5 ммоль); реакционную смесь продували азотом, нагревали при 103°C в атмосфере азота в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали вакуумной дистилляцией и разделяли между этилацетатом (5204 мл) и водой (5212 мл). Реакционную смесь фильтровали через целит; органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2606 мл) с последующим удалением растворителя вакуумной дистилляцией с получением неочищенного продукта в виде густого черного масла (~800 г).

Неочищенный продукт растворяли в DCM (1289 мл) и очищали хроматографией на силикагеле (2627 г силикагеля, предварительно растворенного в гексане, элюировали 20% этилацетатом в гексане (10,35 л)). Растворитель удаляли вакуумной дистилляцией для получения светло-желтого масла (600 г). Метод ВЭЖХ С. Время удерживания 33,74 мин.

(b) (4-(Бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)трифторборат, калий.

Продукт предыдущей стадии (200 г, 561 ммоль) смешивали с ацетоном (1011 мл) до полного растворения и добавляли метанол (999 мл), затем добавляли 3М калий водород дифторид (307 г, 3930 ммоль) растворяли в воде (1310 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3,5 ч. Большую часть органического растворителя удаляли вакуумной дистилляцией. Добавляли воду (759 мл) и полученную густую суспензию перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (506 мл) и твердые вещества сушили на фильтре в течение 30 мин. Твердые вещества суспендировали в ацетоне (1237 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Полученную суспензию фильтровали и твердые вещества промывали ацетоном (247 мл). Раствор ацетона концентрировали вакуумной перегонкой и постоянный объем (2 л) поддерживали медленным добавлением толуола (2983 мл) до тех пор, пока весь ацетон и вода не были перегнаны. Раствор толуола перегоняли до густой желтой суспензии путем ротационного испарения, за это время продукт осаждался в виде белых твердых веществ. К смеси добавляли дополнительную порцию толуола (477 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Смесь затем фильтровали и промывали толуолом (179 мл) и сушили в вакууме при 50°C в течение 24 ч с получением указанного в заголовке соединения (104 г, 310 ммоль, 55% выход) в виде свободнотекущего, рыхлого, слегка не совсем белого твердого вещества. Метод ВЭЖХ С. Время удерживания 27,71 мин.

Получение 16. 5-Бензил-2-(6-(4-(бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)-1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин

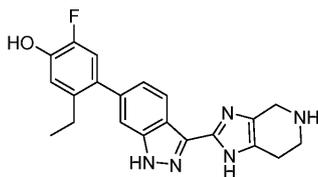


(a) 5-Бензил-2-(6-(4-(бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)-1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин.

Смесь бис(пинаколато)диборона (250 г, 984 ммоль) и IPA (1,88 л) перемешивали до растворения и затем добавляли раствор калия водорода дифторида (538 г, 6,891 моль) в воде (2,31 л) частями в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и фильтровали. Гельподобные твердые вещества суспендировали водой (1,33 л) до тех пор, пока смесь не образовывала прозрачный гидрогель и затем в течение еще 45 мин. Полученные твердые частицы/гель фильтровали, затем повторно суспендировали в ацетоне (1,08 л), фильтровали, высушивали на воздухе на фильтре в течение 30 мин и сушили в течение ночи для получения рыхлого белого твердого вещества (196,7 г).

В 5 л флакон добавляли 5-бензил-2-(6-бром-1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (135 г, 331 ммоль), (4-(бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)трифторборат, калий (133 г, 397 ммоль), и белый твердый продукт предыдущей стадии (40,5 г), затем MeTHF (1,23 л) и MeOH (1,75 л). Полученную суспензию трижды дегазировали азотом. К суспензии добавляли дегазированный раствор карбоната цезия (431 г, 1,323 моль) в воде (1,35 л). Суспензию дважды дегазировали, добавляли Pd(amphos)₂Cl₂ (11,71 г, 16,53 ммоль), суспензию снова дегазировали дважды и реакционную смесь перемешивали при 67°C в течение ночи и охлаждали до 20°C. Слои разделяли и обратно экстрагировали MeTHF (550 мл). Органические слои объединяли и концентрировали ротационным испарением до осаждения твердых частиц. Добавляли MeTHF (700 мл) и реакционную смесь перемешивали при 65°C. Слои разделяли и водную фазу обратно экстрагировали MeTHF (135 мл). Органические фазы объединяли и концентрировали до примерно 300 мл, получая густую оранжевую суспензию. К суспензии добавляли MeOH (270 мл), затем 1M HCl (1,325 л) при 20°C с быстрым перемешиванием. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и добавляли воду (1 л) и полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч. Твердые вещества фильтровали, промывали водой (150 мл), сушили на фильтре в течение 10 мин и при 45°C в атмосфере азота в течение 16 ч с получением 2 HCl-соли указанного в заголовке соединения (221,1 г, 351 ммоль, 92,2% чистота) в виде светло-желтого твердого вещества. Метод ВЭЖХ С. Время удерживания 23,41 мин.

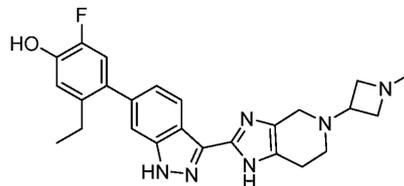
Получение 17. 5-Этил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол



В 1 л флакон добавляли 5-бензил-2-(6-(4-(бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)-1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо [4,5-с] пиридин, 2 HCl (40 г, 63,4 ммоль) в виде суспензии в этаноле (348 мл) и 1,25M HCl в MeOH (101 мл) и воду (17,14 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 5 мин и добавляли 10 мас.% Pd/C, 50 мас.% H₂O (4,05 г, 1,903 ммоль). Реактор герметизировали, продували H₂ под давлением до 1-2 фунтов на кв.дюйм., нагревали до 50°C и реакционную смесь перемешивали в течение ночи и фильтровали через Целит. Реактор и фильтр промывали метанолом (100 мл).

Отфильтрованный раствор объединяли с продуктом второй партии в масштабе 98 ммоль и концентрировали до 390 г. EtOAc (2,04 л) медленно добавляли при перемешивании и затем раствор охлаждали до 5°C при перемешивании. Твердые вещества фильтровали, промывали EtOAc (510 мл) и сушили в течение ночи при 45°C в атмосфере азота с получением 2 HCl-соли указанного в заголовке соединения (58 г, 80% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. Метод ВЭЖХ С. Время удерживания 12,83 мин.

Пример 1. 5-Этил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилазетидин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол



а) 4-(3-(5-(Азетидин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенол.

Смесь 5-этил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил) фенола HCl (300 мг, 0,795 ммоль), трет-бутил 3-оксазетидин-1-карбоксилата (272 мг, 1,590 ммоль) и уксусной кислоты (0,137 мл, 2,385 ммоль) в смеси THF (6 мл) и DMF (2 мл) нагревали при 40°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (505 мг, 2,385 ммоль) и нагревали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь объединяли с параллельной реакцией в масштабе 0,132 ммоль и концентрировали. Полученный остаток разделяли между EtOAc (200 мл) и насыщенным хлоридом аммония (30 мл). Органический слой промывали

водой (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (24 г силикагеля, 0-15% MeOH/DCM). Желаемые фракции объединяли и концентрировали, получая белое мягкое твердое вещество.

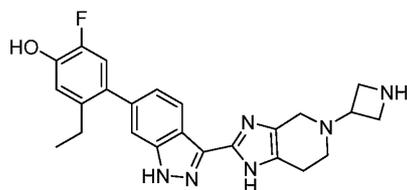
Твердое вещество обрабатывали 4н. HCl в 1,4-диоксане (3,97 мл) и воде (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч, концентрировали и сушили вымораживанием с получением HCl-соли указанного в заголовке промежуточного соединения (388 мг, 0,768 ммоль, 83% выход) в виде белого твердого вещества. (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₄H₂₅FN₆O 433,21, найдено 433.

(b) 5-Этил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилазетидин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол.

К раствору продукта предыдущей стадии (259,4 мг, 0,513 ммоль) в MeOH (7 мл) при комнатной температуре добавляли 37% раствор формальдегида в воде (0,076 мл, 1,026 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и затем добавляли цианоборгидрид натрия (129 мг, 2,053 ммоль) и смесь оставляли в течение ночи. На следующий день добавляли при комнатной температуре боргидрид натрия (194 мг, 5,13 ммоль). Через 1 ч реакцию гасили медленным добавлением уксусной кислоты (5 мл) и воды (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, концентрировали и добавляли дополнительную воду (3 мл). Реакционную смесь фильтровали, очищали препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали с получением соли TFA указанного в заголовке соединения (132 мг) в виде желтоватого твердого вещества. (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₅H₂₇FN₆O 447,22, найдено 447.

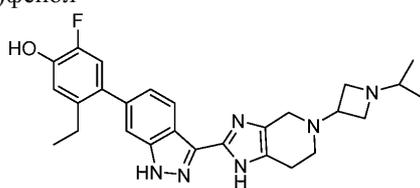
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,17 (дд, J=8,5, 0,9 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=1,4, 0,8 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J=11,6 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,58-4,43 (м, 1H), 4,41-4,28 (м, 1H), 4,23-3,97 (м, 2H), 3,81-3,67 (м, 3H), 3,00 (с, 3H), 2,97-2,88 (м, 4H), 2,53 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 1,05 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 2. 4-(3-(5-(Азетидин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенол



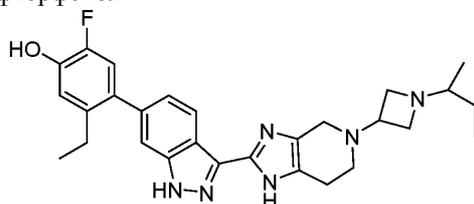
К раствору 5-этил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенола (50 мг, 0,132 ммоль) и трет-бутил 3-оксоазетидин-1-карбоксилата (68,0 мг, 0,397 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (50,0 мг, 0,795 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, растворяли в 5 мл 2:1 уксусная кислота:вода (5 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ. Фракции продукта объединяли и растворитель выпаривали. К чистому сухому продукту добавляли ACN (1 мл) и 4н. HCl в диоксане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соли TFA указанного в заголовке соединения (20 мг). (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₄H₂₅FN₆O 433,21, найдено 433.

Пример 3. 5-Этил-2-фтор-4-(3-(5-(1-изопропилазетидин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол



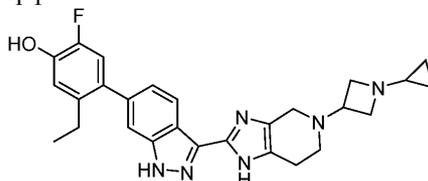
К раствору 4-(3-(5-(азетидин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенола (15 мг, 0,035 ммоль) и ацетона (10,07 мг, 0,173 ммоль) в MeOH (2,0 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (17,44 мг, 0,277 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали под вакуумом и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соли TFA указанного в заголовке соединения (10,4 мг). (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₇H₃₁FN₆O 475,25, найдено 475,1.

Пример 4. 4-(3-(5-(1-(втор-Бутил)азетидин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенол



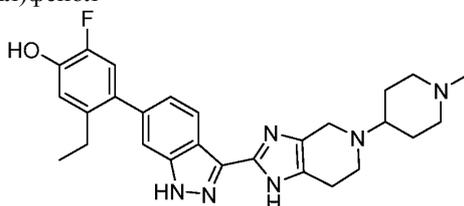
Используя способ, аналогичный способу примера 3 в масштабе 0,045 ммоль с реагентом 2-бутанолом вместо ацетона, была получена соль TFA указанного в заголовке соединения (10 мг). (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{28}H_{33}FN_6O$ 489,27, найдено 489,2.

Пример 5. 4-(3-(5-(1-Циклопропилазетидин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенол



К раствору 4-(3-(5-(азетидин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенола (349 мг, 0,807 ммоль), [(1-этоксциклопропил)окси]триметилсилана (0,811 мл, 4,03 ммоль) и уксусной кислоты (0,185 мл, 3,23 ммоль) в метаноле (4,03 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (507 мг, 8,07 ммоль) в метаноле (4,03 мл). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч, концентрировали ротационным испарением и очищали препаративной ВЭЖХ. Фракции объединяли с получением соли TFA указанного в заголовке соединения (62 мг). (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{27}H_{29}FN_6O$ 473,24, найдено 473,2.

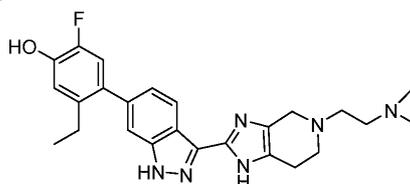
Пример 6. 5-Этил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол



К раствору 5-этил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенола HCl (0,80 г, 1,93 ммоль), уксусной кислоты (0,33 мл, 5,80 ммоль), и 1-метилпиперидин-4-она (0,29 мл, 2,32 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,229 г, 5,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (612 мг). (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{27}H_{31}FN_6O$ 475,25, найдено 475,1.

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,19 (дд, J=8,5, 1,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 6,94 (д, J=11,7 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,75-3,61 (м, 2H), 3,53-3,37 (м, 4H), 3,22-3,08 (м, 1H), 3,07-3,00 (м, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,52 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 2,43-2,30 (м, 3H), 2,19-2,01 (м, 3H), 1,05 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 7. 4-(3-(5-(2-(Диметиламино)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенол



(а) трет-Бутил (2-(2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)карбамат.

К суспензии 5-этил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол HCl (600 мг, 1,45 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли трет-бутил (2-оксоэтил)карбамат (277 мг, 1,74 ммоль) и уксусную кислоту (0,25 мг, 4,35 ммоль), затем триацетоксиборгидрид натрия (922 мг, 4,35 ммоль) порциями в течение нескольких минут и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 96 ч. Реакционную смесь концентрировали ротационным испарением и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соли TFA указанного промежуточного соединения (364 мг).

(б) 4-(3-(5-(2-Аминоэтил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенол.

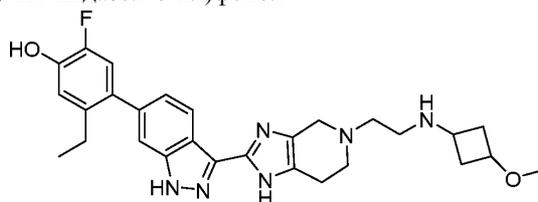
К продукту предыдущей стадии (364 мг, 0,57 ммоль) добавляли 4M HCl в диоксане (3 мл) и воду (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, концентрировали ротационным испарением, выпаривали EtOAc (3x5 мл) ротационным испарением и сушили в высоком вакууме с получением HCl соли указанного в заголовке промежуточного соединения (283 мг), которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(с) 4-(3-(5-(2-(Диметиламино)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенол.

К раствору продукта предыдущей стадии (283 мг) в MeOH (11 мл) при комнатной температуре добавляли 37% раствор формальдегида в воде (0,171 мл, 2,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и затем добавляли цианоборгидрид натрия (252 мг, 4,02 ммоль). Через 1 ч 15 мин добавляли боргидрид натрия (152 мг, 4,02 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали ротационным испарением и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соли TFA указанного в заголовке соединения (141 мг) в виде желтого порошка. (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{25}H_{29}FN_6O$ 449,24, найдено 449.

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,16 (дд, $J=8,5$, 0,9 Гц, 1H), 7,55 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,32 (дд, $J=8,4$, 1,4 Гц, 1H), 6,94 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,40 (дд, $J=6,5$, 5,0 Гц, 2H), 3,12 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,06 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,98-2,86 (м, 8H), 2,52 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,05 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 8. 5-Этил-2-фтор-4-(3-(5-(2-((3-метоксициклобутил)амино)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол



(а) трет-Бутил (2-(2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)карбамат.

К суспензии 5-этил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол HCl (600 мг, 1,45 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли трет-бутил (2-оксоэтил)карбамат (277 мг, 1,74 ммоль) и уксусную кислоту (0,25 мг, 4,35 ммоль), затем триацетоксиборгидрид натрия (922 мг, 4,35 ммоль) порциями в течение нескольких минут и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 96 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (10-70% ACN/вода). с получением соли TFA указанного промежуточного соединения (507 мг).

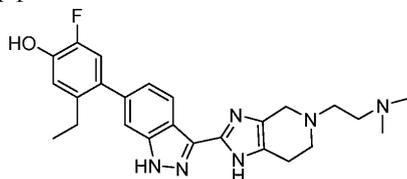
(б) 4-(3-(5-(2-Аминоэтил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенол.

Продукт предыдущей стадии (505 мг, 0,80 ммоль) растворяли в диоксане (8 мл) и воде (1,6 мл) и затем добавляли 4M HCl в диоксане (8 мл, 32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, замораживали и лиофилизировали с получением HCl соли указанного промежуточного соединения, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

(с) 5-Этил-2-фтор-4-(3-(5-(2-((3-метоксициклобутил)амино)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол.

Продукт предыдущей стадии (393 мг, 0,80 ммоль) и уксусную кислоту (0,14 мл, 2,39 ммоль) растворяли в DMF (10 мл), затем добавляли 3-метоксициклобутан-1-он (0,094 мл, 0,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (507 мг, 2,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соли TFA указанного промежуточного соединения (56 мг). (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{28}H_{33}FN_6O_2$ 505,26, найдено 505,3.

Пример 9. 5-Этил-4-(3-(5-(2-(этил(метил)амино)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)-2-фторфенол



(а) трет-Бутил (2-(2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)(метил)карбамат.

Уксусную кислоту (0,166 мл, 2,90 ммоль), трет-бутил метил(2-оксоэтил)карбамат (201 мг, 1,160 ммоль) и 5-этил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол HCl (400 мг, 0,966 ммоль) объединяли в DMF (3,65 мл). Добавляли частями триацетоксиборгидрид натрия (615 мг, 2,90 ммоль) в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и разбавляли EtOAc (50 мл). Органический раствор промывали насыщ. $NaHCO_3$ (2×20 мл). Органическую фазу собирали, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0%-15% MeOH в DCM). Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (491 мг) в виде бесцветного аморфного твердого вещества. (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{29}H_{25}FN_6O_3$ 535,28, найдено 536.

(б) 5-Этил-2-фтор-4-(3-(5-(2-(метиламино)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол.

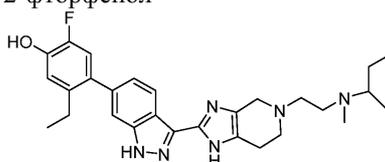
Продукт предыдущей стадии (0,491 г, 0,918 ммоль) растворяли в диоксане (4,59 мл) и воде (4,59 мл)

и 4н. HCl в диоксане (4,59 мл, 18,36 ммоль) медленно добавляли в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, разбавляли водой (20 мл), сушили вымораживанием при -78°C и лиофилизировали с получением ди-HCl соли указанного в заголовке промежуточного соединения м (413 мг).

(с) 5-Этил-4-(3-(5-(2-(этил(метил)амино)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)-2-фторфенол.

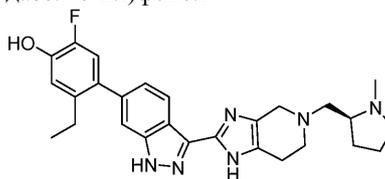
К продукту предыдущей стадии (0,2 г, 0,394 ммоль) растворяли в MeOH (1,971 мл) добавляли ацетальдегид (0,11 мл, 1,971 ммоль), затем цианоборгидрид натрия (248 мг, 3,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, растворяли в 2:1 уксусная кислота:вода, отфильтровывали шприцем и очищали препаративной ВЭЖХ. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением соли TFA указанного в заголовке соединения (25 мг). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{FN}_6\text{O}_3$ 436,28, найдено 436,2.

Пример 10. 4-(3-(5-(2-(втор-Бутил(метил)амино)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенол



Следуя общей методике примера 9, используя бутан-2-он (0,177 мл, 1,971 ммоль) вместо ацетальдегида на стадии (с), получали TFA соль указанного в заголовке соединения (66 мг). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{FN}_6\text{O}_3$ 491,29, найдено 492.

Пример 11. (S)-5-Этил-2-фтор-4-(3-(5-((1-метилпирролидин-2-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол



(а) трет-Бутил (S)-2-((2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат.

К суспензии 5-этил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенола (50 мг, 0,132 ммоль) и (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата (34,3 мг, 0,172 ммоль) в метаноле (1,34 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (33,3 мг, 0,530 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. Добавляли дополнительно цианоборгидрид натрия (33,3 мг, 0,530 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 30 мин. На следующий день добавляли две дополнительные части (S)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата (34,3 мг, 0,172 ммоль), каждый с последующим нагреванием, добавленным при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь растворяли в смеси 8:2 DCM:метанол (8 мл) и очищали хроматографией на силикагеле (100% DCM 15 мин, 0-5% DCM:метанол, 20 мин, 5% DCM:метанол, 20 мин). Фракции объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке промежуточного соединения в виде белого воскообразного твердого вещества (167 мг). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{FN}_6\text{O}_3$ 561,29, найдено 561,3.

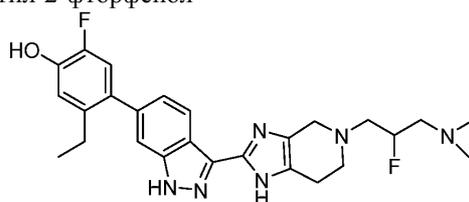
(b) (S)-5-Этил-2-фтор-4-(3-(5-(пирролидин-2-илметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол.

К продукту предыдущей стадии (167 мг, 0,298 ммоль) добавляли DCM (14,9 мл), затем TFA (14,9 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, концентрировали и растворяли в 4:1 вода:уксусная кислота (8 мл) с 8 каплями метанола и очищали препаративной ВЭЖХ. Фракции объединяли и концентрировали с получением соли TFA указанного промежуточного соединения (70 мг) в виде стекловидного белого твердого вещества. (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}$ 461,24, найдено 461,1.

(с) (S)-5-Этил-2-фтор-4-(3-(5-((1-метилпирролидин-2-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол.

К раствору продукта предыдущей стадии (70 мг, 0,152 ммоль) и 37% раствору формальдегида в воде (0,023 мл, 0,304 ммоль) в метаноле (15,2 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (38,2 мг, 0,608 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. Добавляли дополнительную порцию формальдегида (0,023 мл, 0,304 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи и концентрировали. Добавляли метанол (1,52 мл) и цианоборгидрид натрия (382 мг, 6,08 ммоль); реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч; добавляли дополнительно цианоборгидрид натрия (382 мг, 6,08 ммоль); реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение выходных; концентрировали; растворяли 1:1 уксусная кислота:вода (4 мл), фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соли TFA указанного в заголовке соединения (36,4 мг). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_6\text{O}$ 475,25, найдено 475,2.

Пример 12. 4-(3-(5-(3-(Диметиламино)-2-фторпропил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенол



(а) трет-Бутил (3-(2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)-2-фторпропил)карбамат.

К раствору DIPEA (0,505 мл, 2,90 ммоль) и 5-этил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенола, HCl (400 мг, 0,966 ммоль) в DMF (2,416 мл) добавляли по каплям раствор трет-бутил (3-бром-2-фторпропил)карбамата (248 мг, 0,966 ммоль) в DMF (2,416 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительно трет-бутил (3-бром-2-фторпропил)карбамат (248 мг, 0,966 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH:DCM) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (286 мг, 0,518 ммоль, 54% выход). (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₉H₃₄F₂N₆O₃ 553,27, найдено 553.

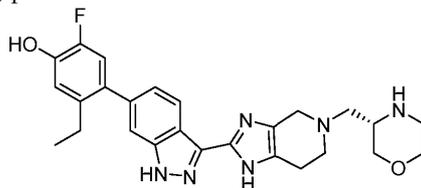
(б) 4-(3-(5-(3-Амино-2-фторпропил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенол.

Продукт предыдущей стадии (0,286 г, 0,518 ммоль) растворяли в диоксане (2,15 мл) и воде (0,48 мл) и 4M HCl в диоксане (2,15 мл, 8,60 ммоль) медленно добавляли в течение 5 мин и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, замораживали и лиофилизировали с получением HCl соли указанного промежуточного соединения (261 мг). (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₄H₂₆F₂N₆O 453,21, найдено 453.

(с) 4-(3-(5-(3-(Диметиламино)-2-фторпропил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенол.

Продукт предыдущей стадии (0,261 г, 0,497 ммоль) и 37% раствор формальдегида в воде (0,083 мл, 1,043 ммоль) объединяли в MeOH (4,97 мл). Добавляли цианоборгидрид натрия (0,156 г, 2,484 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Добавляли боргидрид натрия. Реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением соли TFA указанного в заголовке соединения (30 мг). (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₆H₃₀F₂N₆O 481,24, найдено 481.

Пример 13. (S)-5-Этил-2-фтор-4-(3-(5-(морфолин-3-илметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол

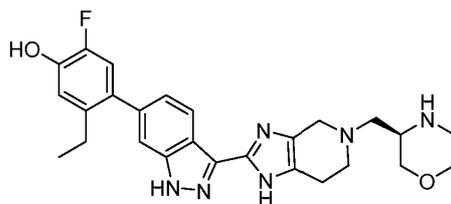


К раствору 5-этил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенола TFA (100 мг, 0,203 ммоль) и трет-бутил (R)-3-формилморфолин-4-карбоксилата (285 мг, 1,325 ммоль) в MeOH (5 мл), добавляли цианоборгидрид натрия (167 мг, 2,65 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

Реакционную смесь концентрировали и добавляли TFA (3 мл) при 0°C. Через 30 мин реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (2-70% ACN/вода) с получением соли TFA указанного в заголовке соединения (55,2 мг). (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₆H₂₉FN₆O₂ 477,23, найдено 477,1.

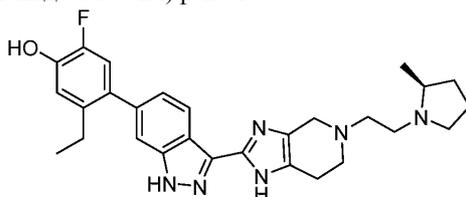
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,16 (дд, J=8,5, 0,9 Гц, 1H), 7,55 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J=11,6 Гц, 1H), 6,90 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,04 (ддд, J=15,8, 12,7, 3,4 Гц, 2H), 3,97-3,72 (м, 4H), 3,66 (тд, J=8,2, 7,3, 3,1 Гц, 1H), 3,57 (дд, J=12,5, 9,1 Гц, 1H), 3,35-3,32 (м, 1H), 3,28-3,12 (м, 2H), 3,07-2,96 (м, 1H), 2,96-2,90 (м, 2H), 2,88 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,52 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 1,05 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 14. (R)-5-Этил-2-фтор-4-(3-(5-(морфолин-3-илметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол



Используя способ, аналогичный способу примера 13, в масштабе 0,159 ммоль, получали TFA соль указанного в заголовке соединения (29,1 мг). (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₆H₂₉FN₆O₂ 477,23, найдено 477,1.

Пример 15. (S)-5-Этил-2-фтор-4-(3-(5-(2-(2-метилпирролидин-1-ил)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол



(a) 4-(3-(5-(2,2-Диметоксиэтил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенол.

К смеси 5-этил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол HCl (200 мг, 0,483 ммоль) и 2,2-диметоксиацетальдегида (0,146 мл, 0,966 ммоль) в MeOH (4,83 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (121 мг, 1,933 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения, (210 мг). (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₅H₂₈FN₅O₃ 466,22, найдено 466.

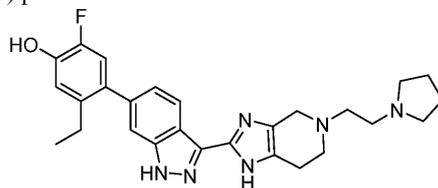
(b) 2-(2-(6-(2-Этил-5-фтор-4-гидроксибензил)-1H-индазол-3-ил)-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этан-1,1-диол.

Продукт предыдущей стадии (210 мг, 0,0451 ммоль) растворяли в MeTHF (4 мл) и добавляли 3n. HCl в воде (4 мл, 12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 дней, концентрировали, растворяли в смеси 1:1 уксусная кислота:вода и очищали препаративной ВЭЖХ. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (150 мг) (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₃H₂₄FN₅O₃ 438,19, найдено 438.

(c) (S)-5-Этил-2-фтор-4-(3-(5-(2-(2-метилпирролидин-1-ил)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол.

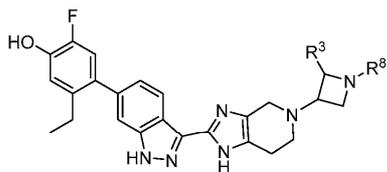
К смеси продукта предыдущей стадии (20 мг, 0,046 ммоль) и (S)-2-метилпирролидина (19 мг, 0,229 ммоль) в MeOH (0,5 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (28,7 мг, 0,457 ммоль) в MeOH (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, растворяли в 2:1 уксусная кислота:вода и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соли TFA указанного в заголовке соединения (6 мг, 0,0084 ммоль, 18% выход). (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₈H₃₃FN₆O 489,27, найдено 489,2.

Пример 16. 5-Этил-2-фтор-4-(3-(5-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол

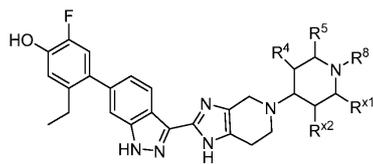


К раствору 5-этил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенола (30 мг, 0,079 ммоль) в DMF (500 мкл) добавляли 1-(2-бромэтил)пирролидин (21,23 мг, 0,119 ммоль) и DIPEA (69,2 мкл, 0,397 ммоль). Реакционную смесь закрывали и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, концентрировали, растворяли в 1:1 уксусная кислота:вода и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соли TFA указанного в заголовке соединения (18 мг, 0,026 мм, 32% выход). (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₇H₃₁FN₆O 475,25, найдено 475,2.

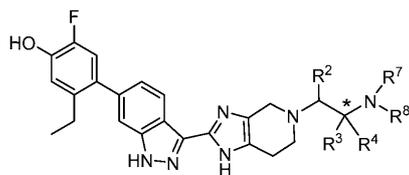
Используя аналогичные способы синтеза, были получены соединения из табл. 1-19. В следующих таблицах пробел в любом столбце указывает атом водорода, * в структуре заголовка таблицы указывает на хиральный центр, а обозначение (R) или (S) перед заместителем обозначает конфигурацию атома углерода, к которому присоединен заместитель.



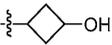
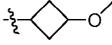
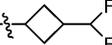
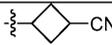
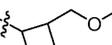
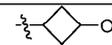
| Прим. | R ⁸ | R ³ | Формула | Вычислено | Найдено |
|-------|-----------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| №. | | | | [M+H] ⁺ | [M+H] ⁺ |
| 1-1 | -(CH ₂) ₂ OH | | C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O ₂ | 477,23 | 477,2 |
| 1-2 | | -CH ₃ | C ₂₅ H ₂₇ FN ₆ O | 447,22 | 447 |
| 1-3 | -C ₂ H ₅ | | C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O | 461,24 | 461,2 |
| 1-4 | -(CH ₂) ₃ SCH ₃ | | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ OS | 521,24 | 521,2 |
| 1-5 | | | C ₂₉ H ₃₀ FN ₇ O | 512,25 | 512,3 |
| 1-6 | -(CH ₂) ₂ OCH ₃ | | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂ | 491,25 | 491,1 |
| 1-7 | -(CH ₂) ₃ OCH ₃ | | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂ | 505,27 | 505,2 |
| 1-8 | -(CH ₂) ₂ CN | | C ₂₇ H ₂₈ FN ₇ O | 486,23 | 486,1 |
| 1-9 | -(CH ₂) ₂ SCH ₃ | | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ OS | 507,23 | 507,2 |
| 1-10 | cBu | | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O | 487,25 | 487,2 |
| 1-11 | -CH ₂ iPr | | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O | 489,27 | 489,2 |
| 1-12 | оксетан-3-ил | | C ₂₇ H ₂₉ FN ₆ O ₂ | 489,23 | 489,1 |
| 1-13 | -(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)SCH ₃ | | C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ OS | 535,26 | 535,1 |
| 1-14 | -CH ₃ | -CH ₃ | C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O | 461,24 | 461 |
| 1-15 | | | C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O ₃ S | 551,22 | 551,1 |
| 1-16 | тетрагидропиран-4-ил | | C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₂ | 517,27 | 517,3 |
| 1-17 | | | C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₂ | 517,27 | 517,2 |
| 1-18 | -CH ₂ cPr | | C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O | 487,25 | 487,2 |

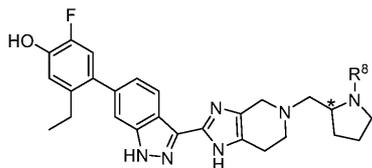


| При м. No. | R ⁸ | R ⁴ , R ⁵ , R ^{x1} , R ^{x2} | Формула | Вычислено [M+H] ⁺ | Найдено [M+H] ⁺ |
|------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| 2-1 | -CH ₃ | R ⁵ = -C(O)OCH ₃ | C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₃ | 533, 26 | 533 |
| 2-2 | | R ⁴ = -C(O)OC ₂ H ₅ | C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₃ | 533, 26 | 533, 1 |
| 2-3 | | | C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O | 461, 24 | 461, 2 |
| 2-4 | | R ⁵ = (R)CH ₃ | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O | 475, 25 | 475, 2 |
| 2-5 | | R ⁵ = (R)CH ₃ R ^{x1} = (R)CH ₃ | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O | 489, 27 | 489 |
| 2-6 | cBu | | C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O | 515, 29 | 515, 2 |
| 2-7 | -CH ₂ iPr | | C ₃₀ H ₃₇ FN ₆ O | 517, 30 | 517, 2 |
| 2-8 | | | C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O ₃ S | 579, 25 | 579, 2 |
| 2-9 | оксетан-3-ил | | C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₂ | 517, 27 | 517, 2 |
| 2-10 | -CH ₂ -фенил | | C ₃₃ H ₃₅ FN ₆ O | 551, 29 | 551, 2 |
| 2-11 | -(CH ₂) ₂ CN | | C ₂₉ H ₃₂ FN ₇ O | 514, 27 | 514, 2 |
| 2-12 | тетрагидропиран-4-ил | | C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O ₂ | 545, 30 | 545, 3 |
| 2-13 | cPr | | C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O | 501, 27 | 501, 2 |
| 2-14 | оксетан-3-ил | R ⁴ и R ^{x2} образуют - (CH ₂) ₂ - | C ₃₁ H ₃₄ F ₂ N ₆ O ₂ | 561, 27 | 561, 2 |
| 2-15 | тетрагидропиран-4-ил | R ⁴ и R ^{x2} образуют - (CH ₂) ₂ - | C ₃₃ H ₃₈ F ₂ N ₆ O ₂ | 589, 30 | 589, 2 |
| 2-16 | -CH ₂ iPr | R ⁴ и R ^{x2} образуют - (CH ₂) ₂ - | C ₃₂ H ₃₆ F ₂ N ₆ O | 559, 29 | 559, 2 |
| 2-17 | | R ⁴ и R ^{x2} образуют - (CH ₂) ₂ | C ₃₃ H ₃₈ F ₂ N ₆ O ₂ | 589, 30 | 589, 2 |
| 2-18 | -C ₂ H ₅ | | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O | 489, 27 | 489, 2 |
| 2-19 | -CH ₂ CH ₂ F | | C ₂₈ H ₃₂ F ₂ N ₆ O | 507, 26 | 507, 3 |
| 2-20 | iPr | | C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O | 503, 29 | 503, 3 |

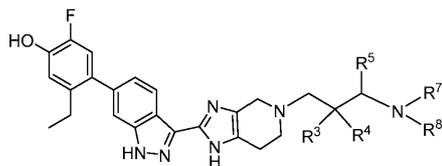


| Прим. No. | R ⁹ | R ² , R ³ , R ⁴ , R ⁷ | * | Формула | Вычислено [M+H] ⁺ | Найдено [M+H] ⁺ |
|--------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| 3-1 | | | | C ₂₇ H ₂₈ FN ₇ O | 486, 23 | 486, 1 |
| 3-2 | cBu | R ⁷ = -CH ₃ | | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O | 489, 27 | 489, 2 |
| 3-3 | iPr | R ⁷ = -CH ₃ | | C ₂₇ H ₃₃ FN ₆ O | 477, 27 | 477, 2 |
| 3-4 | -CH ₃ | R ³ = -CH ₃ R ⁴ = -CH ₃ R ⁷ = -CH ₃ | | C ₂₇ H ₃₃ FN ₆ O | 477, 27 | 477, 1 |
| 3-5 | -CH ₃ | R ³ = -CH ₃ R ⁷ = -CH ₃ | (S) | C ₂₆ H ₃₁ FN ₆ O | 463, 25 | 463, 2 |
| 3-6 | | | | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂ | 491, 25 | 491, 2 |
| 3-7 | | | | C ₂₃ H ₂₅ FN ₆ O | 421, 21 | 421, 1 |
| 3-8 | -CH ₃ | R ² и R ³ образуют - (CH ₂) ₃ - R ⁷ = -CH ₃ | | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O | 489, 27 | 489, 2 |
| 3-9 | | R ³ = -CH ₃ | (S) | C ₂₄ H ₂₇ FN ₆ O | 435, 22 | 435 |
| 3-10 | -(CH ₂) ₂ SCH ₃ | | | C ₂₆ H ₃₁ FN ₆ OS | 495, 23 | 495, 1 |
| 3-11 | cBu | | | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O | 475, 25 | 475, 2 |
| 3-12 | -(CH ₂) ₃ SCH ₃ | | | C ₂₇ H ₃₃ FN ₆ OS | 509, 24 | 509, 1 |
| 3-13 | -(CH ₂) ₂ CN | | | C ₂₆ H ₂₈ FN ₇ O | 474, 23 | 474, 1 |
| 3-14 | | | | C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O | 503, 29 | 503, 2 |
| 3-15 | -C ₂ H ₅ | | | C ₂₅ H ₂₉ FN ₆ O | 449, 24 | 449, 2 |

| | | | | | | |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------|---------|--------|
| 3-16 | -CH ₃ | | | C ₂₄ H ₂₇ FN ₆ O | 435, 22 | 435, 1 |
| 3-17 | | R ³ = -CH ₃ R ⁴ = -CH ₃ | | C ₂₅ H ₂₉ FN ₆ O | 449, 24 | 449, 1 |
| 3-18 | - (CH ₂) ₂ CH (CH ₃) SCH ₃ | | | C ₂₈ H ₃₅ FN ₆ OS | 523, 26 | 523, 2 |
| 3-19 | | R ³ = - CH ((R) CH ₃) O H | (R) | C ₂₅ H ₂₉ FN ₆ O ₂ | 465, 23 | 465 |
| 3-20 |  | | | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂ | 491, 25 | 491, 2 |
| 3-21 | | R ² = -CH ₃ R ⁴ = -CH ₃ | | C ₂₅ H ₂₉ FN ₆ O | 449, 24 | 449, 2 |
| 3-22 |  | R ⁷ =-CH ₃ | | C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂ | 519, 28 | 519 |
| 3-23 |  | | | C ₂₈ H ₃₁ F ₃ N ₆ O | 525, 25 | 525, 2 |
| 3-24 |  | | | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O | 489, 27 | 489, 2 |
| 3-25 |  | | | C ₂₈ H ₃₀ FN ₇ O | 500, 25 | 500, 2 |
| 3-26 |  | | | C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂ | 519, 28 | 519, 2 |
| 3-27 | - CH ₂ C (CH ₃) ₂ CH OC ₂ H ₅ | | | C ₃₀ H ₃₉ FN ₆ O ₂ | 535, 31 | 535, 3 |
| 3-28 | -CH ₃ | R ³ = (R)CH ₂ OH R ⁷ =-CH ₃ | | C ₂₆ H ₃₁ FN ₆ O ₂ | 479, 25 | 479 |
| 3-29 | -CH ₃ | R ³ = (S)CH ₂ OH R ⁷ =-CH ₃ | | C ₂₆ H ₃₁ FN ₆ O ₂ | 479, 25 | 479 |
| 3-30 |  | | | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂ | 505, 27 | 505, 2 |
| 3-31 | тетрагидроп иран-4-ил | R ⁷ =-CH ₃ | | C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂ | 519, 28 | 519 |
| 3-32 | оксетан-3- ил | R ⁷ =-CH ₃ | | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂ | 491, 25 | 491, 2 |
| 3-33 | -CH ₂ iPr | R ⁷ =-CH ₃ | | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O | 489, 27 | 489 |
| 3-34 | cPr | R ⁷ =-CH ₃ | | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O | 475, 25 | 475, 3 |
| 3-35 | пиридин-4- ил | R ⁷ =-CH ₃ | | C ₂₉ H ₃₀ FN ₇ O | 512, 25 | 512, 2 |

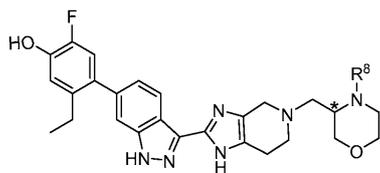


| Прим. No. | R ⁸ | * | Формула | Вычислено [M+H] ⁺ | Найдено [M+H] ⁺ |
|-----------|--------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 4-1 | | (S) | C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O | 461,24 | 461,2 |
| 4-2 | | (R) | C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O | 461,24 | 461,2 |
| 4-3 | -CH ₃ | (R) | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O | 475,25 | 475,2 |
| 4-4 | -C ₂ H ₅ | (R) | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O | 489,27 | 489,2 |
| 4-5 | -CH ₂ iPr | (R) | C ₃₀ H ₃₇ FN ₆ O | 517,30 | 517,2 |
| 4-6 | cBu | (R) | C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O | 515,29 | 515,2 |
| 4-7 | iPr | (R) | C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O | 503,29 | 503,2 |
| 4-8 | оксетан-3-ил | (R) | C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₂ | 517,27 | 517,2 |
| 4-9 | -CH ₂ iPr | (S) | C ₃₀ H ₃₇ FN ₆ O | 517,30 | 517,2 |
| 4-10 | -cBu | (S) | C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O | 515,29 | 515,2 |
| 4-11 | тетрагидропиран-4-ил | (S) | C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O ₂ | 545,30 | 545,2 |
| 4-12 | -C ₂ H ₅ | (S) | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O | 489,27 | 489,2 |
| 4-13 | -CH ₂ cPr | (R) | C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O | 515,29 | 515,2 |
| 4-14 | iPr | (S) | C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O | 503,29 | 503,2 |
| 4-15 | -CH ₂ cPr | (S) | C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O | 515,29 | 515,2 |
| 4-16 | оксетан-3-ил | (S) | C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₂ | 517,27 | 517,2 |
| 4-17 | фенил | (R) | C ₃₁ H ₃₂ FN ₇ O | 538,27 | 538,2 |
| 4-18 | фенил | (S) | C ₃₁ H ₃₂ FN ₇ O | 538,27 | 538,2 |
| 4-19 | cPr | (S) | C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O | 501,27 | 501,2 |
| 4-20 | cPr | (R) | C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O | 501,27 | 501,2 |



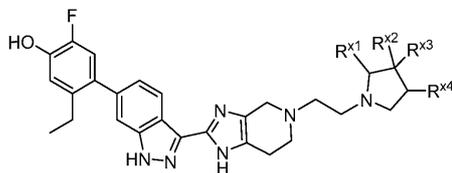
| Прим. No. | R ⁸ | R ³ , R ⁴ , R ⁵ , R ⁷ | Формула | Вычислено [M+H] ⁺ | Найдено [M+H] ⁺ |
|-----------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 5-1 | -CH ₃ | R ³ =-CH ₃ R ⁴ =-CH ₃ R ⁷ =-CH ₃ | C ₂₈ H ₃₅ FN ₆ O | 491,29 | 491,2 |
| 5-2 | iPr | R ³ =-OH R ⁷ =-CH ₃ | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂ | 505,27 | 505 |
| 5-3 | -CH ₃ | R ³ =-OH R ⁷ =-CH ₃ | C ₂₆ H ₃₁ FN ₆ O ₂ | 479,25 | 479 |
| 5-4 | -CH ₃ | R ³ =-OH R ⁴ =-CH ₃ R ⁷ =-CH ₃ | C ₂₇ H ₃₃ FN ₆ O ₂ | 493,27 | 493 |
| 5-5 | | R ³ =-OH R ⁴ =-CH ₃ | C ₂₅ H ₂₉ FN ₆ O ₂ | 465,23 | 465 |
| 5-6 | | R ⁵ = (S) ФЕНИЛ | C ₃₀ H ₃₁ FN ₆ O | 511,25 | 511,1 |
| 5-7 | | R ³ = (S) OH | C ₂₆ H ₃₁ FN ₆ O ₂ | 479,25 | 479 |
| 5-8 | | R ³ = (R) OH | C ₂₆ H ₃₁ FN ₆ O ₂ | 479,25 | 479 |
| 5-9 | -(CH ₂) ₂ CN | R ³ =-OH, R ⁷ =-CH ₃ | C ₂₈ H ₃₂ FN ₇ O ₂ | 518,26 | 518,2 |
| 5-10 | -(CH ₂) ₂ OCH ₃ | R ³ =-OH, R ⁷ =-CH ₃ | C ₂₈ H ₃₅ FN ₆ O ₃ | 523,28 | 523,2 |
| 5-11 | iPr | R ³ =-OH, R ⁷ =-CH ₃ | C ₂₈ H ₃₅ FN ₆ O ₂ | 507,28 | 507,2 |
| 5-12 | -C ₂ H ₅ | R ³ =-OH, R ⁷ =-CH ₃ | C ₂₇ H ₃₃ FN ₆ O ₂ | 493,27 | 493,2 |
| 5-13 | -CH ₃ | R ³ =-CH ₃ R ⁷ =-CH ₃ | C ₂₇ H ₃₃ FN ₆ O | 477,27 | 477 |
| 5-14 | | R ³ =F | C ₂₄ H ₂₆ F ₂ N ₆ O | 453,21 | 453 |
| 5-15 | -CH ₃ | R ⁷ =-CH ₃ | C ₂₆ H ₃₁ FN ₆ O | 463,25 | 463,1 |
| 5-16 | cPr | R ⁷ =-CH ₃ | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O | 489,27 | 489,2 |
| 5-17 | iPr | R ⁷ =-CH ₃ | C ₂₆ H ₃₃ FN ₆ O | 491,29 | 491,1 |
| 5-18 | cBu | R ⁷ =-CH ₃ | C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O | 503,29 | 503,6 |
| 5-19 | | R ⁷ =-CH ₃ | C ₃₀ H ₃₇ FN ₆ O ₂ | 533,30 | 533,6 |
| 5-20 | тетрагидроп иран-4-ил | R ⁷ =-CH ₃ | C ₃₀ H ₃₇ FN ₆ O ₂ | 533,30 | 533,6 |
| 5-21 | -CH ₂ CH ₂ F | R ⁷ =-CH ₃ | C ₂₇ H ₃₂ F ₂ N ₆ O | 495,26 | 495,1 |

Таблица 6



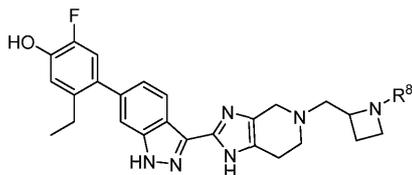
| Прим. No. | R ⁸ | * | Формула | Вычислено [M+H] ⁺ | Найдено [M+H] ⁺ |
|-----------|-------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 6-1 | -CH ₃ | (S) | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂ | 491,25 | 491,1 |
| 6-2 | -CH ₃ | (R) | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂ | 491,25 | 491,2 |
| 6-3 | -CH ₂ Фенил | (R) | C ₃₃ H ₃₅ FN ₆ O ₂ | 567,28 | 567,2 |
| 6-4 | | (R) | C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O ₃ | 547,28 | 547,2 |
| 6-5 | -CH ₂ CH ₂ OH | (R) | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₃ | 521,26 | 521,3 |

Таблица 7



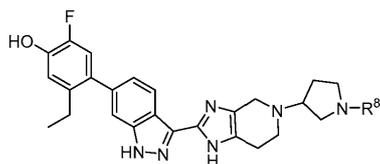
| Прим. No. | R ^{x1} , R ^{x2} , R ^{x3} , R ^{x4} | Формула | Вычислено [M+H] ⁺ | Найдено [M+H] ⁺ |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 7-1 | R ^{x2} = (R) F | C ₂₇ H ₃₀ F ₂ N ₆ O | 493,25 | 493,2 |
| 7-2 | R ^{x2} = (S) F | C ₂₇ H ₃₀ F ₂ N ₆ O | 493,25 | 493,2 |
| 7-3 | | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O | 475,25 | 475,2 |
| 7-4 | R ^{x3} и R ^{x4} образуют -CH ₂ - | C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O | 487,25 | 487,6 |
| 7-5 | R ^{x1} = -CH ₂ OCH ₃ | C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂ | 519,28 | 519,2 |
| 7-6 | R ^{x2} =OH | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂ | 491,25 | 491,2 |
| 7-7 | R ^{x2} = -C ₂ H ₅ | C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O | 503,29 | 503,2 |
| 7-8 | R ^{x2} =Фенил | C ₃₃ H ₃₅ FN ₆ O | 551,29 | 551,2 |
| 7-10 | R ^{x2} = (S) CH ₂ OH | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂ | 505,27 | 505,2 |
| 7-11 | R ^{x2} = -OiPr | C ₃₀ H ₃₇ FN ₆ O ₂ | 533,30 | 533,2 |
| 7-12 | R ^{x2} = -CH ₂ OCH ₃ | C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂ | 519,28 | 519,2 |

Таблица 8



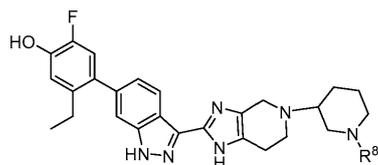
| Прим. No. | R ⁸ | Формула | Вычислено [M+H] ⁺ | Найдено [M+H] ⁺ |
|-----------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| 8-1 | | C ₂₅ H ₂₇ FN ₆ O | 447,22 | 447,2 |
| 8-2 | -CH ₃ | C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O | 461,24 | 461,2 |
| 8-3 | cBu | C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O | 501,27 | 501,2 |
| 8-4 | -CH ₂ cPr | C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O | 501,27 | 501,2 |
| 8-5 | iPr | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O | 489,27 | 489,1 |
| 8-6 | тетрагидропиран- 4-ил | C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O ₂ | 531,28 | 531,2 |
| 8-7 | -CH ₂ iPr | C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O | 503,29 | 503,2 |
| 8-8 | -C ₂ H ₅ | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O | 475,25 | 475,1 |
| 8-9 | фенил | C ₃₀ H ₃₀ FN ₇ O | 524,25 | 524,2 |
| 8-10 | cPr | C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O | 487,25 | 487,2 |
| 8-11 | оксетан-3-ил | C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O ₂ | 503,25 | 503,2 |

Таблица 9



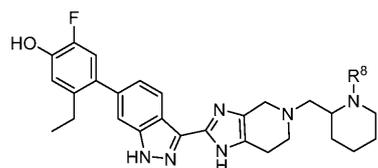
| Прим. No. | R ⁸ | Формула | Вычислено [M+H] ⁺ | Найдено [M+H] ⁺ |
|-----------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| 9-1 | | C ₂₅ H ₂₇ FN ₆ O | 447,22 | 447,1 |
| 9-2 | -CH ₃ | C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O | 461,24 | 461,2 |
| 9-3 | оксетан-3-ил | C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O ₂ | 503,25 | 503,1 |
| 9-4 | -CH ₂ iPr | C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O | 503,29 | 503,2 |
| 9-5 | | C ₂₆ H ₃₃ FN ₆ O ₃ S | 565,23 | 565,2 |
| 9-6 | cBu | C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O | 501,27 | 501,3 |
| 9-7 | -C ₂ H ₅ | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O | 475,25 | 475,2 |
| 9-8 | iPr | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O | 489,27 | 489,2 |
| 9-9 | -CH ₂ cPr | C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O | 501,27 | 501,2 |
| 9-10 | тетрагидропиран- 4-ил | C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O ₂ | 531,28 | 531,2 |
| 9-11 | cPr | C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O | 487,25 | 487,2 |
| 9-12 | фенил | C ₃₀ H ₃₀ FN ₇ O | 524,25 | 524,2 |

Таблица 10



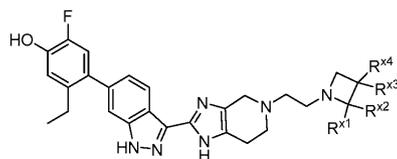
| Прим. No. | R ⁸ | Формула | Вычислено [M+H] ⁺ | Найдено [M+H] ⁺ |
|-----------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| 10-1 | iPr | C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O | 503,29 | 503,2 |
| 10-2 | -CH ₂ iPr | C ₃₀ H ₃₇ FN ₆ O | 517,30 | 517,2 |
| 10-3 | -CH ₂ cPr | C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O | 515,29 | 515,2 |
| 10-4 | -C ₂ H ₅ | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O | 489,27 | 489,2 |
| 10-5 | cBu | C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O | 515,29 | 515,2 |
| 10-6 | оксетан-3-ил | C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₂ | 517,27 | 517,2 |
| 10-7 | тетрагидропиран- 4-ил | C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O ₂ | 545,30 | 545,2 |
| 10-8 | -CH ₃ | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O | 475,25 | 475,2 |
| 10-9 | cPr | C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O | 501,27 | 501,2 |
| 10-10 | фенил | C ₃₁ H ₃₂ FN ₇ O | 538,27 | 538,2 |

Таблица 11



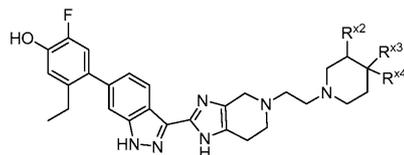
| Прим. No. | R ⁸ | Формула | Вычислено [M+H] ⁺ | Найдено [M+H] ⁺ |
|-----------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| 11-1 | -CH ₃ | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O | 489,27 | 489,2 |
| 11-2 | -C ₂ H ₅ | C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O | 503,29 | 503,2 |
| 11-3 | оксетан-3-ил | C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O ₂ | 531,28 | 531,2 |
| 11-4 | -CH ₂ iPr | C ₃₁ H ₃₉ FN ₆ O | 531,32 | 531,2 |
| 11-5 | -CH ₂ cPr | C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O | 529,30 | 529,2 |
| 11-6 | cBu | C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O | 529,30 | 529,2 |
| 11-7 | тетрагидропиран- 4-ил | C ₃₂ H ₃₉ FN ₆ O ₂ | 559,31 | 559,2 |
| 11-8 | iPr | C ₃₀ H ₃₇ FN ₆ O | 517,30 | 517,2 |
| 11-9 | cPr | C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O | 515,29 | 515,2 |
| 11-10 | | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O | 475,25 | 475,2 |

Таблица 12



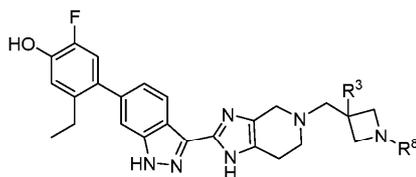
| Прим. No. | R ^{x1} , R ^{x2} , R ^{x3} , R ^{x4} | Формула | Вычислено [M+H] ⁺ | Найдено [M+H] ⁺ |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 12-1 | R ^{x3} =-CN | C ₂₇ H ₂₈ FN ₇ O | 486,23 | 486,1 |
| 12-2 | R ^{x3} =-CN, R ^{x4} =-CH ₃ | C ₂₈ H ₃₀ FN ₇ O | 500,25 | 500,2 |
| 12-3 | R ^{x1} =-CH ₃ , R ^{x2} =-CH ₃ | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O | 489,27 | 489,2 |
| 12-4 | R ^{x3} =-CH ₃ | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O | 475,25 | 475,1 |
| 12-5 | R ^{x3} =-CH ₃ , R ^{x4} =-OCH ₃ | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂ | 505,27 | 505,2 |
| 12-6 | R ^{x3} =-CH ₂ CH ₂ OH | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂ | 505,27 | 505,2 |
| 12-7 | R ^{x3} =-CH ₃ , R ^{x4} =-CH ₃ | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O | 489,27 | 489,2 |
| 12-8 | R ^{x3} =-CH ₂ OC ₂ H ₅ | C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂ | 519,28 | 519,2 |
| 12-9 | R ^{x3} =фенил | C ₃₂ H ₃₃ FN ₆ O | 537,27 | 537,2 |
| 12-10 | R ^{x3} = -CH ₃ , R ^{x4} =-OH | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂ | 491,25 | 491,2 |
| 12-11 | | C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O | 461,24 | 461,2 |
| 12-12 | R ^{x3} =-CH ₂ OH | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂ | 491,25 | 491,1 |
| 12-13 | R ^{x3} и R ^{x4} образуют - (CH ₂) ₅ - | C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O | 529,30 | 529,2 |
| 12-14 | R ^{x3} и R ^{x4} образуют - CH ₂ OCH ₂ - | C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O ₂ | 503,25 | 503,2 |
| 12-15 | R ^{x1} =фенил | C ₃₂ H ₃₃ FN ₆ O | 537,27 | 536,6 |

Таблица 13



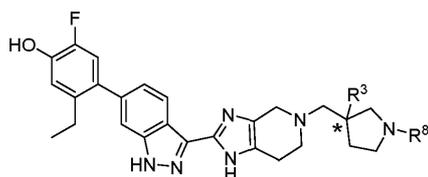
| Прим. No. | R ^{x2} , R ^{x3} , R ^{x4} | Формула | Вычислено [M+H] ⁺ | Найдено [M+H] ⁺ |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 13-1 | | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O | 489,27 | 489,2 |
| 13-2 | R ^{x3} =-OH | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂ | 505,27 | 505,2 |
| 13-3 | R ^{x3} =-OCH ₃ | C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂ | 519,28 | 519,2 |
| 13-4 | R ^{x3} =F | C ₂₈ H ₃₂ F ₂ N ₆ O | 507,26 | 507,2 |
| 13-5 | R ^{x3} =-CN | C ₂₉ H ₃₂ FN ₇ O | 514,27 | 514,2 |
| 13-6 | R ^{x3} =-CH ₂ OH | C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂ | 519,28 | 519,2 |
| 13-7 | R ^{x3} и R ^{x4} образуют - (CH ₂) ₃ - | C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O | 529,30 | 529,3 |
| 13-8 | R ^{x2} =-CH ₂ OH | C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂ | 519,28 | 519,2 |
| 13-9 | R ^{x2} =-OH | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂ | 505,27 | 505,2 |

Таблица 14



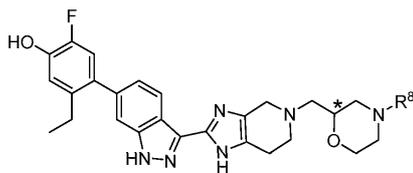
| Прим. No. | R ⁸ | R ³ | Формула | Вычисл. ено [M+H] ⁺ | Найден о [M+H] ⁺ |
|-----------|---------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| 14-1 | | -OCH ₃ | C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O ₂ | 477, 23 | 477 |
| 14-2 | -CH ₃ | -OH | C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O ₂ | 477, 23 | 477 |
| 14-3 | | -OH | C ₂₅ H ₂₇ FN ₆ O ₂ | 463, 22 | 463 |
| 14-4 | -CH ₃ | -OCH ₃ | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂ | 491, 25 | 490 |
| 14-5 | -CH ₃ | | C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O | 461, 24 | 461, 1 |
| 14-6 | -CH ₃ | F | C ₂₆ H ₂₈ F ₂ N ₆ O | 479, 23 | 479 |
| 14-7 | | | C ₂₅ H ₂₇ FN ₆ O | 447, 22 | 447, 1 |
| 14-8 | | F | C ₂₅ H ₂₆ F ₂ N ₆ O | 465, 21 | 465 |
| 14-9 | cPr | | C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O | 487, 25 | 487, 2 |
| 14-10 | -(CH ₂) ₂ CN | | C ₂₈ H ₃₀ FN ₇ O | 500, 25 | 500, 2 |
| 14-11 | | | C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O ₂ | 531, 28 | 531, 3 |
| 14-12 | cBu | | C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O | 501, 27 | 501, 3 |
| 14-13 | -(CH ₂) ₃ OCH ₃ | | C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂ | 519, 28 | 519, 3 |
| 14-14 | -(CH ₂) ₂ OCH ₃ | | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂ | 505, 27 | 505, 2 |
| 14-15 | оксетан-3-ил | | C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O ₂ | 503, 25 | 503, 2 |

Таблица 15



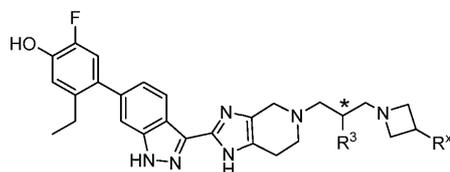
| Прим. No. | R ⁸ | R ³ | * | Формула | Вычислено [M+H] ⁺ | Найдено [M+H] ⁺ |
|-----------|------------------------------------|----------------|-----|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 15-1 | -CH ₃ | -OH | | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂ | 491, 25 | 491 |
| 15-2 | | -OH | | C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O ₂ | 477, 23 | 477 |
| 15-3 | | | (R) | C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O | 461, 24 | 461, 1 |
| 15-4 | -iPr | | | C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O | 503, 29 | 503, 6 |
| 15-4 | cBu | | | C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O | 515, 29 | 515, 6 |
| 15-6 | | | | C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O ₂ | 545, 30 | 545, 6 |
| 15-7 | cPr | | | C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O | 501, 27 | 501, 2 |
| 15-8 | -CH ₂ CH ₂ F | | | C ₂₈ H ₃₂ F ₂ N ₆ O | 507, 26 | 507, 1 |
| 15-9 | -CH ₃ | | | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O | 475, 25 | 475, 2 |
| 15-10 | тетрагидропиран-4-ил | | | C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O ₂ | 545, 30 | 545, 2 |

Таблица 16



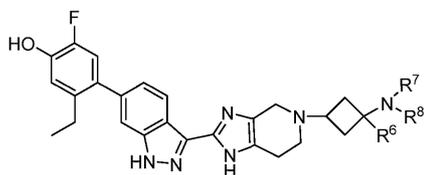
| Прим. No. | R ⁸ | * | Формула | Вычислено [M+H] ⁺ | Найдено [M+H] ⁺ |
|-----------|------------------|-----|----------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| 16-1 | -CH ₃ | (R) | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂ | 491,25 | 491,2 |
| 16-2 | | (R) | C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O ₂ | 477,23 | 477,2 |
| 16-3 | | (S) | C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O ₂ | 477,23 | 477,2 |
| 16-4 | cBu | (S) | C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O ₂ | 531,28 | 531,2 |
| 16-5 | cPr | (S) | C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₂ | 517,27 | 517,3 |
| 16-6 | iPr | (S) | C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₂ | 519,28 | 519,6 |

Таблица 17

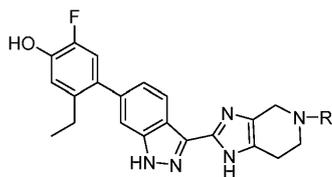


| Прим. No. | R ³ | R ^x | * | Формула | Вычислено [M+H] ⁺ | Найдено [M+H] ⁺ |
|-----------|----------------|-------------------|-----|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| 17-1 | -OH | | (S) | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂ | 491,25 | 491 |
| 17-2 | -OH | | (R) | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂ | 491,25 | 491 |
| 17-3 | | -CHF ₂ | | C ₂₈ H ₃₁ F ₃ N ₆ O | 525,25 | 525,2 |

Таблица 18

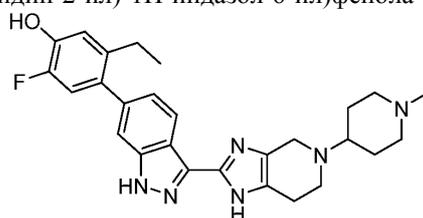


| Прим. No. | R ⁸ | R ⁶ , R ⁷ | Формула | Вычислено [M+H] ⁺ | Найдено [M+H] ⁺ |
|-----------|------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| 18-1 | -CH ₃ | R ⁷ =-CH ₃ | C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O | 475,25 | 475,2 |
| 18-2 | -CH ₃ | R ⁶ =-CH ₃ , R ⁷ =-CH ₃ | C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O | 489,27 | 489 |
| 18-3 | | | C ₂₅ H ₂₇ FN ₆ O | 447,22 | 447,2 |



| Прим. No. | R | Формула | Вычислено [M+H] ⁺ | Найдено [M+H] ⁺ |
|-----------|---|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 19-1 | | C ₂₇ H ₃₁ FN ₂ O ₂ | 491,25 | 491,1 |
| 19-2 | | C ₂₉ H ₃₄ F ₂ N ₂ O | 521,28 | 521,1 |

Пример 17. Кристаллический гидрат 5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенола



В 3 л флакон добавляли NMP (239 мл) и 5-этил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол, 2 HCl (74,5 г, 165 ммоль) при перемешивании, затем NMP (74 мл). Добавляли уксусную кислоту (31,3 мл) и реакционную смесь нагревали до 55°C в течение 10 мин и затем охлаждали до 25°C. 1-Метилпиперидин-4-он (61,0 мл, 496 ммоль) добавляли одной порцией и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин и охлаждали до 15°C. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (98 г, 463 ммоль) и внешнюю рубашку устанавливали на 20°C после 5 мин. Через 3 ч гидроксид аммония (365 мл, 57 90 ммоль) добавляли по каплям в течение 45 мин, поддерживая температуру ниже 25°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 20°C, образуя не совсем белую суспензию. Добавляли метанол (709 мл) и реакционную смесь медленно перемешивали в течение ночи при 55°C. Добавляли воду (1,19 л) в течение 30 мин при 55°C и смесь охлаждали до 10°C, перемешивали в течение 2 ч и фильтровали. Осадок на фильтре промывали 1:1 MeOH:вода (334 мл), сушили на фильтре в течение 20 мин и при 45°C под вакуумом с отводом азота для получения желтого твердого вещества (87 г).

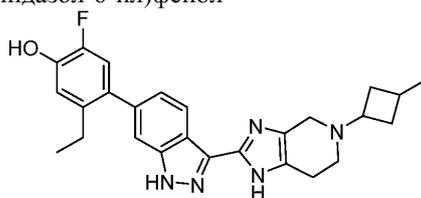
К твердому веществу добавляли 5% воды/аcetона (1,5 л) при 50°C при медленном перемешивании и реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 6 ч, охлаждали до 10°C, фильтровали, и промывали 5% водой/аcetоном (450 мл). Твердые вещества сушили в течение ночи при 50°C под вакуумом с отводом азота, уравнивали на воздухе в течение 20 ч, сушили в вакуумной печи в течение 48 ч и уравнивали воздухом с получением указанного в заголовке соединения (71,3 г, 91% выход) в виде свободного бледно-желтого твердого вещества. Метод ВЭЖХ С. Время удерживания 12,29 мин.

Пример 18. Кристаллический гидрат 5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенола.

Во флакон добавляли 5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол (45,4 г, 95 ммоль) и воду (450 мл) и 37% NH₄OH (11,25 мл) и суспензию перемешивали в течение 10 мин и фильтровали. Влажный осадок на фильтре переносили во флакон 2 л и добавляли 2,5% вода/ацетон (900 мл) и суспензию перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительную воду (23 мл) и смесь перемешивали в течение 48 ч, нагревали до 55°C и перемешивали при 55°C в течение ночи. Добавляли дополнительную воду (69 мл) и суспензию перемешивали при 25°C в течение ночи и нагревали до 55°C. Через 3 ч добавляли дополнительную порцию воды (23 мл), смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали 15% вода/ацетон (250 мл). Твердые вещества сушили в течение ночи в вакуумной печи при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (32,4 г, 68,3 ммоль, 72% выход, 99/2% чистота). Метод ВЭЖХ С. Время удерживания 12,27 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,24 (дд, J=8,4, 0,8 Гц, 1H), 7,39 (т, J=1,1 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 6,93 (д, J=11,7 Гц, 1H), 6,88 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,00 (дд, J=10,0, 4,0 Гц, 4H), 2,81 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,68-2,57 (м, 1H), 2,53 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,18-2,06 (м, 2H), 1,99 (д, J=11,9 Гц, 2H), 1,75 (тд, J=12,4, 3,7 Гц, 2H), 1,05 (т, J=7,5 Гц, 3H).

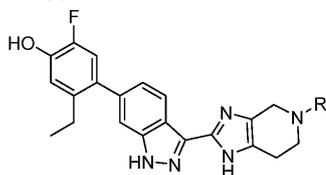
Сравнительный пример С-1. 5-Этил-2-фтор-4-(3-(5-(3-метилциклобутил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол



К раствору 5-этил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенол TFA (60 мг, 0,122 ммоль) и 3-метилциклобутан-1-она (51 мг, 0,610 ммоль) в MeOH (1,221 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (77 мг, 1,221 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали ротационным испарением, растворяли в 2:1 уксусная кислота:вода (1,5 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соли TFA указанного в заголовке соединения (40 мг). (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₆H₂₈FN₅O 446,23, найдено 446,1.

Используя аналогичный процесс, заменяя соответствующий реагент на 3-метилциклобутан-1-он, были получены следующие сравнительные соединения.

Сравнительные соединения С-2-С-4



| Прим. No. | R | Формула | Вычислено [M+H] ⁺ | Найдено [M+H] ⁺ |
|-----------|---|----------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| С-2 | | C ₂₆ H ₃₀ FN ₅ O | 448,24 | 448,2 |
| С-3 | | C ₂₇ H ₃₀ FN ₅ O ₂ | 476,24 | 476,2 |
| С-4 | | C ₂₈ H ₃₂ FN ₅ O | 474,26 | 474,2 |

Примеры 19-21. Свойства твердой формы по изобретению.

Образцы кристаллического гидрата 5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенола примера 18 анализировали с помощью порошковой рентгеновской дифракции (PXRD), дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), термогравиметрического анализа (TGA) и динамической сорбции влаги (DMS).

Пример 19. Порошковая рентгеновская дифракция.

Порошковую рентгеновскую дифрактограмму на фиг. 1 получали на рентгеновском дифрактометре Bruker D8-Advance, используя линию излучения Cu-Kα (λ=1,54051 Å), с выходным напряжением 45 кВ и величиной тока 40 мА. Инструмент работал в геометрии Брэгга-Брентано с набором щелей входящими, расходимости и рассеивающими, установленными для максимизации интенсивности на образце. Для измерения небольшое количество порошка (5-25 мг) осторожно прижимали к держателю образца для образования гладкой поверхности и подвергали воздействию рентгеновского излучения. Образец сканировали в режиме 2θ-2θ от 2° до 40° в 2θ с величиной шага 0,02° и скоростью сканирования 0,30° в минуту. Сбор данных контролировали программным обеспечением для измерения Bruker DiffraSuite и анализировали программным обеспечением Jade (версия 7.5.1). Инструмент калибровали стандартом корунда в пределах ±0,02° угла 2θ.

Наблюдаемые положения пиков PXRD в величинах 2θ и d-расстояния приведены в табл. 20.

Данные PXRD для кристаллического гидрата

| 2-Тета | d (Å) | Площадь | A% |
|--------|-------|---------|--------|
| 6,20 | 14,24 | 81639 | 45,70 |
| 9,58 | 9,22 | 178629 | 100,00 |
| 10,34 | 8,55 | 30022 | 16,80 |
| 10,65 | 8,30 | 12801 | 7,20 |
| 11,54 | 7,66 | 27220 | 15,20 |
| 12,77 | 6,93 | 27705 | 15,50 |
| 13,01 | 6,80 | 48785 | 27,30 |
| 13,39 | 6,61 | 9261 | 5,20 |
| 16,94 | 5,23 | 40031 | 22,40 |
| 17,53 | 5,05 | 83718 | 46,90 |
| 18,67 | 4,75 | 9542 | 5,30 |
| 19,28 | 4,60 | 152922 | 85,60 |
| 20,02 | 4,43 | 22391 | 12,50 |
| 20,61 | 4,31 | 30308 | 17,00 |
| 21,51 | 4,13 | 92875 | 52,00 |
| 22,10 | 4,02 | 37495 | 21,00 |
| 22,79 | 3,90 | 13802 | 7,70 |
| 23,22 | 3,83 | 12117 | 6,80 |
| 25,16 | 3,54 | 13792 | 7,70 |
| 28,80 | 3,10 | 14487 | 8,10 |
| 29,62 | 3,01 | 14810 | 8,30 |
| 30,20 | 2,96 | 9709 | 5,40 |

Пример 20. Термический анализ.

Дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) выполняли с использованием модуля TA Instruments Model Q-100 с контроллером Thermal Analyst. Данные собрали и анализировали с помощью программного обеспечения TA Instruments Thermal Analysis software. Образец каждой кристаллической формы точно взвешивали в закрытой алюминиевой чаше. После 5-минутного периода изотермического уравнивания при 5°C образец нагревали с использованием нагревания по линейному закону 10°C/мин от 0 до 250°C. Характерная DSC-термограмма формы I кристаллического свободного основания по изобретению показана на фиг. 2.

Измерения термогравиметрического анализа (TGA) проводили с использованием модуля TA Instruments Model Q-50, оснащенного возможностью высокого разрешения. Данные были собраны с использованием контроллера термического анализа TA Instruments Thermal Analyst и проанализированы с использованием программного обеспечения TA Instruments Universal Analysis. Взвешенный образец помещали в платиновую чашу и сканировали со скоростью нагрева 10°C от температуры окружающей среды до 300°C. Балансировочные камеры и камеры печи были очищены потоком азота во время использования. Характерный график TGA формы I кристаллического свободного основания по изобретению показан на фиг. 3.

Пример 21. Анализ динамической сорбции влаги.

Измерение динамической сорбции влаги (DMS) проводили с использованием системы атмосферного микробаланса VTI, системы SGA-100 (VTI Corp., Hialeah, FL 33016). Использовали взвешенный образец, влажность в начале анализа была наименьшей возможной величиной (близкой к 0% RH (относительной влажности)). Анализ DMS состоял из начальной стадии сушки (~0% RH) в течение 120 мин с последующим двумя циклами сорбции и десорбции со скоростью сканирования 5% RH/шаг в диапазоне влажности от 5% RH до 90% RH. Анализ DMS проводили изотермически при 25°C. Характерный график DMS для формы I кристаллического свободного основания по изобретению показан на фиг. 4.

Биологические анализы.

Соединения по изобретению были охарактеризованы одним или несколькими из следующих биологических анализов.

Анализ 1. Биохимические анализы JAK и нецелевой киназы.

Панель из четырех биохимических анализов LanthaScreen JAK (JAK1, 2, 3 и Tyk2) переносили в общий киназный рабочий буферный раствор (50 mM HEPES, pH 7,5, 0,01% Brij-35, 10 mM MgCl₂ и 1 mM EGTA). Рекомбинантные GST-меченые ферменты JAK и GFP-меченный STAT1-пептидный субстрат получали из Life Technologies.

Серийно разведенные соединения предварительно инкубировали с каждым из четырех ферментов JAK и субстратом в белых 384-луночных микропланшетах (Corning) при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Затем АТФ добавляли для иницирования киназных реакций в общем объеме 10 мкл, с 1% DMSO. Конечные концентрации ферментов для JAK1, 2, 3 и Tyk2 составляли 4,2 нМ, 0,1 нМ, 1 нМ и 0,25 нМ соответственно; соответствующие используемые концентрации Km АТФ составляли 25 мкМ, 3 мкМ, 1,6 мкМ и 10 мкМ; в то время как концентрация субстрата составляет 200 нМ для всех четырех анализов. Реакциям киназы давали возможность протекать в течение 1 ч при температуре окружающей среды до получения 10 мкл препарата EDTA (конечная концентрация 10 мМ) и добавляли антитело T_b-anti-pSTAT1 (pTyg701) (Life Technologies, 2 нМ конечной концентрации) в буфере для разведения TR-FRET (Life Technologies). Планшеты давали возможность инкубировать при температуре окружающей среды в течение 1 ч перед считыванием на ридере Envision (Perkin Elmer). Сигналы отношения эмиссии (520 нм/495 нм) регистрировали и использовали для расчета процентных значений ингибирования на основе DMSO и фонового контроля.

Для анализа доза-ответ данные процента ингибирования были нанесены на график по сравнению с концентрациями соединений, а значения IC₅₀ определяли по 4-параметрической устойчивой подобраной модели с программным обеспечением Prism (GraphPad Software). Результаты были выражены как pIC₅₀ (отрицательный логарифм IC₅₀) и затем были преобразованы в pK_i (отрицательный логарифм константы диссоциации, K_i) с использованием уравнения Ченга-Пруссоффа.

Тестируемые соединения, имеющие более высокое значение pK_i в каждом из четырех анализов JAK, показывают большее ингибирование активности JAK. Соединения по изобретению, протестированные в этом анализе, обычно демонстрировали значения pK_i от около 9 до около 10,5.

С помощью аналогичной методологии была разработана панель анализов нецелевой тирозинкиназы (Flt3, RET, FGFR2, TrkA и pDGFR β) с рекомбинантными ферментами, полученными из Life Technologies, и биотинилированными пептидными субстратами, синтезированными в AnaSpec. Все анализы проводили при температуре окружающей среды с конечной концентрацией АТФ 100 мкМ. Реагенты для выявления, включая антитело Eu-анти-фосфотирозин (pY20) и SureLight APC-SA, были приобретены у Perkin Elmer. Сигналы отношения эмиссии (665 нм/615 нм) регистрировали и использовали для анализа данных, и конечные результаты были выражены как pIC₅₀.

Анализ 2. Анализ клеточной активности JAK1.

Анализ клеточной активности JAK1 AlphaScreen проводили путем измерения интерлейкина-13 (IL-13, R&D Systems) индуцированного STAT6 фосфорилирования в бронхиальных эпителиальных клетках человека BEAS-2B (ATCC). Антитело против STAT6 (Cell Signaling Technologies) конъюгировали с акцепторными частицами AlphaScreen (Perkin Elmer), тогда как антитело против pSTAT6 (pTyg641) (Cell Signaling Technologies) биотинилировали с использованием EZ-Link Sulfo-NHS-Biotin (Thermo Scientific).

Клетки BEAS-2B выращивали при 37°C в 5% CO₂ инкубаторе в среде 50% DMEM/50% F-12 (Life Technologies), дополненной 10% FBS (Hyclone), 100 ед./мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина (Life Technologies) и 2 mM GlutaMAX (Life Technologies). На 1-й день анализа клетки высевали при плотности 7500 клеток/луночку в белые покрытые поли-D-лизином 384-луночные планшеты (Corning) с 25 мкл среды и давали прикрепиться в течение ночи в инкубаторе. На второй день анализа среду удаляли и заменяли 12 мкл аналитического буфера (сбалансированный солевой раствор Хенкса/HBSS, 25 mM HEPES и 1 мг/мл бычьего сывороточного альбумина/BSA), содержащего дозозависимые тестируемые соединения. Соединения серийно разводили в DMSO и затем разводили еще 1000-кратно в среде, доводя конечную концентрацию DMSO до 0,1%. Клетки инкубировали с тестируемыми соединениями при 37°C в течение 1 ч и затем добавляли 12 мкл предварительно нагретого IL-13 (80 нг/мл в аналитическом буфере) для стимуляции. После инкубации при 37°C в течение 30 мин аналитический буфер (содержащий соединение и IL-13) удаляли и добавляли 10 мкл буфера для лизиса клеток (25 mM HEPES, 0,1% SDS, 1% NP-40, 5 mM MgCl₂, 1,3 mM EDTA, 1 mM EGTA и дополняли ингибиторами протеаз Complete Ultra mini и PhosSTOP от Roche Diagnostics). Планшеты встряхивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин перед добавлением реагентов для выявления. Сначала добавляли смесь биотин-анти-pSTAT6 и анти-STAT6 конъюгированных акцепторных частиц и инкубировали при температуре окружающей среды в течение 2 ч с последующим добавлением стрептавидиновых конъюгированных донорных частиц (Perkin Elmer). После инкубации минимум 2 ч аналитические планшеты считывали на планшете-ридере Envision. Сигналы люминесценции AlphaScreen регистрировали и использовали для расчета значений процента ингибирования на основе DMSO и фоновых контролей.

Для анализа доза-ответ данные процента ингибирования были нанесены на график по сравнению с концентрациями соединения, и значения IC₅₀ определяли по 4-параметрической устойчивой подобраной модели с программным обеспечением Prism. Результаты были выражены как отрицательный логарифм

значения IC_{50}/pIC_{50} .

Тестируемые соединения, имеющие более высокое значение pIC_{50} в этом анализе, показывают большее ингибирование IL-13 индуцированного фосфорилирования STAT6. Соединения по изобретению, протестированные в этом анализе, обычно показывают значения pIC_{50} от около 7,5 до около 8,5.

Анализ 3. Анализ цитотоксичности.

Люминесцентный анализ клеточной жизнеспособности/цитотоксичности CellTiter-Glo проводили в бронхиальных эпителиальных клетках человека BEAS-2B (ATCC) в условиях нормального роста.

Клетки выращивали при 37°C в 5% CO_2 инкубаторе в среде 50% DMEM/50% F-12 (Life Technologies), дополненной 10% FBS (Hyclone), 100 ед./мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина (Life Technologies) и 2 mM GlutaMAX (Life Technologies). На 1-й день анализа клетки высевали при плотности 500 клеток/лунку в белые 384-луночные планшеты для культивирования тканей (Corning) с 25 мкл среды и давали прикрепиться в течение ночи в инкубаторе. На 2 день анализа добавляли 5 мкл среды, содержащей дозозависимые тестируемые соединения, и инкубировали при 37°C в течение 48 ч. Затем добавляли 30 мкл раствор для обнаружения CellTiter-Glo (Promega), перемешивали на орбитальном шейкере в течение 5 мин и инкубировали в течение дополнительных 10 мин перед тем, как считывали на ридере Envision. Сигналы люминесценции регистрировали и вычисляли процентные контрольные значения DMSO.

Для анализа доза-ответ были построены графики процентных контрольных данных DMSO по сравнению с концентрациями соединений для получения кривых зависимости доза-ответ по линиям, соединяющим каждую точку данных. Концентрация, при которой каждая кривая пересекает 15% порог ингибирования, определяли как CC_{15} . Результаты были выражены как отрицательный логарифм значения CC_{15} , pCC_{15} .

Ожидается, что тестируемые соединения, имеющие более низкое значение pCC_{15} в этом анализе, имеют меньшую вероятность вызвать цитотоксичность. Соединения по изобретению, протестированные в этом анализе, обычно показывают значения pCC_{15} от менее 5 до около 6,6.

Результаты анализа *in vitro*.

Все соединения примеров 1-16 и табл. 1-19 были протестированы в одном или более анализах, описанных выше. В следующих таблицах для анализа ферментов JAK1, JAK 2, JAK3 и TYK2, А представляет значение $pK_i \geq 10$ ($K_i \leq 0,1$ нМ), В представляет значение pK_i от 9 до 10 (K_i от 1 до 0,1 нМ), С представляет значение pK_i от 9 до 9,5 (K_i от 1 до 0,32 нМ), и D представляет значение pK_i от 8,5 до 9 (K_i от 32 до 1 нМ). Для анализа активности клеток BEAS-2B, А представляет значение $pIC_{50} \geq 8$ ($IC_{50} \leq 10$ нМ) и В представляет значение pIC_{50} от 7,4 до 8 (IC_{50} от 40 до 10 нМ). Следующие соединения тестировали во всех анализах *in vitro*, описанных выше.

| Номер примера | JAK 1 (pK _i) | JAK 2 (pK _i) | JAK 3 (pK _i) | Тук 2 (pK _i) | BEAS-2B pIC ₅₀ |
|---------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 1 | A | A | A | B | A |
| 2 | A | A | A | B | B |
| 3 | A | A | B | B | A |
| 4 | A | A | B | B | A |
| 5 | A | A | B | C | A |
| 6 | A | A | B | B | A |
| 7 | A | A | B | C | A |
| 8 | A | A | B | B | A |
| 9 | A | A | B | C | A |
| 10 | A | A | B | B | A |
| 11 | B | A | B | C | A |
| 12 | A | A | B | C | A |
| 13 | A | A | B | C | A |
| 14 | A | A | B | B | A |
| 15 | A | A | B | C | A |
| 16 | A | A | A | B | A |
| 1-1 | A | A | B | C | B |
| 1-3 | A | A | A | C | B |
| 1-6 | A | A | A | C | A |
| 1-8 | A | A | A | C | A |
| 2-3 | A | A | B | B | B |
| 3-30 | A | A | B | B | A |
| 4-1 | B | B | C | D | B |
| 4-2 | A | A | A | C | B |
| 7-3 | A | A | A | B | A |
| 9-1 | A | A | B | C | B |
| 9-2 | A | A | A | C | A |
| 14-7 | A | A | A | C | B |

Было отмечено, что активность фермента JAK 1 была прогнозирующей из клеточной активности в анализе BEAS-2B. Поэтому все остальные соединения испытывали в ферментном анализе JAK1 и клеточном анализе и показывали значение фермента pK_i от 9 до 10,5 и значения pIC₅₀ BEAS-2B от 7,4 до 8,5, за исключением соединений 3-32, 4-8, 4-16 и 8-11, которые показывали ингибирование JAK при значении pK_i фермента от 8,5 до 9 и клеточной активностью от 6 до 7,4.

Анализ 4. Фармакокинетика в плазме и легких у мышей.

Уровни тестируемых соединений и их соотношения в плазме и легких определяли следующим образом. В анализе использовали мышей BALB/c из Charles River Laboratories. Тестируемые соединения были индивидуально приготовлены в 20% пропиленгликоле в цитратном буфере с pH 4 в концентрации 0,2 мг/мл и 50 мкл дозирующего раствора вводили в трахею мыши путем пероральной аспирации. В различные моменты времени (обычно 0,167, 2, 6, 24 ч) после дозирования, образцы крови удаляли с помощью пункции сердца и интактные легкие вырезали у мышей. Образцы крови центрифугировали (центрифуга Эппендорфа, 5804R) в течение 4 мин при приблизительно 12000 об/мин при 4°C для сбора плазмы. Легкие промакивали досуха, взвешивали и гомогенизировали при разведении 1:3 в стерильной воде. Уровни тестируемого соединения в плазме и легких определяли с помощью анализа LC-MS против аналитических стандартов, построенных на стандартной кривой в проверочной матрице. Отношение легкого к плазме определяли как отношение AUC легкого в мкг·ч/г к AUC плазмы в мкг·ч/мл, где AUC обычно определяется как площадь под кривой концентрации тестируемого соединения в зависимости от времени. Соединения по изобретению демонстрировали экспозицию в легком от одного до двух порядков больше, чем экспозицию в плазме мыши. Все соединения, профилированные в этом анализе, имели период полувыведения от около 5 до около 12 ч.

Анализ 5. Крысиная (мышьяная) модель IL-13 индуцированной pSTAT6 индукции в легочной ткани.

IL-13 является важным цитокином, лежащим в основе патофизиологии астмы (Kudlacz et al. Eur. J. Pharmacol, 2008, 582,154-161). IL-13 связывается с рецепторами клеточной поверхности, активирующими

члены семейства Janus-киназ (JAK), которые затем фосфорилируют STAT6 и затем активируют дальнейшие пути транскрипции. В описанной модели доза IL-13 доставлялась локально в легкие мышей, чтобы вызвать фосфорилирование STAT6 (pSTAT6), которое затем измеряли как конечную точку.

В анализе использовали взрослых мышей balb/c из Harlan. В день исследования животных слегка анестезировали изофлураном и вводили или носитель, или тестируемое соединение (0,5 мг/мл, общий объем 50 мкл на несколько вдохов) посредством пероральной аспирации. Животных размещали в лежащее положение на боку после введения дозы и контролировали до полного восстановления от анестезии перед возвращением в их домашнюю клетку. Через 4 ч животных снова кратковременно анестезировали и вводили либо носитель, либо IL-13 (общая доставляемая доза 0,03 мкг, общий объем 50 мкл) посредством пероральной аспирации, контролировали до полного восстановления от анестезии и возвращали в их домашнюю клетку. Через 1 ч после введения носителя или IL-13 легкие собирали для обнаружения pSTAT6, используя анти-pSTAT6 ELISA (кроличье mAb иммобилизованное/захватывающее антитело; мышинное mAb детекторное/репортерное антитело: анти-pSTAT6-pY641; вторичное антитело: анти-мышинные IgG-HRP) и анализировали на общую концентрацию лекарственного средства, как описано выше в анализе 4.

Отобранные соединения по изобретению тестировали в анализе. Активность в модели подтверждалась снижением уровня pSTAT6, присутствующего в легких обработанных животных, в течение 5 ч по сравнению с обработанными носителем, контрольными животными с введенным IL-13. Разница между контрольными животными, которые были обработаны носителем, с введенным IL-13 и контрольными животными, которые были обработаны носителем, с введенным носителем обуславливала 0% и 100% ингибирующий эффект, соответственно, в любом конкретном эксперименте. Иллюстративные соединения по изобретению испытывали в анализе и проявляли ингибирование фосфорилирования STAT6 через 4 ч после введения IL-13, как описано ниже. Соединения 1-15 и 3-1 были отмечены как исключения в условиях анализа.

Подтверждая актуальность пути JAK-STAT при воспалении дыхательных путей, соединения, которые продемонстрировали связывание с мишенью *in vivo* в IL13 индуцированной pSTAT6 мышинной модели, впоследствии были протестированы и доказано, что они эффективны в мышинной модели аллерген-индуцированного эозинофильного воспаления.

Результаты анализа *in vivo*.

Выбранные соединения по изобретению характеризовались и в фармакокинетическом анализе (анализ 4), и в фармакодинамическом анализе (анализ 5). Хорошая корреляция наблюдалась между концентрацией тестируемого соединения в легких, определяемой в фармакокинетическом анализе и в фармакодинамическом анализе в аналогичные моменты времени после дозирования. Наблюдение значительной концентрации соединения в легком мыши в фармакодинамическом анализе подтвердило, что наблюдаемое ингибирование IL-13 индуцированной pSTAT6 индукции было результатом активности тестируемого соединения.

В приведенной ниже таблице для отношения содержания вещества в легком к содержанию вещества в плазме (анализ 4) А обозначает отношение >100, В обозначает отношение от 50 до 100, и С обозначает отношение от 10 до 50. Для процента ингибирования IL-13 индуцированной pSTAT6 индукции (анализ 5) А представляет >65% ингибирования, В представляет от 50 до 65% ингибирование, и С представляет от 33 до 50% ингибирование.

| Номер примера | Отношение легкое к плазме Анализ 4 | pSTAT6 ингибирование Анализ 5 |
|---------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| 1 | В | А |
| 2 | С | С |
| 3 | С | А |
| 4 | В | А |
| 5 | С | А |
| 6 | В | В |
| 7 | В | А |
| 8 | А | В |
| 9 | В | В |

| | | |
|------|---|---|
| 10 | В | С |
| 11 | А | С |
| 12 | С | С |
| 13 | А | С |
| 14 | А | А |
| 15 | А | В |
| 1-7 | В | С |
| 1-11 | С | С |
| 1-18 | В | С |
| 3-33 | А | С |
| 14-7 | А | В |

Анализ 6. Мышиная модель *Alternaria alternata*-индуцированного эозинофильного воспаления легких.

Легочная эозинофилия является отличительной чертой астмы человека. *Alternaria alternata* представляет собой грибковый аэроаллерген, который может усугубить астму у людей и вызывает эозинофильное воспаление в легких мышей (Navaux et al. Clin Exp Immunol. 2005, 139(2):179-88). У мышей было продемонстрировано, что *alternaria* опосредованно активизирует врожденные лимфоидные клетки резидентного типа 2 в легком, которые реагируют на (например, IL-2 и IL-7) и высвобождают JAK-зависимые цитокины (например, IL-5 и IL-13) и координируют эозинофильное воспаление (Bartemes et al. J. Immunol. 2012, 188 (3):1503-13).

В исследовании использовали 7-9-недельных самцов мышей C57 из Taconic. В день исследования животных слегка анестезировали изофлураном и вводили либо носитель, либо тестируемое соединение (0,1-1,0 мг/мл, общий объем на несколько вдохов 50 мкл) с помощью ротоглоточной аспирации. Животных размещали в лежачее положение на боку после введения дозы и контролировали до полного восстановления от анестезии перед возвращением в их домашнюю клетку. Спустя час животных снова кратковременно анестезировали и давали или носитель или экстракт *alternaria* (общая доставляемое количество экстракта 200 мкг, возвращали в их домашнюю клетку. Спустя 48 ч после введения *alternaria*, собирали жидкость бронхоальвеолярного лаважа (BALF) и подсчитывали эозинофилы в BALF с использованием системы Advia 120 Hematology System (Siemens).

Выбранные соединения по изобретению тестировали в этом анализе *alternaria*. Активность в модели подтверждается снижением уровня эозинофилов, присутствующих в BALF обработанных животных в течение 48 ч, по сравнению с обработанными носителем контрольных животных с введенной *alternaria*. Данные выражали в виде процента ингибирования ответа обработанных носителем, подвернутых *alternaria* BALF эозинофилов. Для расчета процента ингибирования количество эозинофилов BALF для каждого состояния преобразовали в проценты от среднего обработанных носителем, подвернутых *alternaria* эозинофилов BALF, и вычитали из ста процентов. Иллюстративные соединения по изобретению тестировали в анализе и демонстрировали ингибирование количества эозинофилов BALF в течение 48 ч после введения *alternaria*, как описано ниже.

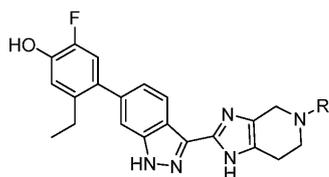
Результаты анализа *in vivo*.

Все тестируемые соединения продемонстрировали диапазон ингибирования (60-98%) *alternaria*-индуцированных эозинофилов BALF. Следующая таблица отражает максимальный статистически значимый процент ингибирования уровня индукции эозинофила обработанных носителем, с введенной *alternaria*.

| Номер примера | Процент ингибирования <i>Alternaria</i> -индуцированных эозинофилов BALF |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 98 |
| 2 | 93 |
| 3 | 61 |
| 6 | 88 |
| 7 | 96 |
| 8 | 60 |
| 11 | 71 |
| 13 | 82 |

Характеристика сравнительных соединений.

Соответствие между сравнительными соединениями и соединением по изобретению показано ниже.



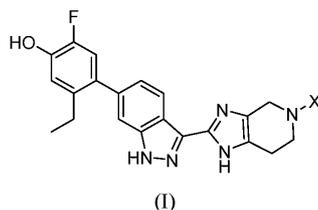
| Соединение по изобретению | | Сравнительное соединение | |
|---------------------------|---|--------------------------|---|
| Пример No. | R | Пример No. | R |
| 1 | | C-1 | |
| 7 | | C-2 | |
| 13 | | C-3 | |
| 6 | | C-4 | |

Сравнительные соединения были охарактеризованы в ферментном анализе JAK1, клеточном анализе BEAS-2B и фармакодинамическом анализе ингибирования pSTAT6. Сравнительные соединения C-1, C-2, C-3 и C-4 были в 2 раза, в 3 раза, в 6 раз и в 2,5 раза менее эффективны, чем соответствующее соединение по изобретению в ферментном анализе, и в 6 раз, 6 раз, 3 раза и 6 раз менее эффективны, чем соответствующее соединение по изобретению в клеточном анализе BEAS-2B. Сравнительные соединения не проявляли ингибирование pSTAT6 в фармакодинамическом анализе. Кроме того, в этом анализе соединения не показали значительную концентрацию в легком. Концентрация в легком, наблюдаемая для сравнительных соединений C-1, C-2, C-3 и C-4, была меньше, чем наблюдаемая для соответствующего соединения по изобретению в 36, 52, 13 и 23 раза соответственно.

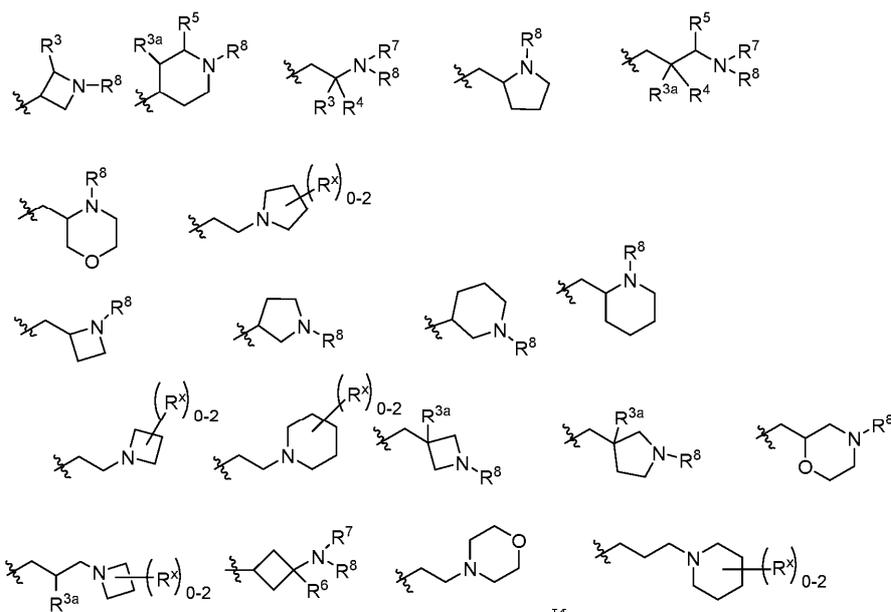
Хотя настоящее изобретение описано со ссылкой на конкретные аспекты или варианты его осуществления, специалистам в данной области должно быть понятно, что могут быть внесены различные изменения или могут быть сделаны эквивалентные замены, которые не противоречат сущности настоящего изобретения и не выходят за объем настоящего изобретения. Кроме того, в рамках действующего патентного законодательства и разрешенных положений, все публикации, патенты и заявки на патенты, приведенные в данном описании, включены в настоящую заявку посредством ссылки во всей их полноте так, как если бы каждая индивидуальная публикация была указана для включения в настоящую заявку ссылкой.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где X выбирают из



и

где R^3 представляет собой водород или C_{1-3} алкил;
 R^{3a} выбран из водорода, $-OH$, $-OC_{1-3}$ алкила, галогена, $-C(O)OC_{1-3}$ алкила и C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил необязательно замещен $-OH$;

R^4 представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

R^5 выбран из водорода, C_{1-3} алкила, $-C(O)OC_{1-3}$ алкила и фенила;

R^6 представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

R^7 представляет собой водород или C_{1-3} алкил;

R^8 выбран из

(a) водорода,

(b) метила, необязательно замещенного $-CN$, фенилом или C_{3-6} циклоалкилом;

(c) C_{2-6} алкила, где C_{2-6} алкил необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из $-OH$, $-OC_{1-3}$ алкила, $-CN$, $-SC_{1-3}$ алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, галогена, и, необязательно, дополнительно двумя заместителями на одном углеродном атоме, взятыми вместе с образованием C_{2-3} алкилена;

(d) C_{3-6} циклоалкила, где C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен $-OH$, $-CN$, $-OC_{1-3}$ алкилом или C_{1-3} алкилом, где C_{1-3} алкил необязательно замещен $-OC_{1-3}$ алкилом или одним или двумя галогенами,

(e) оксетанила,

(f) тетрагидропиранила,

(g) тетрагидротиофенил 1,1-диоксида и

(h) фенила;

R^x выбран из $-OH$, $-CN$, $-OC_{1-3}$ алкила, галогена, фенила и C_{1-3} алкила, который необязательно замещен $-OC_{1-3}$ алкилом или $-OH$, или

два заместителя R^x , взятые вместе, образуют C_{1-5} алкилен или $-CH_2OCH_2-$,

при условии, что два заместителя R^x на одном и том же атоме углерода не являются оба фтором, и

при условии, что когда R^x присоединен к атому углерода, смежному с атомом азота, R^x не является $-OH$, $-OC_{1-3}$ алкилом или галогеном;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^{3a} выбран из водорода, $-OH$, $-OC_{1-3}$ алкила, галогена, $-C(O)OC_{1-3}$ алкила и C_{1-3} алкила;

R^8 выбран из

(a) водорода,

(b) метила, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкилом,

(c) C_{2-4} алкила, где C_{2-4} алкил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из $-OH$, $-OC_{1-3}$ алкила, $-CN$, $-SC_{1-3}$ алкила, C_{3-4} циклоалкила и галогена, и, необязательно, дополнительно двумя заместителями на одном атоме углерода, взятыми вместе с образованием C_2 алкилена;

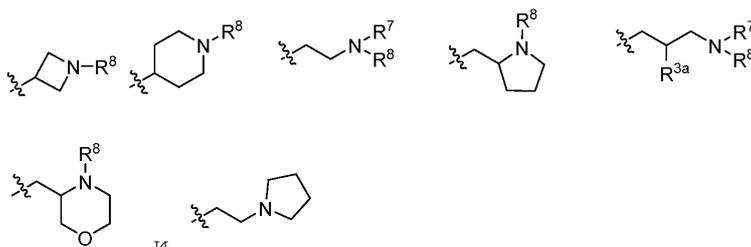
(d) C_{3-4} циклоалкила, где C_{3-4} циклоалкил необязательно замещен $-OH$, $-CN$, $-OC_{1-3}$ алкилом или C_{1-3} алкилом, где C_{1-3} алкил необязательно замещен $-OC_{1-3}$ алкилом или одним или двумя галогенами,

(e) оксетанила,

(f) тетрагидропиранила и

(g) тетрагидротиофенил 1,1-диоксида.

3. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где X выбран из

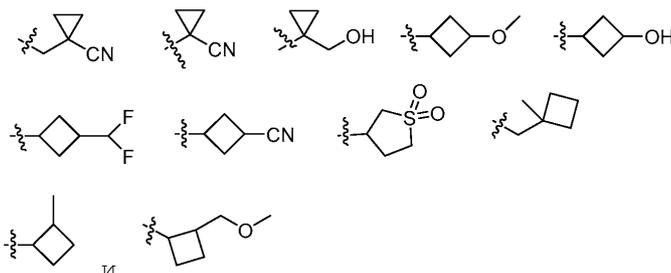


где R^{3a} представляет собой галоген и пирролидиновое кольцо  обязательно замещено C_{1-3} алкилом.

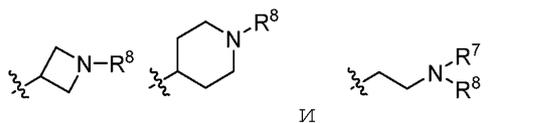
4. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 выбран из:

- водорода,
- метила, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкилом,
- C_{2-4} алкила, где C_{2-4} алкил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из $-OH$, $-OC_{1-3}$ алкила, $-CN$, $-SC_{1-3}$ алкила, C_{3-4} циклоалкила и галогена, и, необязательно, дополнительно двумя заместителями на одном углеродном атоме, взятыми вместе с образованием C_2 алкилена;
- C_{3-4} циклоалкила, где C_{3-4} циклоалкил необязательно замещен $-OH$, $-CN$, $-OC_{1-3}$ алкилом или C_{1-3} алкилом, где C_{1-3} алкил необязательно замещен $-OC_{1-3}$ алкилом или одним или двумя галогенами,
- оксетанила,
- тетрагидропиранила и
- тетрагидротиофенил 1,1-диоксида.

5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 выбран из водорода, $-CH_3$, $-C_2H_5$, изопропила, циклопропила, циклобутила, $-CH(CH_3)C_2H_5$, $-(CH_2)_2CN$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2$ изопропила, $-CH_2$ циклопропила, $-(CH_2)_2OH$, $(CH_2)_2-OCH_3$, $-(CH_2)_2-SCH_3$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)SCH_3$, тетрагидропиран-4-ила,

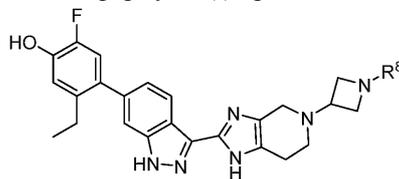


6. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, где X выбран из



где R^8 выбран из водорода, метила, C_{2-4} алкила, C_{3-4} циклоалкила и .

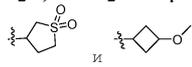
7. Соединение по п.1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (III)



(III)

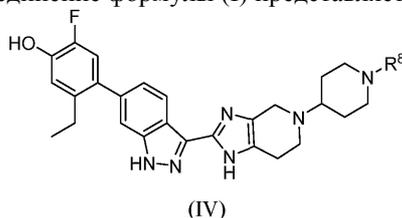
или его фармацевтически приемлемую соль, где R^8 выбран из

- водорода,
- метила, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкилом,
- C_{2-4} алкила, где C_{2-4} алкил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из $-OH$, $-OC_{1-3}$ алкила, $-CN$, $-SC_{1-3}$ алкила, C_{3-4} циклоалкила и галогена, и, необязательно, дополнительно двумя заместителями на одном атоме углерода, взятыми вместе с образованием C_2 алкилена;
- C_{3-4} циклоалкила, где C_{3-4} циклоалкил необязательно замещен $-OH$, $-CN$, $-OC_{1-3}$ алкилом или C_{1-3} алкилом, где C_{1-3} алкил необязательно замещен $-OC_{1-3}$ алкилом или одним или двумя галогенами,
- оксетанила,
- тетрагидропиранила и
- тетрагидротиофенил 1,1-диоксида.

8. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 выбран из водорода, $-CH_3$, $-C_2H_5$, изопропила, циклопропила, $-CH(CH_3)C_2H_5$, $-(CH_2)_2CN$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2$ изопропила, $-CH_2$ циклопропила, $-(CH_2)_2OH$, $(CH_2)_{2-3}OCH_3$, $-(CH_2)_2SCH_3$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)SCH_3$, 

9. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 выбран из водорода, метила, C_{2-4} алкила и C_3 циклоалкила.

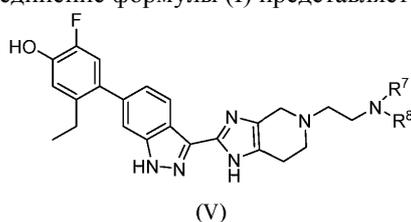
10. Соединение по п.1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IV)



или его фармацевтически приемлемую соль,

где R^8 выбран из водорода, метила, C_{2-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила.

11. Соединение по п.1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (V)



или его фармацевтически приемлемую соль, где R^7 представляет собой водород или C_{1-3} алкил и R^8

представляет собой метил, C_{2-4} алкил или .

12. Соединение по п.1, где соединение формулы (I) выбрано из

5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилазетидин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенола,

4-(3-(5-(азетидин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенола,

5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(1-изопропилазетидин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенола,

4-(3-(5-(1-втор-бутил)азетидин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенола,

4-(3-(5-(1-циклопропилазетидин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенола,

5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенола,

4-(3-(5-(2-(диметиламино)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенола,

5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(2-((3-метоксициклобутил)амино)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенола,

5-этил-4-(3-(5-(2-(этил(метил)амино)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)-2-фторфенола,

4-(3-(5-(2-(втор-бутил(метил)амино)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенола,

(S)-5-этил-2-фтор-4-(3-(5-((1-метилпирролидин-2-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенола,

4-(3-(5-(3-(диметиламино)-2-фторпропил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенола,

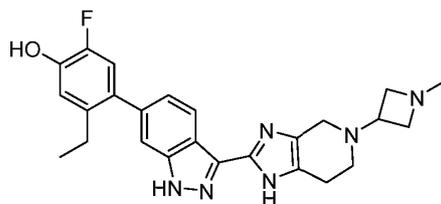
(S)-5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(морфолин-3-илметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенола,

(R)-5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(морфолин-3-илметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенола,

(S)-5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(2-(2-метилпирролидин-1-ил)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенола,

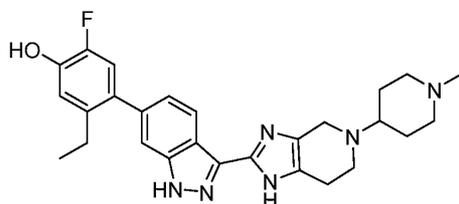
и их фармацевтически приемлемых солей.

13. Соединение формулы



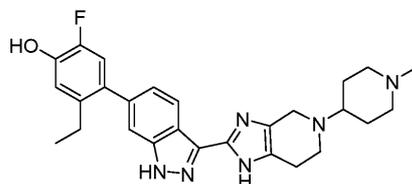
или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение формулы



16. Кристаллический гидрат 5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенола, где кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей дифракционные пики при значениях 2θ $6,20 \pm 0,20$, $9,58 \pm 0,20$, $17,53 \pm 0,20$, $19,28 \pm 0,20$ и $21,51 \pm 0,2$.

17. Кристаллический гидрат по п.16, где порошковая рентгеновская дифрактограмма дополнительно характеризуется наличием двух или более дополнительных дифракционных пиков при значениях 2θ , выбранных из $10,34 \pm 0,20$, $11,54 \pm 0,20$, $12,77 \pm 0,20$, $13,01 \pm 0,20$, $16,94 \pm 0,20$, $20,61 \pm 0,20$ и $22,10 \pm 0,20$.

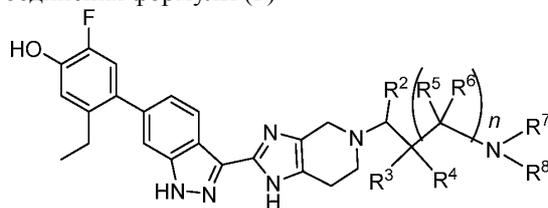
18. Кристаллический гидрат по п.16, где кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, в которой положения пиков, по существу, соответствуют положениям пиков картины, показанной на фиг. 1.

19. Кристаллический гидрат по п.16, где кристаллическая форма характеризуется графиком дифференциальной сканирующей калориметрии, зарегистрированным со скоростью нагрева 10°C в минуту, который показывает максимум в эндотермическом тепловом потоке при температуре от 206 до 216°C .

20. Кристаллический гидрат по п.19, где кристаллическая форма характеризуется графиком дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу, в соответствии с показанным на фиг. 2.

21. Фармацевтическая композиция для лечения воспалительного или фиброзного респираторного заболевания, содержащая соединение по любому из пп.1-17 и фармацевтически приемлемый носитель.

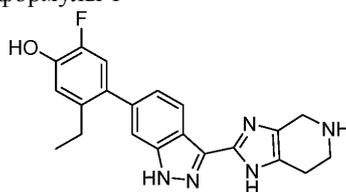
22. Способ получения соединения формулы (I')



(I')

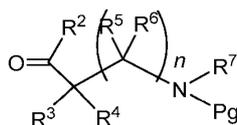
где R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 и n имеют значения, как определены в п.1, или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

(а) взаимодействие соединения формулы 1



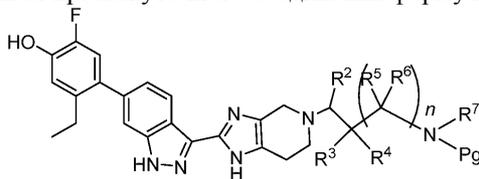
1

с соединением формулы 2



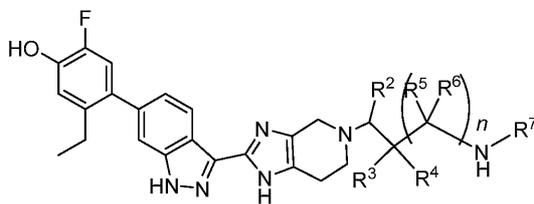
2

где Pg представляет собой аминокзащитную группу, выбранную из группы, состоящей из ацетила, трифторацетила, трет-бутоксикарбонила, бензилоксикарбонила, 9-флуоренилметоксикарбонила, бензила, тритила, 1,1-ди-(4'-метоксифенил)метила, триметилсилила, трет-бутилдиметилсилила и [2-(триметилсилил)этокси]метила, с получением промежуточного соединения формулы 3



3;

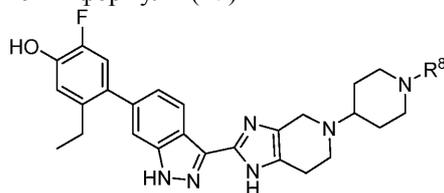
(b) удаление защитной группы у промежуточного соединения 3 для получения промежуточного соединения 4



4;

и (с) взаимодействие промежуточного соединения 4 с $R^{8a}-C(=O)-R^{8b}$, где R^{8a} и R^{8b} определены таким образом, что $R^{8a}-C(H)-R^{8b}$ представляет собой R^8 , для получения соединения формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли.

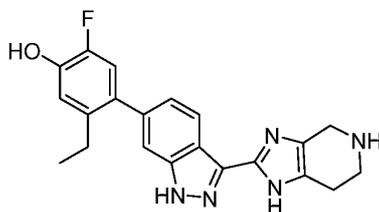
23. Способ получения соединения формулы (IV)



(IV)

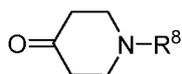
или его фармацевтически приемлемой соли,

где R^8 выбран из водорода, метила, C_{2-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила, включающий взаимодействие соединения формулы 1



1

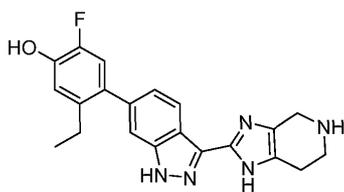
с соединением формулы 2''



2''

с получением соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли.

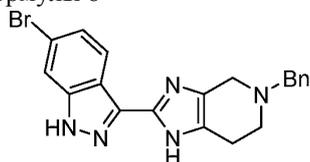
24. Способ получения соединения формулы 1



1

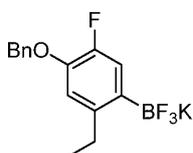
или его соли, включающий:

(a) взаимодействие соединения формулы 8



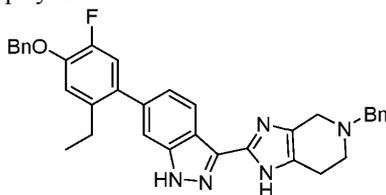
8

где Bn представляет собой бензильную защитную группу, с соединением формулы 9



9

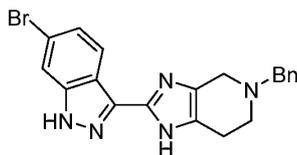
с образованием соединения формулы 10



10,

и (b) удаление защитной группы у соединения формулы 10 для получения соединения формулы 1 или его соли.

25. Соединение формулы 8



8

или его соль.

26. Соединение по п.25, где соединение представляет собой хлористоводородную соль соединения формулы 8.

27. Способ получения кристаллического гидрата 5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенола, включающий:

(a) образование суспензии 5-этил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1H-индазол-6-ил)фенола в сольватированной или аморфной форме в разбавителе, состоящем из от 1 до 30% об./об. воды и органического растворителя, выбранного из метанола, тетрагидрофурана, трет-бутилового спирта, ацетонитрила, изопропилацетата и ацетона;

(b) нагревание суспензии при температуре от 40 до 60°C в течение от около 1 ч до около 2 дней; и

(c) выделение кристаллического гидрата из суспензии.

28. Применение соединения по любому из пп.1-17 для получения лекарственного средства для лечения воспалительного или фиброзного респираторного заболевания у млекопитающего.

29. Применение по п.28, где воспалительное или фиброзное респираторное заболевание представляет собой астму, хроническую обструктивную болезнь легких, кистозный фиброз, пневмонит, идиопатический легочный фиброз, острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, бронхит, эмфизему или облитерирующий бронхиолит.

30. Применение по п.29, где воспалительное или фиброзное респираторное заболевание представ-

ляет собой астму.

31. Применение по п.29, где воспалительное или фиброзное респираторное заболевание представляет собой хроническую обструктивную болезнь легких.

32. Применение по п.29, где воспалительное или фиброзное респираторное заболевание представляет собой облитерирующий бронхиолит.

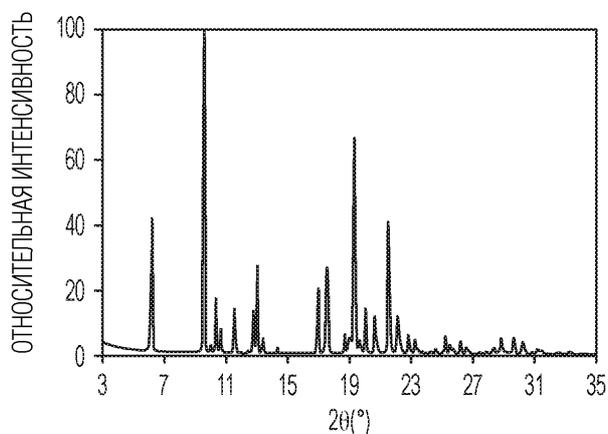
33. Способ лечения воспалительного или фиброзного респираторного заболевания у млекопитающего, включающий введение млекопитающему фармацевтической композиции, содержащей соединение по любому из пп.1-17 и фармацевтически приемлемый носитель.

34. Способ по п.33, где воспалительное или фиброзное респираторное заболевание представляет собой астму, хроническую обструктивную болезнь легких, кистозный фиброз, пневмонит, идиопатический легочный фиброз, острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, бронхит, эмфизему или облитерирующий бронхиолит.

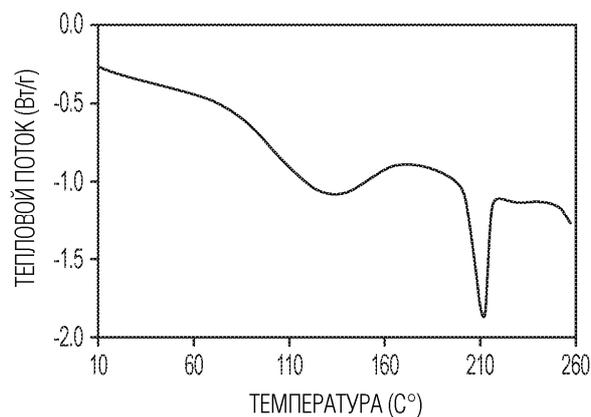
35. Способ по п.34, где воспалительное или фиброзное респираторное заболевание представляет собой астму.

36. Способ по п.34, где воспалительное или фиброзное респираторное заболевание представляет собой хроническую обструктивную болезнь легких.

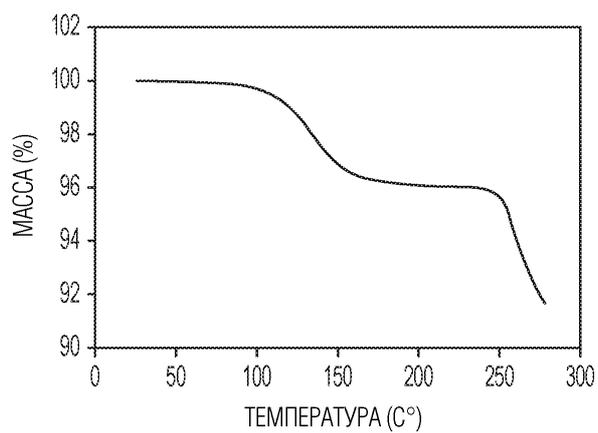
37. Способ по п.34, где воспалительное или фиброзное респираторное заболевание представляет собой облитерирующий бронхиолит.



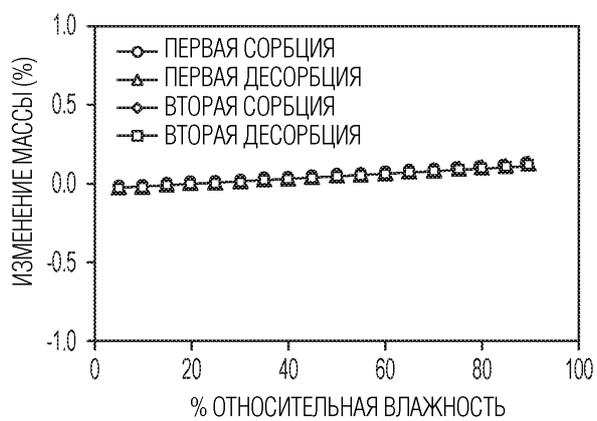
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

