

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037748**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.05.18

(21) Номер заявки
201992128

(22) Дата подачи заявки
2018.03.08

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

(54) КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ИМИДАЗО-ПИПЕРИДИНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ JAK

(31) 62/469,073

(32) 2017.03.09

(33) US

(43) 2020.01.31

(86) PCT/US2018/021492

(87) WO 2018/165395 2018.09.13

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

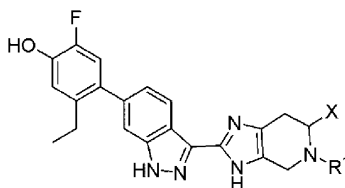
(56) WO-A1-2013014567

PETER JONES ET AL.: "Design and Synthesis of a Pan-Janus Kinase Inhibitor Clinical Candidate (PF-06263276) Suitable for Inhaled and Topical Delivery for the Treatment of Inflammatory Diseases of the Lungs and Skin", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 60, no. 2, 4 January 2017 (2017-01-04), pages 767-786, XP055468539, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01634 page 774; table 5; compounds 2, 22

(72) Изобретатель:
**Фазери Пол Р., Брандт Гари И.Л.,
Смит Камерон, Салливан Стивен
Д.Е., Ван Орден Лори Джин,
Клайншек Мелани А., Крейтер
Гленн Д. (US)**

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

(57) Изобретение обеспечивает соединения формулы (I)



(I)

где переменные определены в описании изобретения, или их фармацевтически приемлемые соли, которые полезны в качестве ингибиторов JAK киназы. Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтические композиции, включающие такие соединения, способы применения таких соединений для лечения респираторных заболеваний и способы и промежуточные соединения, полезные для получения таких соединений.

B1

037748

037748

B1

Предпосылки создания изобретения

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение направлено на соединения, полезные в качестве ингибиторов JAK-киназы. Настоящее изобретение также направлено на фармацевтические композиции, включающие такие соединения, способы применения таких соединений для лечения респираторных заболеваний и способы и промежуточные соединения, полезные для получения таких соединений.

Предшествующий уровень техники

Астма представляет собой хроническое заболевание дыхательных путей, для которого не существует никакой профилактики или лечения. Заболевание характеризуется воспалением, фиброзом, гиперчувствительностью и ремоделированием дыхательных путей, все это способствует ограничению воздушного потока. По оценкам, в мире от астмы страдают 300 миллионов человек, и согласно оценкам к 2025 году число людей, страдающих астмой, вырастет более чем на 100 миллионов. В Соединенных Штатах астмой страдают от 6 до 8% населения, что делает астму одним из самых распространенных хронических заболеваний в стране. Хотя большинство пациентов могут контролировать симптомы астмы с использованием ингаляционных кортикостероидов, которые можно комбинировать с модификатором лейкотриенов и/или бета-агонистом длительного действия, остается подгруппа пациентов с тяжелой формой астмы, у которых заболевание не контролируется традиционными терапиями. Тяжелая персистирующая астма определяется как заболевание, которое остается неконтролируемым при высоких дозах ингаляционных кортикостероидов. В то время как тяжелые астматики, по оценкам, составляют примерно 5% от всех субъектов, страдающих астмой, они имеют высокий риск заболеваемости и смертности, что связано с использованием для них диспропорциональной доли ресурсов здравоохранения среди астматиков. Сохраняется необходимость в новых терапиях для лечения этих пациентов.

Цитокины являются межклеточными сигнальными молекулами, которые включают хемокины, интерфероны, интерлейкины, лимфокины и фактор некроза опухоли. Цитокины имеют решающее значение для нормального роста клеток и иммунорегуляции, но также стимулируют иммуноопосредованные заболевания и способствуют росту злокачественных клеток. Повышенные уровни многих цитокинов вовлечены в патологию воспаления при астме. Например, показано, что терапии на основе антител, нацеленные на интерлейкины (IL)-5 и 13, обеспечивают клиническую пользу в подгруппах пациентов с тяжелой астмой. Из цитокинов, связанных с воспалением при астме, многие действуют через сигнальные пути, зависящие от Janus семейства тирозинкиназ (JAK), которые передают сигналы через семейство транскрипционных факторов переносчиков сигнала и активаторов транскрипции (STAT). Цитокины, связанные с воспалением при астме, которые передают сигналы через путь 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).

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 тирозиновых остатков на JAK-киназе, вызывая активацию JAK. Фосфорилированные JAK, в свою очередь, связывают и фосфорилируют различные STAT белки, которые димеризуются, интернализируются в ядре клетки и непосредственно модулируют транскрипцию генов, приводя, среди других эффектов, к нисходящим эффектам, связанным с воспалительным заболеванием. JAK обычно ассоциированы в паре с цитокиновыми рецепторами в виде гомодимеров или гетеродимеров. Конкретные цитокины ассоциированы с конкретными JAK-спариваниями. Каждый из четырех членов семейства JAK участвует в передаче сигналов по меньшей мере одного из цитокинов, связанных с воспалением при астме. Следовательно, химический ингибитор с пан-активностью против всех членов семейства JAK мог бы модулировать широкий спектр провоспалительных путей, которые способствуют тяжелой астме.

Однако широкий противовоспалительный эффект таких ингибиторов мог бы подавлять нормальную функцию иммунных клеток, что потенциально может привести к увеличению риска инфекции. Дозозависимое повышение риска инфицирования наблюдали с ингибитором JAK тофацитинибом, который перорально вводят для лечения ревматоидного артрита. При астме воспаление локализуется в дыхательных путях. Воспаление дыхательных путей характерно и для других респираторных заболеваний, помимо астмы. Хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), кистозный фиброз (CF), пневмония, интерстициальное заболевание легких (включая идиопатический легочный фиброз), острое повреждение легких, синдром острой дыхательной недостаточности, бронхит, эмфизема, облитерирующий бронхолит и саркоидоз также являются заболеваниями дыхательных путей, патофизиология которых, как считают, связана с JAK-сигнальными цитокинами. Местное введение ингибитора JAK в легкие путем ингаляции обеспечивает потенциальную терапевтическую эффективность путем доставки сильного антицитокинового средства непосредственно в место действия, ограничивая системное воздействие и, следовательно, ограничивая потенциал для неблагоприятной системной иммуносупрессии. Сохраняется необходимость в сильном ингибиторе JAK, подходящем для местного введения в легкие для лечения респираторных заболеваний.

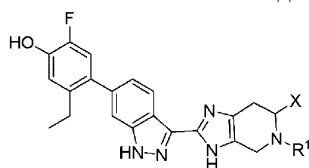
JAK-сигнальные цитокины также играют важную роль в активации Т-клеток, подтипа иммунных

клеток, который является центральным для многих иммунных процессов. Патологическая активация Т-клеток имеет решающее значение в этиологии множественных респираторных заболеваний. Аутореактивные Т-клетки играют роль в облитерирующем бронхиолите с организующейся пневмонией (также называемой COS). Подобно COS, этиология отторжения трансплантата легкого связана с aberrантной Т-клеточной активацией Т-клеток реципиента трансплантированным легким донора. Отторжения трансплантата легких могут произойти раньше в виде первичной дисфункции трансплантата (PGD), организующейся пневмонии (OP), острого отторжения (AR) или лимфоцитарного бронхиолита (LB), или они могут произойти спустя годы после трансплантации легкого в виде хронической дисфункции аллотрансплантата легкого (CLAD). CLAD ранее был известен как облитерирующий бронхиолит (BO), но теперь считается синдромом, который может иметь различные патологические проявления, включая BO, рестриктивную CLAD (rCLAD или RAS) и нейтрофильную дисфункцию аллотрансплантата. Хроническая дисфункция аллотрансплантата легкого (CLAD) является серьезной проблемой в долгосрочной тактике лечения реципиентов с пересадкой легкого, поскольку заставляет трансплантированное легкое постепенно терять функциональность (Gauthier et al., *Curr Transplant Rep.*, 2016, 3(3), 185-191). CLAD плохо реагирует на лечение, и, следовательно, остается потребность в эффективных соединениях, способных к предотвращению или лечению этого состояния. Некоторые JAK-зависимые цитокины, такие как IFN γ и IL-5, активируются при CLAD и отторжении трансплантата легкого (Berastegui et al., *Clin Transplant.* 2011, 31, e12898). Кроме того, высокий уровень хемокинов CXCR3 в легких, таких как CXCL9 и CXCL10, которые находятся на нисходящем JAK-зависимом IFN сигнальном пути, связаны с худшими исходами у пациентов с трансплантированным легким (Shino et al., *PLOS One*, 2017, 12 (7), e0180281). Было показано, что системное ингибирование JAK эффективно при отторжении трансплантата почки (Vicenti et al., *American Journal of Transplantation*, 2012, 12, 2446-56). Следовательно, ингибиторы JAK могут быть эффективными при лечении или профилактике отторжения трансплантата легких и CLAD. Подобные события активации Т-клеток, описанные в качестве основы для отторжения трансплантата легкого, также считают основным фактором, вызывающим заболевание легких, ассоциированное с реакцией "трансплантат против хозяина" (GVHD), которая может происходить после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Как и в случае с CLAD, GVHD легкого является хроническим прогрессирующим заболеванием с крайне плохими исходами, и в настоящее время нет одобренного лечения. Ретроспективное многоцентровое обзорное исследование 95 пациентов с стероид-резистентной острой или хронической GVHD, которые получали системный ингибитор JAK руксолитиниб в качестве консервативной терапии, продемонстрировало полный или частичный ответ на руксолитиниб у большинства пациентов, включая пациентов с GVHD легких (Zeiser et al., *Leukemia*, 2015, 29, 10, 2062-68). Поскольку системное ингибирование JAK связано с серьезными нежелательными явлениями и небольшим терапевтическим индексом, остается потребность в ингаляционном, направленном на легкие, несистемном ингибиторе JAK для профилактики и/или лечения отторжения трансплантата легкого или GVHD легких.

Краткое описание изобретения

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает новые соединения, обладающие активностью в качестве ингибиторов JAK-киназы.

Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I)



(I)

где R¹ выбран из водорода, C₁₋₃-алкила и C₃₋₆-циклоалкила и X выбран из -C(O)R² и -CH₂R¹⁶, или R¹ выбран из -(CH₂)₂NR²⁰R²¹ и 4-6-членного гетероцикла, содержащего один атом азота, где атом азота необязательно замещен R²², и X выбран из -CH₂OR²³ и -C(O)OR²⁴,

где R² выбран из -NR¹³R¹⁴ и -OR¹⁵,

R¹³ и R¹⁴, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6- или 7-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий один дополнительный атом азота, где дополнительный атом азота замещен R³, а гетероцикл необязательно замещен одним или двумя R⁴, или R¹³ и R¹⁴, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл, где гетероцикл необязательно замещен -NR⁵R⁶ и R⁷, или

R¹³ и R¹⁴, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолинил, или R¹³ представляет собой R⁸, а R¹⁴ представляет собой R⁹,

R³ выбран из водорода, C₃₋₆-циклоалкила и C₁₋₃-алкила, где C₁₋₃-алкил необязательно замещен -OH или -OC₁₋₃-алкилом,

R⁴ представляет собой C₁₋₃-алкил, где C₁₋₃-алкил необязательно замещен -OH,

R⁵ и R⁶ независимо представляют собой C₁₋₃-алкил, или R⁵ и R⁶, взятые вместе с атомом азота, к ко-

торому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероцикл, необязательно включающий атом кислорода,

R^7 представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 5- или 6-членным гетероциклом, содержащим один атом азота,

R^8 представляет собой водород или C_{1-3} алкил,

R^9 представляет собой $-(CH_2)_2NR^{10}R^{11}$ или 4-6-членный гетероцикл, содержащий один атом азота, где атом азота замещен R^{12} ,

R^{10} и R^{11} независимо представляют собой C_{1-3} алкил, или R^{10} и R^{11} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероцикл,

R^{12} представляет собой C_{1-3} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где C_{1-3} алкил необязательно замещен группой -ОН,

R^{15} выбран из C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила и 5- или 6-членного гетероцикла, включающего один гетероатом, выбранный из азота и кислорода, где C_{1-3} алкил необязательно замещен -ОН или $-N(C_{1-3}алкил)_2$, а 5- или 6-членный гетероцикл необязательно замещен C_{1-3} алкилом,

R^{16} выбран из $-NR^{17}R^{18}$ и $-OR^{19}$,

R^{17} и R^{18} независимо представляют собой C_{1-4} алкил или C_{3-5} циклоалкил, или R^{17} и R^{18} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероцикл, необязательно включающий атом кислорода, где гетероцикл необязательно замещен C_{1-3} алкилом,

R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} и R^{24} независимо выбраны из водорода и C_{1-3} алкила,

или его фармацевтически приемлемую соль.

В контексте настоящей заявки фраза "соединение формулы (I)" означает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; т.е. эта фраза означает соединение формулы (I) в форме свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой соли, если не указано иное.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения респираторного заболевания, в частности астмы, у млекопитающего, при этом способ включает введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по настоящему изобретению. В отдельных и особых аспектах настоящее изобретение также обеспечивает способы синтеза и промежуточные соединения описанный в настоящей заявке, которые полезны для получения соединения по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также обеспечивает соединение по настоящему изобретению, описанное в настоящей заявке, для применения в медицинском лечении, а также применение соединения по настоящему изобретению для получения препарата или лекарственного средства для лечения респираторного заболевания у млекопитающего.

Подробное описание изобретения

Среди других аспектов настоящее изобретение обеспечивает ингибиторы JAK-киназы формулы (I), их фармацевтически приемлемые соли и промежуточные соединения для их получения. Следующие заместители и значения предназначены для обеспечения репрезентативных примеров различных аспектов настоящего изобретения. Эти репрезентативные значения предназначены для дополнительного определения таких аспектов и не предназначены для исключения других значений или ограничения объема настоящего изобретения.

В конкретном аспекте R^1 выбран из водорода, C_{1-3} алкила и C_{3-6} циклоалкила.

В другом конкретном аспекте R^1 выбран из водорода и C_{1-3} алкила. В еще одном конкретном аспекте R^1 представляет собой C_{1-3} алкил.

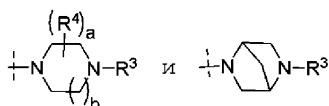
Конкретные значения R^1 включают, но не ограничиваются этим, метил, этил, н-пропил и изопропил.

В конкретном аспекте R^1 выбран из водорода и C_{1-3} алкила, и X представляет собой $-C(O)R^2$, где R^2 представляет собой $-NR^{13}R^{14}$, где R^{13} и R^{14} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6- или 7-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий один дополнительный атом азота, где дополнительный атом азота замещен R^3 , а гетероцикл необязательно замещен одним или двумя R^4 ; R^3 выбран из водорода, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-3} алкила, где C_{1-3} алкил необязательно замещен -ОН или $-OC_{1-3}алкилом$; и R^4 представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный группой -ОН.

Конкретные значения R^3 включают, но не ограничиваются этим, водород, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил и гидроксиэтил.

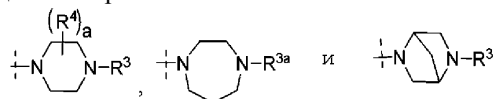
Типичные значения R^4 включают, но не ограничиваются этим, метил, этил и гидроксиметил.

В другом конкретном аспекте R^1 выбран из водорода и C_{1-3} алкила, или R^1 представляет собой C_{1-3} алкил, и X представляет собой $-C(O)R^2$, где R^2 выбран из



где R^3 представляет собой водород или C_{1-3} алкил, где C_{1-3} алкил необязательно замещен группой -ОН; а имеет значение 0, 1 или 2; b имеет значение 1 или 2; при условии, что когда а имеет значение 0, R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, при этом C_{1-3} алкил необязательно замещен группой -ОН; и R^4 , когда присутствует, представляет собой C_{1-3} алкил;

В еще одном аспекте R^1 выбран из водорода и C_{1-3} алкила, или R^1 представляет собой C_{1-3} алкил, и X представляет собой $-C(O)R^2$, где R^2 выбран из

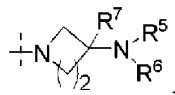


где R^3 представляет собой C_{1-3} алкил или $-(CH_2)_2OH$; R^{3a} представляет собой C_{1-3} алкил; а имеет значение 0, 1 или 2; и R^4 , когда присутствует, представляет собой C_{1-3} алкил.

В конкретном аспекте R^1 выбран из водорода и C_{1-3} алкила, и X представляет собой $-C(O)R^2$, где R^2 представляет собой $-NR^{13}R^{14}$, где R^{13} и R^{14} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл, где

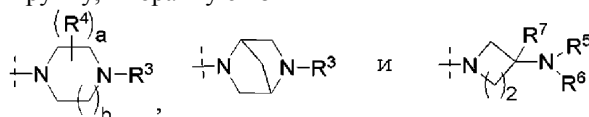
гетероцикл необязательно замещен $-NR^5R^6$ и R^7 ; R^5 и R^6 независимо представляют собой C_{1-3} алкил, или R^5 и R^6 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероцикл, необязательно включающий атом кислорода; и R^7 представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 5- или 6-членным гетероциклом, содержащим один атом азота. В конкретном аспекте R^7 представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный пирролидином.

В конкретном аспекте R^1 выбран из водорода и C_{1-3} алкила, и X представляет собой $-C(O)R^2$, где R^2 представляет собой



где R^5 и R^6 независимо представляют собой C_{1-3} алкил, или R^5 и R^6 , взятые вместе, образуют $-(CH_2)_{4-5}-$, и R^7 представляет собой водород или C_{1-3} алкил.

В другом конкретном аспекте R^1 выбран из водорода и C_{1-3} алкила, и X представляет собой $-C(O)R^2$, где R^2 представляет собой группу, выбранную из



где R^3 представляет собой водород или C_{1-3} алкил, где C_{1-3} алкил необязательно замещен группой -ОН; а имеет значение 0, 1 или 2; b имеет значение 1 или 2; R^4 , когда присутствует, представляет собой C_{1-3} алкил; при условии, что когда а имеет значение 0, R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, где C_{1-3} алкил необязательно замещен группой -ОН; R^5 и R^6 независимо представляют собой C_{1-3} алкил, или R^5 и R^6 , взятые вместе, образуют $-(CH_2)_{4-5}-$; и R^7 представляет собой водород или C_{1-3} алкил.

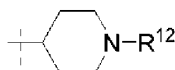
В конкретном аспекте R^1 выбран из водорода и C_{1-3} алкила, и X представляет собой $-C(O)R^2$, где R^2 представляет собой $-NR^{13}R^{14}$, где R^{13} и R^{14} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолин.

В конкретном аспекте R^1 выбран из водорода и C_{1-3} алкила, и X представляет собой $-C(O)R^2$, где R^2 представляет собой $-NR^{13}R^{14}$, где R^{13} представляет собой R^8 , а R^{14} представляет собой R^9 ; R^8 представляет собой водород или C_{1-3} алкил; R^9 представляет собой $-(CH_2)_2NR^{10}R^{11}$ или 4-6-членный гетероцикл, содержащий один атом азота, где атом азота замещен R^{12} ; R^{10} и R^{11} независимо представляют собой C_{1-3} алкил, или R^{10} и R^{11} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероцикл; и R^{12} представляет собой C_{1-3} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где C_{1-3} алкил необязательно замещен группой -ОН.

В другом конкретном аспекте R^1 выбран из водорода и C_{1-3} алкила, и X представляет собой $-C(O)R^2$, где R^2 представляет собой $-NR^{13}R^{14}$, где R^{13} представляет собой R^8 , а R^{14} представляет собой R^9 ; R^8 представляет собой C_{1-3} алкил; R^9 представляет собой $-(CH_2)_2NR^{10}R^{11}$ или пиперидин, где пиперидин замещен по атому азота группой R^{12} ; R^{10} и R^{11} независимо представляют собой C_{1-3} алкил; и R^{12} представляет собой C_{1-3} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где

C_{1-3} алкил необязательно замещен группой -ОН.

В еще одном конкретном аспекте R^1 выбран из водорода и C_{1-3} алкила, и X представляет собой $-C(O)R^2$, где R^2 представляет собой $-NR^{13}R^{14}$, где R^{13} представляет собой R^8 , а R^{14} представляет собой R^9 ; R^8 представляет собой $-CH_3$; R^9 представляет собой $-(CH_2)_2NR^{10}R^{11}$ или



R^{10} и R^{11} независимо представляют собой C_{1-3} алкил и R^{12} представляет собой C_{1-3} алкил.

В конкретном аспекте R^1 выбран из водорода и C_{1-3} алкила, и X представляет собой $-C(O)R^2$, где R^2 представляет собой $-OR^{15}$, где R^{15} выбран из C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила и 5- или 6-членного гетероцикла, включающего один гетероатом, выбранный из азота и кислорода, где C_{1-3} алкил необязательно замещен $-OH$ или $-N(C_{1-3}алкил)_2$, и 5- или 6-членный гетероцикл необязательно замещен C_{1-3} алкилом.

В другом конкретном аспекте R^1 выбран из водорода и C_{1-3} алкила, и X представляет собой $-C(O)R^2$, где R^2 представляет собой $-OR^{15}$, где R^{15} выбран из C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила и 5- или 6-членного гетероцикла, включающего один гетероатом, выбранный из азота и кислорода, где C_{1-3} алкил необязательно замещен $-OH$, а 5- или 6-членный гетероцикл необязательно замещен C_{1-3} алкилом.

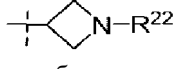
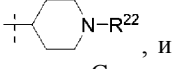
В конкретном аспекте R^1 выбран из водорода и C_{1-3} алкила, и X представляет собой $-CH_2R^{16}$, где R^{16} представляет собой $-NR^{17}R^{18}$, где R^{17} и R^{18} независимо представляют собой C_{1-4} алкил или C_{3-5} циклоалкил, или R^{17} и R^{18} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероцикл, необязательно включающий атом кислорода, где гетероцикл необязательно замещен C_{1-3} алкилом.

В другом конкретном аспекте R^1 выбран из водорода и C_{1-3} алкила, и X представляет собой $-CH_2R^{16}$, где R^{16} представляет собой $-NR^{17}R^{18}$, где R^{17} и R^{18} независимо представляют собой C_{1-4} алкил или C_{3-5} циклоалкил, или R^{17} и R^{18} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолин или 5-или 6-членный гетероцикл, где гетероцикл необязательно замещен C_{1-3} алкилом.

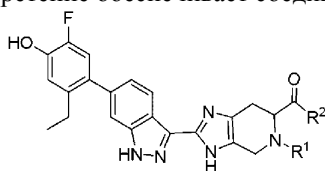
В конкретном аспекте R^1 выбран из водорода и C_{1-3} алкила, и X представляет собой $-CH_2R^{16}$, где R^{16} представляет собой $-OR^{19}$, где R^{19} представляет собой водород или C_{1-3} алкил.

В конкретном аспекте R^1 выбран из $-(CH_2)_2NR^{20}R^{21}$ и 4-6-членного гетероцикла, содержащего один атом азота, где атом азота необязательно замещен R^{22} , и X представляет собой $-CH_2OR^{23}$, где R^{20} , R^{21} , R^{22} и R^{23} независимо выбраны из водорода и C_{1-3} алкила.

В конкретном аспекте R^1 выбран из $-(CH_2)_2NR^{20}R^{21}$ и 4-6-членного гетероцикла, содержащего один атом азота, где атом азота необязательно замещен R^{22} , и X представляет собой $-C(O)OR^{24}$, где R^{20} , R^{21} , R^{22} и R^{24} независимо выбраны из водорода и C_{1-3} алкила.

В конкретном аспекте R^1 выбран из $-(CH_2)_2NR^{20}R^{21}$,  и , и X выбран из $-CH_2OR^{23}$ и $-C(O)OR^{24}$, где R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} и R^{24} независимо выбраны из водорода и C_{1-3} алкила.

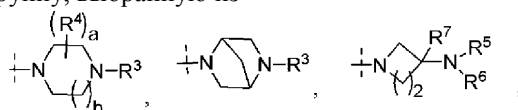
В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (II)



(II)

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

R^2 представляет собой группу, выбранную из



и $-NR^8R^9$, где

R^3 представляет собой водород или C_{1-3} алкил, где C_{1-3} алкил необязательно замещен $-OH$,

a имеет значение 0, 1 или 2,

b имеет значение 1 или 2,

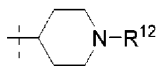
R^4 , когда присутствует, представляет собой C_{1-3} алкил,

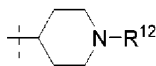
при условии, что когда a имеет значение 0, R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, где C_{1-3} алкил необязательно замещен $-OH$,

R^5 и R^6 независимо представляют собой C_{1-3} алкил, или R^5 и R^6 , взятые вместе, образуют $-(CH_2)_{4-5}$,

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

R^8 представляет собой $-CH_3$,



R^9 представляет собой $-(CH_2)_2NR^{10}R^{11}$ или ,

R^{10} и R^{11} независимо представляют собой C_{1-3} алкил, и R^{12} представляет собой C_{1-3} алкил; или его фармацевтически приемлемую соль.

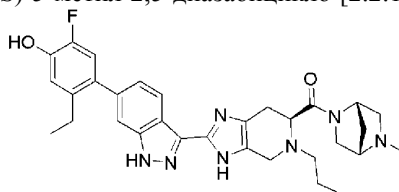
В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение, выбранное из следующих соединений:

((S)-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-5-пропил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)((1S,4S)-5-метил-2,5-диазабицикло-[2.2.1]гептан-2-ил)метанон,
 ((S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)((S)-5-этил-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)метанон,
 (S)-(2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)метанон,
 ((S)-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)((R)-4-(2-гидроксиэтил)-2-метил-пиперазин-1-ил)метанон,
 (S)-(2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-5-пропил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)метанон,
 и их фармацевтически приемлемых солей.

В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение, где соединение представляет собой ((S)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)((S)-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[5,4-с]пиридин-6-ил)метанон или его фармацевтически приемлемую соль.

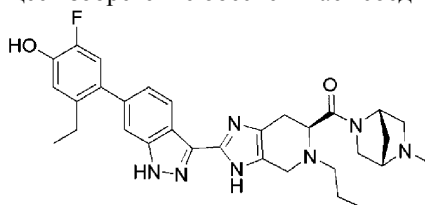
В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение, где соединение представляет собой (R)-N-(2-(диэтиламино)этил)-5-этил-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[5,4-с]пиридин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение, где соединение представляет собой ((S)-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-5-пропил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)((1S,4S)-5-метил-2,5-диазабицикло-[2.2.1]гептан-2-ил)метанон формулы



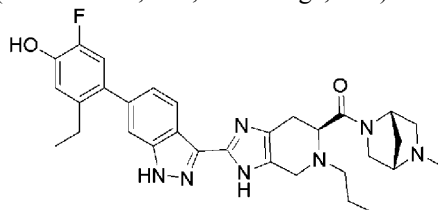
или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы



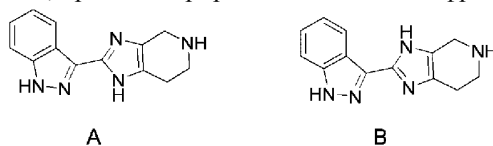
В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединения Примеров 1, 3, 5, 6, 7 и табл. 1-19 ниже.

Химические структуры названы в настоящей заявке в соответствии с соглашением IUPAC, используемым в программе ChemDraw (PerkinElmer, Inc., Cambridge, MA). Например, соединение Примера 1:



названо ((S)-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-5-пропил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)((1S,4S)-5-метил-2,5-диазабицикло-[2.2.1]гептан-2-ил)метанон.

Кроме того, имидазо часть тетрагидроимидазопиридинового фрагмента в структуре формулы (I) существует в таутомерных формах, проиллюстрированных ниже для фрагмента соединения Примера 1



Согласно соглашению IUPAC, представленные структуры приводят к разной нумерации атомов имидазольной части: 2-(1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин (структура A) vs. 2-(1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридина (структура B). Понятно, что хотя структуры показаны, или названы, в конкретной форме, изобретение также включает их таутомер.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать один или более хиральных центров, и поэтому такие соединения (и их промежуточные соединения) могут существовать в виде рацемических смесей; чистых стереоизомеров (то есть энантиомеров или диастереомеров); стереоизомерно-обогащенных смесей и т.п. Предполагается, что хиральные соединения, показанные или названные в настоящей заявке без определенной стереохимии в хиральном центре, включают любые или все возможные стереоизомерные вариации в неопределенном стереоцентре, если не указано иное. Описание или указание конкретного стереоизомера означает, что указанный стереоцентр имеет обозначенную стереохимию, понимая при этом, что незначительные количества других стереоизомеров также могут присутствовать, если не указано иное, при условии, что полезность изображенного или названного соединения не устраняется присутствием другого стереоизомера.

Соединения формулы (I) также содержат несколько основных групп (например, аминогруппы), и поэтому такие соединения могут существовать в виде свободного основания или в различных солевых формах, таких как монопротонированная солевая форма, дипротонированная солевая форма, трипротонированная солевая форма или их смеси. Все такие формы включены в объем настоящего изобретения, если не указано иное.

Настоящее изобретение также включает изотопно-меченные соединения формулы (I), то есть соединения формулы (I), где один или несколько атомов были замещены или обогащены атомом, имеющим тот же атомный номер, но атомную массу, отличную от атомной массы, которая преобладает в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения формулы (I), включают, но не ограничиваются этим, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O . Особый интерес представляют соединения формулы (I), обогащенные тритием или углеродом-14, которые можно использовать, например, в исследованиях распределения в тканях. Также особый интерес представляют соединения формулы (I), обогащенные дейтерием, особенно на участке метаболизма, которые, как ожидается, будут обладать большей метаболической стабильностью. Кроме того, особый интерес представляют соединения формулы (I), обогащенные позитрон-испускающим изотопом, таким как ^{11}C , ^{15}O и ^{13}N , такие соединения можно использовать, например, в исследованиях методом позитронно-эмиссионной томографии (PET).

Определения

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

Термин "алкил" означает одновалентную насыщенную углеводородную группу, которая может быть линейной или разветвленной или их комбинации. Если не указано иное, такие алкильные группы обычно содержат от 1 до 10 атомов углерода.

Типичные алкильные группы включают, в качестве примера, метил (Me), этил (Et), н-пропил (n-Pr) или (nPr), изопропил (i-Pr) или (iPr), н-бутил (n-Bu) или (nBu), втор-бутил, 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.

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

Термин "циклоалкил" означает одновалентную насыщенную карбоциклическую группу, которая может быть моноциклической или полициклической. Если не указано иное, такие циклоалкильные группы обычно содержат от 3 до 10 атомов углерода. Репрезентативные циклоалкильные группы включают, в качестве примера, циклопропил (cPr), циклобутил (cBu), циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, адамантил и т.п.

Термин "ц-пропил" означает циклопропил.

Термин "гетероцикл", "гетероцикл", "гетероциклический", или "гетероциклическое кольцо" означает одновалентную насыщенную или частично ненасыщенную циклическую неароматическую группу, содержащую в целом от 3 до 10 кольцевых атомов, где кольцо содержит от 2 до 9 углеродных кольцевых атомов и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Гетероциклические группы могут быть моноциклическими или полициклическими (т.е. конденсированными или разветв-

ленными). Репрезентативные 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, нор-тропанил и т.п., где точка присоединения находится на любом доступном кольцевом атоме углерода или азота. Когда контекст делает очевидной точку присоединения гетероциклической группы, такие группы могут альтернативно называться невалентными группами, т.е. пирролидин, пиперидин, пиперазин, имидазол, тетрагидропиран и т.д.

Термин "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод.

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

Термин "лечащий" или "лечение" означает профилактику, улучшение или подавление медицинского состояния, заболевания или расстройства, подлежащего лечению (например, респираторного заболевания) у пациента (в частности, человека); или облегчение симптомов медицинского состояния, заболевания или расстройства.

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

Термин "его соль" означает соединение, полученное в результате замены водорода кислоты на катион, такой как катион металла или органический катион и т.п. Например, катион может представлять собой протонированную форму соединения формулы (I), то есть форму, в которой одна или несколько аминогрупп протонированы кислотой. Как правило, соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль, хотя это не требуется для солей промежуточных соединений, которые не предназначены для введения пациенту.

Термин "аминозащитная группа" означает защитную группу, подходящую для предотвращения нежелательных реакций по азоту аминогруппы. Типичные аминозащитные группы включают, но не ограничиваются этим, 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) этокси]метил (SEM); и т.п.

Термин "гидроксизащитная группа" означает защитную группу, подходящую для предотвращения нежелательных реакций по гидроксигруппе. Типичные гидроксизащитные группы включают, но не ограничиваются этим, алкильные группы, такие как метил, этил и трет-бутил; ацильные группы, например алканоильные группы, такие как ацетил; арилметильные группы, такие как бензил (Bn), п-метоксibenзил (PMB), 9-флуоренилметил (Fm) и дифенилметил (бензгидрил, DPM); силильные группы, такие как триметилсилил (TMS) и трет-бутилдиметилсилил (TBS); и т.п.

Различные 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.

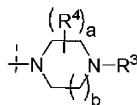
Общие процедуры синтеза

Соединения по настоящему изобретению и их промежуточные соединения можно получить в соответствии со следующими общими способами и процедурами, используя коммерчески доступные или обычно готовые исходные вещества и реагенты. Заместители и переменные (например, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и т.д.), используемые в следующих схемах, имеют такие же значения, которые определены в других разделах настоящей заявки, если не указано иное. Кроме того, соединения, имеющие кислотный или основной атом или функциональную группу, могут быть использованы или могут быть получены в виде соли, если не указано иное (в некоторых случаях использование соли в конкретной реакции потребует преобразования солевой формы в несолевую, например, в форму свободного основания, используя обычные процедуры перед осуществлением реакции).

Хотя конкретный вариант осуществления настоящего изобретения может быть показан или описан в следующих процедурах, специалисты в данной области поймут, что другие варианты осуществления или аспекты настоящего изобретения также могут быть получены с использованием таких процедур или с использованием других способов, реагентов и исходных веществ, известных специалистам в данной области. В частности, должно быть понятно, что соединения по настоящему изобретению можно получить различными способами, в которых взаимодействующие вещества объединяют в разном порядке,

чтобы обеспечить различные промежуточные соединения на пути к получению конечных продуктов.

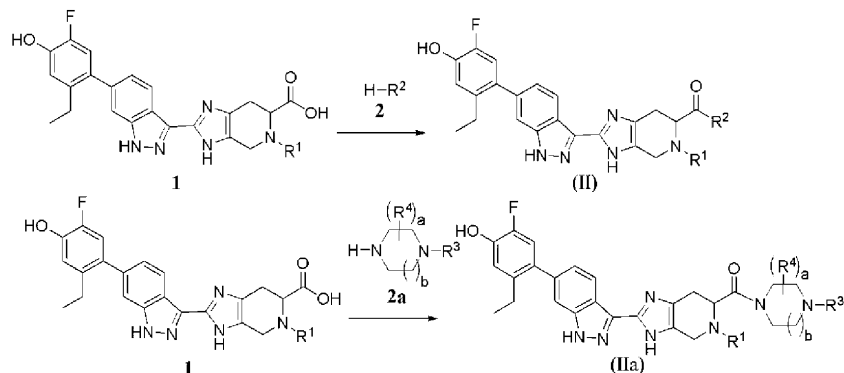
В общем способе получения конечных соединений по настоящему изобретению, в которых переменная X определена как $-C(O)R^2$, и R^1 представляет собой C_{1-3} -алкил, используют ключевое промежуточное соединение 1 и амин формулы 2, как проиллюстрировано в общем виде на Схеме 1 и, в частности, для примера, в котором R^2 определен как



2a

для конкретной иллюстрации репрезентативного амидного конечного продукта формулы (II).

Схема 1

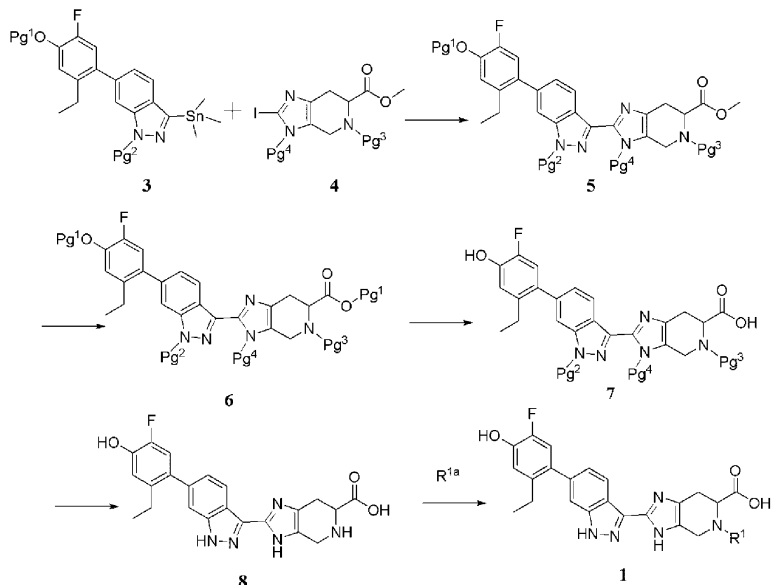


Для получения амидного соединения формулы (II) карбоновую кислоту формулы 1 подвергали взаимодействию с амином 2 в соответствии с типичными условиями образования амидной связи. Как правило, осуществляют контактирование карбоновой кислоты 1 с примерно 1-4 эквивалентами амина 2 в присутствии избыточного количества основания. Как показано ниже в примерах, в реакции образования амидной связи могут использоваться агенты сочетания, такие как N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)уроний гексафторфосфат (НАТУ) или другие агенты амидного связывания, известные в данной области. Реакцию обычно осуществляют при комнатной температуре в течение от около 2 до около 24 часов или до по существу полного завершения реакции.

Соединения, в которых переменная X определена как $-C(O)OR^{15}$, можно получить реакцией этерификации карбоновой кислоты формулы 1 со спиртом формулы $HO-R^{15}$, где осуществляют контактирование кислоты 1 с большим избыточным количеством спирта, например 25 эквивалентами спирта, в присутствии реагента сочетания, такого как НАТУ, и избытка основания. Когда R^{15} определен как гетероцикл, замещенный C_{1-3} -алкилом, в реакции этерификации можно использовать спиртовой реагент, не содержащий алкильного заместителя, и добавить алкильный заместитель на последующей стадии.

Карбоновую кислоту формулы 1 можно получить способом, проиллюстрированным на Схеме 2

Схема 2

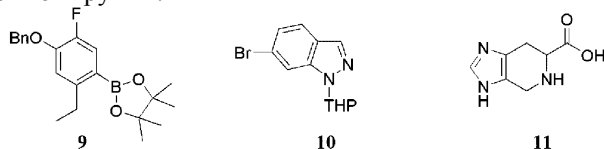


где Pg^1 представляет собой гидроксизащитную группу, и Pg^2 , Pg^3 и Pg^4 представляют собой различные аминозащитные группы. Как описано ниже в примерах, полезным выбором защитных групп является

ся бензил или метил в качестве Pg^1 , тетрагидропиранил (THP) в качестве Pg^2 , трет-бутоксикарбонил (Boc) или бензил в качестве Pg^3 и [2-(триметилсилил)этокси]метил (SEM) в качестве Pg^4 . Первой стадией Схемы 2 является катализируемая палладием реакция сочетания Стилла промежуточного соединения 3 с промежуточным соединением 4, где фенилиндазольное промежуточное соединение 3 содержит триметилстаннильный фрагмент и используемое в реакции соединение 4 является йод-замещенным. Реакцию обычно осуществляют при повышенной температуре, например при температуре от около 0°C до около 180°C , в течение от около 10 и до около 24 ч или, по существу, до полного завершения реакции.

Когда в качестве Pg^1 используют бензил, на следующей стадии, метиловый эфир промежуточного соединения 5 преобразуют в бензиловый эфир в промежуточном соединении 6 путем взаимодействия соединения 5 с бензиловым спиртом. Обе бензильные защитные группы удобно удаляются катализируемой палладием реакцией гидрирования, с получением промежуточного соединения 7, у которого может быть полностью снята защита путем реакции с кислотой, типично хлористоводородной кислотой. На конечной стадии заместитель R^1 добавляют путем реакции восстановительного алкилирования промежуточного соединения 8 с реагентом R^{1a} , где R^{1a} представляет собой альдегид или кетон, определенный таким образом, что при восстановлении образуется R^1 . Например, чтобы добавить метильный заместитель R^1 , в качестве реагента R^{1a} используют формальдегид, а чтобы добавить изопропильную группу в качестве заместителя R^1 , в качестве реагента R^{1a} используют ацетон. Реакцию обычно осуществляют в присутствии восстановителя, такого как цианоборгидрид натрия или триацетоксиборгидрид натрия или т.п., при температуре окружающей среды в течение периода от около 10 до около 24 ч или, по существу, до полного завершения реакции.

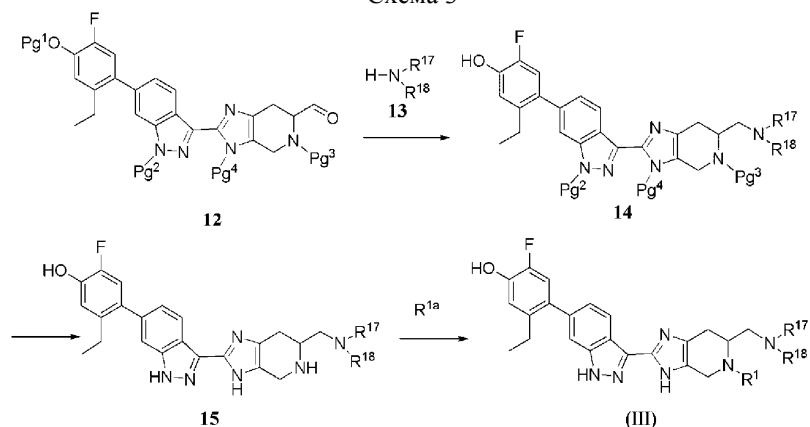
Промежуточные соединения 3 и 4 можно получить из коммерческих или легко доступных исходных веществ, как подробно описано ниже. В частности, в способе получения промежуточного соединения 3, в котором Pg^1 представляет собой бензил и Pg^2 представляет собой THP, используют реакцию сочетания Сузуки-Мияуры соединения 9 с соединением 10 с последующими обычными реакциями для добавления триметилстаннильной группы.



Промежуточное соединение 4 можно получить из соединения 11, которое является коммерчески доступным в рацемических и стереоспецифических формах, а также может быть получено из гистидина.

Реакция восстановительного аминирования для получения конечных соединений по изобретению, в которых, например, переменная X определена как $-\text{CH}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, проиллюстрирована на Схеме 3, где R^{14} и R^{15} такие, как определены в формуле (I), остальные переменные такие, как описано выше на Схеме 2, и может быть полезно выбрать Pg^1 как представляющий собой метил, а Pg^3 как представляющий собой Boc.

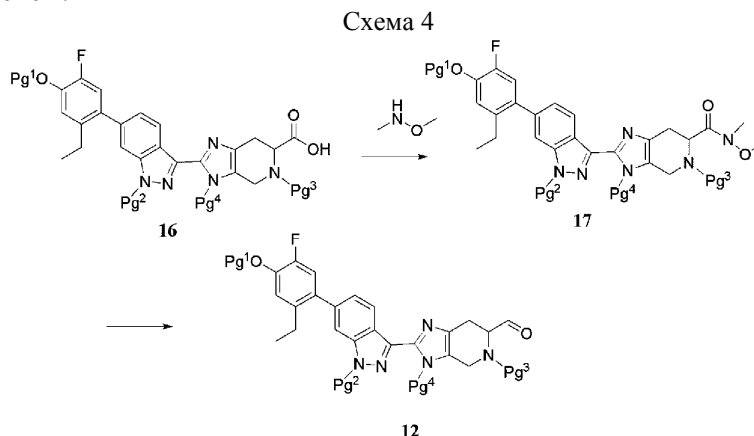
Схема 3



Как показано на Схеме 3, заместитель $-\text{CH}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ добавляют к защищенному промежуточному соединению 12 с образованием промежуточного соединения 14, с которого полностью снимают защиту, например, реакцией с трибромидом бора, с образованием промежуточного соединения 15. На конечной стадии заместитель R^1 добавляют путем восстановительного алкилирования, как показано на Схеме 2.

Альдегидное промежуточное соединение 12 также полезно для получения конечных соединений по настоящему изобретению, в которых X определен как $-\text{CH}_2\text{OH}$. Можно осуществить контактирование соединения 12 с восстановителем, таким как боргидрид натрия, с получением защищенного промежуточного соединения, аналогичного соединению 14, которое содержит группу $-\text{CH}_2\text{OH}$ вместо $-\text{CH}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, у которого может быть полностью снята защита, а затем взаимодействие с реагентом R^{1a} , как на Схеме 3, с получением соединений, в которых X представляет собой $-\text{CH}_2\text{OH}$.

Альдегидное промежуточное соединение 12 можно получить, используя реакцию Вайнреба-Нама, как показано на Схеме 4.



Амидное промежуточное соединение 17, которое получают путем взаимодействия соединения 16 с диметилгидроксиламином, селективно восстанавливают до альдегида 12 путем контактирования с литийалюминийгидридом. Реакцию обычно осуществляют при низкой температуре, например примерно от -60 до -80°C , в течение от около 1 до около 3 ч или, по существу, до полного завершения реакции.

Соответственно, в аспекте, относящемся к способу, настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, при этом способ включает взаимодействие соединения формулы 1 с соединением формулы 2, как проиллюстрировано на Схеме 1, с получением соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли.

Еще в одном аспекте, относящемся к способу, настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы 1, при этом способ включает взаимодействие соединения формулы 8 с R^{1a} в присутствии восстановителя, где R^{1a} представляет собой альдегид или кетон, определенный таким образом, что при восстановительном алкилировании заместитель R^1 , где R^1 представляет собой C_{1-3} алкил, присоединяется к соединению формулы 8 с образованием соединения формулы 1.

В дополнительном аспекте, относящемся к способу, настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы 8, при этом способ включает снятие защиты соединения формулы 7.

И еще в одном аспекте, относящемся к способу, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы 1 и соединения формулы 7 и 8, полезные для получения соединения формулы 1.

Фармацевтические композиции

Соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли, как правило, используют в виде фармацевтической композиции или состава. Такие фармацевтические композиции полезно вводить пациенту путем ингаляции. Кроме того, фармацевтические композиции можно вводить любым приемлемым путем введения, включая, но не ограничиваясь этим, пероральный, ректальный, назальный, местный (включая чрескожный) и парентеральный способы введения.

Соответственно, в одном его аспектов, относящихся к композициям, настоящее изобретение направлено на фармацевтическую композицию, включающую 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 средства и/или агенты, используемые для формулирования композиций, если желательно. При обсуждении композиций и их применений "соединение по настоящему изобретению" также может быть указано в настоящей заявке как "активное вещество". В контексте настоящей заявки термин "соединение по настоящему изобретению" предназначен для включения всех соединений, охватываемых формулой (I), а также соединений, представленных формулой (II), и их фармацевтически приемлемых солей.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению обычно содержат терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению. Специалистам в данной области должно быть понятно, однако, что фармацевтическая композиция может содержать больше, чем терапевтически эффективное количество, то есть нерасфасованные композиции, или меньше, чем терапевтически эффективное количество, то есть отдельные единичные дозы, предназначенные для многократного введения для достижения терапевтически эффективного количества.

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

В фармацевтических композициях по настоящему изобретению можно использовать любой обычный носитель или эксципиент. Выбор конкретного носителя или эксципиента, или комбинаций носителей или эксципиентов, будет зависеть от способа введения, используемого для лечения конкретного па-

циента, или от типа медицинского состояния или болезненного состояния. В этом отношении, получение подходящей фармацевтической композиции для конкретного способа введения находится в пределах компетенции специалистов в области фармацевтики. Кроме того, носители или эксципиенты, используемые в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, являются коммерчески доступными. В качестве дополнительной иллюстрации, традиционные методы формулирования описаны в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); и H.C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Репрезентативные примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают, но не ограничиваются этим, следующие: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза, такая как микрокристаллическая целлюлоза, и ее производные, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло какао и воски для суппозиторий; 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; апиогенная вода; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатно-буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических композициях.

Фармацевтические композиции обычно получают путем тщательного и тесного смешивания или вымешивания активного вещества с фармацевтически приемлемым носителем и одним или несколькими необязательными ингредиентами. Полученную однородно смешанную смесь затем можно формовать или загружать в таблетки, капсулы, пилюли и т.п., используя обычные процедуры и оборудование.

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

В конкретном варианте осуществления фармацевтическую композицию вводят путем ингаляции, используя ингалятор сухого порошка. Такие ингаляторы сухого порошка, как правило, вводят фармацевтическую композицию в виде свободнотекущего порошка, который диспергируется в потоке воздуха при выдыхании пациентом. Чтобы получить композицию свободнотекущего порошка, терапевтическое средство обычно формулируют в композицию с подходящим эксципиентом, таким как лактоза, крахмал, маннит, декстроза, полимолочная кислота (PLA), полилактид-со-гликолид (PLGA) или их комбинации. Как правило, терапевтическое средство измельчают и объединяют с подходящим носителем для образования композиции, подходящей для ингаляции.

Типичная фармацевтическая композиция для применения в ингаляторе сухого порошка включает лактозу и соединение по изобретению в микронизированной форме. Такая сухая порошковая композиция может быть получена, например, путем объединения сухой измельченной лактозы с терапевтическим средством и затем сухого смешивания компонентов. Затем композицию обычно загружают в дозатор сухого порошка или в ингаляционные картриджи или капсулы для использования с устройством доставки сухого порошка.

Устройства доставки в виде ингаляторов сухого порошка, подходящие для введения путем ингаляции, описаны в данной области техники, и примеры таких устройств являются коммерчески доступными. Например, типичные устройства доставки или продукты для ингаляции сухого порошка включают Aelizer (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 т.п.

В другом конкретном варианте осуществления фармацевтическую композицию вводят путем ингаляции, используя дозирующий ингалятор. Такие дозирующие ингаляторы, как правило, выпускают измеренное количество терапевтического средства, используя сжатый газ-пропеллент. Соответственно, фармацевтические композиции, вводимые с использованием дозирующего ингалятора, как правило, содержат раствор или суспензию терапевтического средства в сжиженном пропелленте. Может быть использован любой подходящий сжиженный пропеллент, включая гидрофторалканы (HFAs), 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 включает гидрофторалканы. В некоторых вариантах осуществления композиция гидрофторалкана содержит со-растворитель, такой как этанол или пентан, и/или поверхностно-активное вещество, такое как сорбитантриолеат, олеиновая кислота, лецитин и глицерин.

Типичная фармацевтическая композиция для применения в дозирующем ингаляторе содержит от около 0,01% до около 5% по массе соединения по настоящему изобретению; от около 0% до около 20% по массе этанола; и от около 0% до около 5% по массе поверхностно-активного вещества; остальное количество составляет HFA пропеллент. Такие композиции, как правило, 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 измельчают, а затем объединяют с пропеллентом. Затем композицию загружают в аэрозольный баллончик, который обычно образует часть дозирующего устройства ингалятора.

Дозирующие ингаляторы, подходящие для введения терапевтических средств путем ингаляции, описаны в данной области техники, и примеры таких устройств являются коммерчески доступными. Например, типичные дозирующие ингаляторы или продукты 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 фармацевтическую композицию вводят путем ингаляции с использованием ингалятора-небулайзера. Такие небулайзеры, как правило, обычно производят поток воздуха с высокой скоростью, который заставляет фармацевтическую композицию распыляться в виде тумана, который переносится в дыхательные пути пациента. Соответственно, при формулировании для использования в ингаляторе-небулайзере терапевтическое средство можно растворить в подходящем носителе для образования раствора. Альтернативно, терапевтическое средство можно подвергнуть микронизации или измельчению до наночастиц и объединить с подходящим носителем для образования суспензии.

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

Небулайзеры, подходящие для введения терапевтических средств путем ингаляции, описаны в данной области техники, и примеры таких устройств являются коммерчески доступными. Например, типичные распыляющие устройства или продукты включают ингалятор Respimat Softmist (Boehringer Ingelheim); систему доставки в легкие AERx (Aradigm Corp.); многоходовый небулайзер PARI LC Plus (Pari GmbH); и т.п.

В еще одном аспекте фармацевтические композиции по настоящему изобретению альтернативно можно получить в лекарственной форме, предназначенной для перорального введения. Подходящие фармацевтические композиции для перорального введения могут быть в форме капсул, таблеток, пилюль, пастилок, 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 из этих форм содержит заранее определенное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента.

Если они предназначены для перорального введения в твердой лекарственной форме, фармацевтические композиции по настоящему изобретению, как правило, будут включать активное вещество и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, таких как цитрат натрия или дикальций фосфат. Необязательно или альтернативно, такие твердые лекарственные формы также могут включать: наполнители или добавки для увеличения объема, связующие вещества, увлажнители, замедляющие растворение вещества, ускорители абсорбции, смачивающие вещества, абсорбенты, смазывающие вещества, красители и буферные агенты. В фармацевтических композициях по настоящему изобретению также могут присутствовать агенты, облегчающие высвобождение, смачивающие агенты, агенты покрытия, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты.

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

Следующие неограничивающие примеры иллюстрируют типичные фармацевтические композиции по настоящему изобретению.

Сухая порошковая композиция

Микронизированное соединение формулы (I) (1 г) смешивают с измельченной лактозой (25 г). Эту перемешанную смесь затем загружают в отдельные блистеры отслаиваемой блистерной упаковки в количестве, достаточном для обеспечения от около 0,1 до около 4 мг соединения формулы I на дозу. Содержимое блистеров вводят с использованием ингалятора сухого порошка.

Сухая порошковая композиция

Микронизированное соединение формулы (I) (1 г) смешивают с измельченной лактозой (20 г) с образованием объемной композиции, имеющей массовое отношение соединения к измельченной лактозе 1:20. Смешанную композицию упаковывают в устройство для ингаляции сухого порошка, 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 путем растворения лецитина (0,2 г) в деминерализованной воде (200 мл). Полученную суспензию сушат распылением и затем измельчают с образованием микронизированной композиции, включающей частицы, имеющие средний диаметр менее чем около 1,5 мкм. Микронизированную композицию затем загружают в картриджи дозирующего ингалятора, 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 при помощи дозирующего ингалятора.

Композиция для небулайзера

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

Полезность

Ингибиторы JAK по изобретению разработаны для лечения воспалительных и фиброзных заболеваний дыхательных путей. В частности, соединения разработаны для обеспечения возможности доставки сильного антицитокинового средства непосредственно к месту действия респираторного заболевания в легком при ограничении системного воздействия.

Было показано, что соединения по изобретению являются сильными ингибиторами ферментов семейства JAK: 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 ведет к увеличению риска инфицирования. Таким образом, соединения по настоящему изобретению были оптимизированы для ограничения абсорбции из легких в плазму, таким образом сводя к минимуму риск иммуносупрессии.

Как описано в экспериментальном разделе ниже, абсорбцию и дистрибуцию типичных соединений определяли в доклинических анализах. Выбранные соединения, испытанные на мышах, в то же время показали высокую концентрацию в ткани легких и низкую абсорбцию в плазме. Испытанные на мышах соединения показали экспозицию в легких на один-два порядка больше, чем экспозиция в плазме. Соединения также показали значительное удержание в легких мыши, о чем свидетельствует период полужизни в легких, превышающий около 5 часов. Важно, что концентрация испытываемого соединения в легких мыши, как было показано, коррелирует с предсказанным фармакодинамическим эффектом ингибирования фермента JAK. Было показано, что соединения по изобретению ингибируют эффект 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 JAK мишенью в легком *in vivo*. Этот эффект наблюдался при введении провоспалительного цитокина IL-13 через 4 часа после введения испытываемого соединения, что является дополнительным доказательством значительной задержки в легком.

Было продемонстрировано, что испытываемые соединения проявляют как сильную ингибирующую активность на клеточном уровне, так и значительное удержание в ткани легкого. Глубокие исследования, осуществленные авторами настоящего изобретения, показали, что, хотя можно идентифицировать соединения, которые являются сильными на клеточном уровне, или соединения, которые демонстрируют значительное удержание в легких, гораздо труднее обнаружить соединения, которые демонстрируют обе желательные характеристики одновременно.

Противовоспалительная активность ингибиторов JAK была четко продемонстрирована на 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, ожидается, что соединения по изобретению будут полезны для лечения воспалительных заболеваний дыхательных путей, в частности астмы. Воспаление и фиброз легких характерны для других респираторных заболеваний, помимо астмы, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), кистозный фиброз (CF), пневмония, интерстициальное заболевание легких (включая идиопатический легочный фиброз), острое повреждение легких, синдром острой дыхательной недостаточности, бронхит, эмфизема, облитерирующий бронхиолит и саркоидоз. Следовательно, ожидают, что соединения по настоящему изобретению также будут полезны для лечения хронической обструктивной болезни легких, кистозного фиброза, пневмонии, интерстициального заболевания легких (включая идиопатический легочный фиброз), острого повреждения легких, синдрома острой дыхательной недостаточности, бронхита, эмфиземы, облитерирующего бронхиолита и саркоидоза.

Соединения по настоящему изобретению продемонстрировали ингибирование активации Т-клеток человека, ингибирование цитокинов, связанных с воспалением, и активность в отношении эозинофилов человека и в моделях эозинофилии легких у грызунов. Следовательно, соединения по настоящему изобретению

бретению, вероятно, будут полезны для лечения некоторых специфических респираторных заболеваний.

Эозинофильное воспаление дыхательных путей является характерной особенностью заболеваний, которые в совокупности называются эозинофильными заболеваниями легких (Cottin et al., *Clin. Chest. Med.*, 2016, 37 (3), 535-56). Эозинофильные заболевания ассоциированы с передачей сигналов IL-4, IL-13 и IL-5. Эозинофильные заболевания легких включают инфекции (особенно, гельминтозы), лекарственный пневмонит (индуцированный, например, терапевтическими препаратами, такими как антибиотики, фенитоин или триптофан или 1-триптофан), грибковый пневмонит (например аллергический бронхолегочный аспергиллез), гиперчувствительный пневмонит и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ранее известный как синдром Чарга-Штрауса). Эозинофильные заболевания легких неизвестной этиологии включают идиопатическую острую эозинофильную пневмонию, идиопатическую хроническую эозинофильную пневмонию, гиперэозинофильный синдром и синдром Леффлера. Было показано, что соединения по настоящему изобретению значительно снижают эозинофилию легких в модели дыхательных путей грызунов и эффективно ингибируют передачу сигналов IL-13, IL-4 и IL-2 в клеточных анализах. Кроме того, было показано, что соединение примера 1 сильно ингибирует опосредованную IL-5 выживаемость эозинофилов человека.

Полиморфизм в гене IL-6 был связывают с повышенными уровнями IL-6 и повышенным риском развития легочной артериальной гипертензии (PAH) (Fang et al., *J Am Soc Hypertens.*, 2017, 11(3), 171-177). Подтверждая роль IL-6 в PAH, ингибирование ингибирование цепи gp130 рецептора IL-6 облегчает заболевание в крысиной модели PAH (Huang et al., *Can J Cardiol.*, 2016, 32 (11), 1356.e1-1356.e10). Было показано, что соединения Примеров 1 и 3 ингибируют передачу сигналов IL-6.

Цитокины, такие как IFN γ , IL-12 и IL-6, вовлечены в ряд неаллергических заболеваний легких, таких как саркоидоз и лимфангиолейомиоматоз (El-Hashemite et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2005, 33, 227-230 and El-Hashemite et al., *Cancer Res.*, 2004, 64, 3436-3443). Также было показано, что соединения Примеров 1 и 3 ингибируют передачу сигналов IL-6.

Бронхоэктаз и инфильтративные заболевания легких представляют собой заболевания, связанные с хроническим нейтрофильным воспалением. Было показано, что соединения Примеров 1 и 3 ингибируют цитокины, которые связаны с нейтрофильным воспалением (например IL-6).

Патологическая активация Т-клеток имеет решающее значение в этиологии множества респираторных заболеваний. Аутореактивные Т-клетки играют роль в облитерирующем бронхиолите с организующейся пневмонией (также называемом COS). Подобно COS, этиология отторжения трансплантата легкого связана с aberrантной Т-клеточной активацией реципиентных Т-клеток трансплантированным легким донора. Отторжения трансплантата легкого могут произойти раньше в виде первичной дисфункции трансплантата (PGD), организующейся пневмонии (OP), острого отторжения (AR) или лимфоцитарного бронхиолита (LB), или они могут произойти спустя годы после трансплантации легкого в виде хронической дисфункции аллотрансплантата легкого (CLAD). CLAD ранее был известен как облитерирующий бронхиолит (BO), но теперь считается синдромом, который может иметь различные патологические проявления, включая BO, рестриктивную CLAD (rCLAD или RAS) и нейтрофильную дисфункцию аллотрансплантата. Хроническая дисфункция аллотрансплантата легкого (CLAD) является серьезной проблемой в долгосрочной тактике лечения реципиентов трансплантата легкого, поскольку она заставляет трансплантированное легкое постепенно терять функциональность (Gauthier et al., *Curr Transplant Rep.*, 2016, 3(3), 185-191). CLAD плохо реагирует на лечение и, следовательно, остается потребность в эффективных соединениях, способных к предотвращению или лечению этого состояния. Некоторые JAK-зависимые цитокины, такие как IFN γ и IL-5, активируются при CLAD и отторжении трансплантата легкого (Berastegui et al, *Clin Transplant.* 2011, 31, e12898). Кроме того, высокий уровень в легких хемокинов CXCR3, таких как CXCL9 и CXCL10, которые находятся на нисходящем JAK-зависимом IFN сигнальном пути, связаны с худшими исходами у пациентов с трансплантацией легких (Shino et al, *PLOS One*, 2017, 12 (7), e0180281). Было показано, что системное ингибирование JAK эффективно при отторжении трансплантата почки (Vicenti et al., *American Journal of Transplantation*, 2012, 12, 2446-56). Следовательно, ингибиторы JAK могут быть эффективными при лечении или профилактике отторжения трансплантата легких и CLAD. Подобные события Т-клеточной активации, описанные в качестве основы для отторжения трансплантата легкого, также считают основным фактором, вызывающим болезнь легких, связанную с реакцией "трансплантат против хозяина" (GVHD), которая может происходить после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Подобно CLAD, GVHD легкого является хроническим прогрессирующим заболеванием с крайне плохими исходами, и в настоящее время нет одобренного лечения. Ретроспективное многоцентровое обзорное исследование 95 пациентов с резистентной к стероидам острой или хронической GVHD, которые получали системный ингибитор JAK руксолитиниб в качестве консервативной терапии, продемонстрировало полный или частичный ответ на руксолитиниб у большинства пациентов, включая пациентов с GVHD легкого (Zeiser et al, *Leukemia*, 2015, 29, 10, 2062-68). Поскольку системное ингибирование JAK связано с серьезными нежелательными явлениями и небольшим терапевтическим индексом, остается потребность в ингаляционном, направленном на легкие, несистемном ингибиторе JAK для профилактики и/или лечения отторжения трансплантата легкого или GVHD легких.

Соединения по настоящему раскрытию имеют характеристики, необходимые для удовлетворения этой потребности. Совсем недавно при более активном использовании ингибиторов иммунных контрольных точек появился индуцированный ингибитором иммунных контрольных точек пневмонит, еще одно опосредованное Т-клетками заболевание легких. У больных раком, получавших эти стимуляторы Т-клеток, может развиться фатальный пневмонит. Было показано, что некоторые соединения по настоящему изобретению ингибируют анти-CD3- и IL-2-индуцированное высвобождение IFN γ из активированных Т-клеток, выделенных из периферической крови человека, и, следовательно, имеется потенциал для предоставления нового лечения этих респираторных заболеваний, которым уделяли недостаточное внимание.

Следовательно, в одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения респираторного заболевания у млекопитающего (например, человека), при этом способ включает введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции, включающей фармацевтически приемлемый носитель и соединение по настоящему изобретению.

В одном аспекте респираторное заболевание представляет собой астму, хроническую обструктивную болезнь легких, кистозный фиброз, пневмонию, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), кистозный фиброз (CF), пневмонит, интерстициальное заболевание легких (включая идиопатический легочный фиброз), острое повреждение легких, синдром острой дыхательной недостаточности, бронхит, эмфизему, облитерирующий бронхиолит, или саркоидоз. В другом аспекте респираторное заболевание представляет собой астму или хроническую обструктивную болезнь легких.

В одном аспекте респираторное заболевание представляет собой инфекцию легких, эозинофильное заболевание, гельминтоз, легочную артериальную гипертензию, саркоидоз, лимфангиолейомиоматоз, бронхоэктаз, инфильтративное заболевание легких, лекарственный пневмонит, грибковый пневмонит, аллергический бронхолегочный аспергиллез, гиперчувствительный пневмонит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, идиопатическую острую эозинофильную пневмонию, идиопатическую хроническую эозинофильную пневмонию, гиперэозинофильный синдром, синдром Леффлера, облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией, острые и хронические отторжения трансплантата легкого (включая PGD, OP, LB, AR и CLAD, BO, рестриктивную CLAD и нейтрофильную дисфункцию аллотрансплантата), болезнь легких, ассоциированная с реакцией трансплантат-против-хозяина, облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией, легочную артериальную гипертензию, бронхоэктаз или индуцированный ингибиторами иммунных контрольных точек пневмонит.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения астмы у млекопитающего, при этом способ включает введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции, включающей фармацевтически приемлемый носитель и соединение по настоящему изобретению.

При использовании для лечения астмы соединения по изобретению обычно вводят в однократной суточной дозе или в виде нескольких доз в сутки, хотя можно использовать другие формы введения. Количество вводимого активного вещества на дозу или общее количество, вводимое в день, обычно определяется лечащим врачом с учетом соответствующих обстоятельств, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, конкретное вводимое соединение и его относительную активность, возраст, массу тела и ответ конкретного пациента, тяжесть симптомов пациента и т.п.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения респираторного заболевания (включая, но не ограничиваясь этим, заболевание, описанное в настоящей заявке) у млекопитающего, при этом способ включает введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции, включающей фармацевтически приемлемый носитель и соединение по настоящему изобретению.

При использовании для лечения респираторного заболевания (включая, но не ограничиваясь этим, заболевание, описанное в настоящей заявке), соединения по изобретению обычно вводят в однократной суточной дозе или в виде нескольких доз в сутки, хотя можно использовать другие формы введения. Количество вводимого активного вещества на дозу или общее количество, вводимое в день, обычно определяется лечащим врачом с учетом соответствующих обстоятельств, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, конкретное вводимое соединение и его относительную активность, возраст, массу тела и ответ конкретного пациента, тяжесть симптомов пациента и т.п.

В качестве ингибиторов JAK, соединения по настоящему изобретению также могут быть полезны при множестве других заболеваний. Соединения по настоящему изобретению могут быть полезны при различных желудочно-кишечных воспалительных симптомах, которые включают, но не ограничиваются этим, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит (проктосигмоидит, панколит, язвенный проктит и левосторонний колит), болезнь Крона, коллагенозный колит, лимфоцитарный колит, болезнь Бехчета, целиакию, индуцированный ингибитором иммунных контрольных точек колит, илеит, эозинофильный эзофагит, связанный с реакцией трансплантат-против-хозяина колит и инфекционный колит. Язвенный колит (Reimund et al., J Clin Immunology, 1996, 16, 144-150), болезнь Крона (Woywodt et al., Eur J Gastroenterology Hepatology, 1999, 11, 267-276), коллагенозный колит (Kumawat et al., Mol Immunology, 2013, 55, 355-364), лимфоцитарный колит (Kumawat et al., 2013), эозинофильный эзофагит (Weinbrand-

Goichberg et al., *Immunol Res*, 2013, 56, 249-260), связанный с реакцией трансплантат-против-хозяина колит (Coghill et al., *Blood*, 2001, 111, 3268-3276), инфекционный колит (Stallmach et al., *Int J Colorectal Dis*, 2004, 19, 308-315), болезнь Бехчета (Zhou et al., *Autoimmun Rev*, 2012, 11, 699-704), целиакия (de Nitto et al., *World J Gastroenterol*, 2009, 15, 4609-4614), индуцированный ингибитором иммунных контрольных точек колит (например, индуцированный ингибитором CTLA-4 колит; (Yano et al., *J Translation Med*, 2014, 12, 191), индуцированный ингибитором PD-1 или PD-L1 колит) и илеит (Yamamoto et al., *Dig liver Dis*, 2008, 40, 253-259) характеризуются повышением уровня некоторых провоспалительных цитокинов. Поскольку многие провоспалительные цитокины передают сигналы посредством активации JAK, соединения, описанные в настоящей заявке, могут облегчать воспаление и обеспечивать облегчение симптомов. В частности, соединения по настоящему изобретению могут быть полезны для индукции и поддержания ремиссии язвенного колита, а также для лечения болезни Крона, индуцированного ингибитором иммунных контрольных точек колита и побочных желудочно-кишечных эффектов реакции "трансплантат против хозяина". Следовательно, в одном аспекте изобретение относится к способу лечения желудочно-кишечного воспалительного заболевания у млекопитающего (например, человека), включающему введение млекопитающему соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, включающей фармацевтически приемлемый носитель и соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

Атопический дерматит и другие воспалительные заболевания кожи связывают с повышением уровня провоспалительных цитокинов, которые зависят от пути JAK-STAT. Поэтому соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут быть полезны при ряде кожных воспалительных или зудящих состояний, которые включают, но не ограничиваются этим, атопический дерматит, очаговую алопецию, витилиго, псориаз, дерматомиозит, Т-клеточную лимфому кожи (Netchiporouk et al., *Cell Cycle*, 2014; 13, 3331-3335) и подтипы (синдром Сезари, фунгоидный микоз, педжетоидный ретикулез, синдром гранулематозной вялой кожи, лимфоматоидный папулез, хронический лихеноидный параспориоз, острый лихеноидный и вариолиформный параспориоз, CD30+ кожную Т-клеточную лимфому, вторичную кожную CD30+ крупноклеточную лимфому, немикозную фунгоидную CD30- кожную крупноклеточную Т-клеточную лимфому, плеоморфную Т-клеточную лимфому, лимфому Леннера, подкожную Т-клеточную лимфому, ангиоцентрическую лимфому, бластную NK-клеточную лимфому), узловатую чесотку, красный плоский лишай, первичный локализованный амилоидоз кожи, буллезный пемфигоид, кожные проявления реакции "трансплантат против хозяина", пемфигоид, дискоидную волчанку, кольцевидную гранулему, простой хронический лишай, влажный/мошоночный/периаанальный зуд, каплевидную склеродермию, зуд при постгерпетической невралгии, плоский фолликулярный лишай и декальвирующий фолликулит. В частности, атопический дерматит (Bao et al., *JAK-STAT*, 2013, 2, e24137), очаговая алопеция (Xing et al., *Nat Med*, 2014, 20, 1043-1049), витилиго (Craiglow et al., *JAMA Dermatol*, 2015, 151, 1110-1112), узловатая чесотка (Sonkoly et al., *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117, 411-417), красный плоский лишай (Welz-Kubiak et al., *J Immunol Res*, 2015, ID:854747), первичный локализованный амилоидоз кожи (Tanaka et al., *Br J Dermatol*, 2009, 161, 1217-1224), буллезный пемфигоид (Feliciani et al., *Int J Immunopathol Pharmacol*, 1999, 12, 55-61) и кожные проявления реакции "трансплантат против хозяина" (Okiyama et al., *J Invest Dermatol*, 2014, 134, 992-1000) характеризуются повышением уровня некоторых цитокинов, которые передают сигналы через активацию JAK. Соответственно, соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут облегчать ассоциированные с этими цитокинами кожные воспаления или зуд. В частности, можно ожидать, что соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли будут полезны для лечения атопического дерматита и других воспалительных заболеваний кожи. Поэтому в одном аспекте изобретение относится к способу лечения воспалительного кожного заболевания у млекопитающего (например, человека), включающему нанесение фармацевтической композиции, включающей соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтический носитель, на кожу млекопитающего. В одном аспекте воспалительное заболевание кожи представляет собой атопический дерматит.

Было показано, что многие глазные заболевания связаны с повышением уровня провоспалительных цитокинов, которые зависят от пути JAK-STAT. Поэтому соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут быть полезными для лечения ряда глазных заболеваний, которые включают, но не ограничиваются этим, увеит, диабетическую ретинопатию, диабетический макулярный отек, синдром сухого глаза, возрастную макулярную дегенерацию и атопический кератоконъюнктивит. В частности, увеит (Horai and Caspi, *J Interferon Cytokine Res*, 2011, 31, 733-744), диабетическая ретинопатия (Abcouwer, *J Clin Cell Immunol*, 2013, Suppl 1, 1-12), диабетический макулярный отек (Sohn et al., *American Journal of Ophthalmology*, 2011, 152, 686-694), синдром сухого глаза (Stevenson et al., *Arch Ophthalmol*, 2012, 130, 90-100) и возрастная макулярная дегенерация (Knickerbein et al., *Int Ophthalmol Clin*, 2015, 55(3), 63-78) характеризуются повышением уровня некоторых провоспалительных цитокинов, которые передают сигналы через JAK-STAT путь. Соответственно, соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут облегчать связанное с этим воспаление глаз и реверсировать ход заболевания или обеспечить облегчение симптомов. Поэтому в одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения глазного заболевания у млекопитающего, который

включает введение фармацевтической композиции, включающей соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтический носитель, в глаз млекопитающего. В одном аспекте глазное заболевание представляет собой увеит, диабетическую ретинопатию, диабетический макулярный отек, синдром сухого глаза, возрастную макулярную дегенерацию или атопический кератоконъюнктивит. В одном аспекте способ включает введение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли путем интравитреальной инъекции. Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли также можно использовать в комбинации с одним или несколькими соединениями, полезными при глазных заболеваниях.

Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли также могут быть полезными для лечения других заболеваний, таких как другие воспалительные заболевания, аутоиммунные заболевания или рак. Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут быть полезны для лечения одного или нескольких заболеваний, выбранных из артрита, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, отторжения трансплантата, ксерофтальмии, псориазического артрита, диабета, инсулинозависимого диабета, заболевания двигательных нейронов, миелодиспластического синдрома, боли, саркопении, кахексии, септического шока, системной красной волчанки, лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, анкилозирующего спондилита, миелофиброза, В-клеточной лимфомы, гепатоцеллюлярной карциномы, болезни Ходжкина, рака молочной железы, множественной миеломы, меланомы, неходжкинской лимфомы, немелкоклеточного рака легкого, светлоклеточного рака яичников, опухоли яичника, опухоли поджелудочной железы, истинной полицитемии, синдрома Шегрена, саркомы мягких тканей, саркомы, спленомегалии, Т-клеточной лимфомы и большой талассемии.

Комбинированная терапия

Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли можно использовать в комбинации с одним или несколькими средствами, которые действуют по одному и тому же механизму или по различным механизмам для лечения заболевания. Разные средства можно вводить последовательно или одновременно, в отдельных композициях или в одной и той же композиции. Подходящие классы средств для комбинированной терапии включают, но не ограничиваются этим, агонист бета 2 адренорецепторов, антагонист мускариновых рецепторов, агонист глюкокортикоидов, антагонист сопряженных с G-белком рецепторов 44, антагонист лейкотриена D4, антагонист мускариновых рецепторов M3, антагонист гистаминовых рецепторов H1, антагонист иммуноглобулина E, ингибитор PDE 4, антагонист IL-4, антагонист мускариновых рецепторов M1, антагонист гистаминовых рецепторов, антагонист IL-13, антагонист IL-5, ингибитор 5-липоксигеназы, агонист бета-адренорецепторов, антагонист хемокина CCR3, стимулятор CFTR, модулятор иммуноглобулина, ингибитор лиганда интерлейкина 33, ингибитор PDE 3, ингибитор дельта-фосфоинозитид-3-киназы, антагонист тромбоспандина A2, ингибитор эластазы, ингибитор Kit тирозинкиназы, антагонист лейкотриена E4, антагонист лейкотриенов, антагонист PGD2, ингибитор лиганда TNF альфа, TNF-связывающий агент, ингибитор каскада комплемента, ингибитор лиганда эотаксина, ингибитор глутатионредуктазы, антагонист H4 гистаминовых рецепторов, антагонист IL-6, стимулятор гена IL2, модулятор Fc-рецептора IIb гамма иммуноглобулина, лиганд интерферона гамма, ингибитор лиганда интерлейкина 13, ингибитор лиганда интерлейкина 17, антагонист L-селектина, ингибитор лейкоцитарной эластазы, антагонист лейкотриена C4, ингибитор лейкотриен C4-синтазы, ингибитор мембранной медь-содержащей аминоксидазы, ингибитор металлопротеазы-12, ингибитор металлопротеазы-9, модулятор аллергена клещей, модулятор мускариновых рецепторов, агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, ингибитор ядерного фактора каппа В, антагонист р-селектина, ингибитор PDE 5, антагонист рецепторов PDGF, ингибитор гамма-фосфоинозитид-3-киназы, агонист TLR-7, антагонист TNF, ингибитор тирозинкиназы Abl, антагонист ацетилхолиновых рецепторов, ингибитор кислой хитиназы млекопитающих, агонист рецепторов ACTH, модулятор полимеризации актина, антагонист рецепторов аденозина A1, стимулятор аденилатциклазы, антагонист адренорецепторов, лиганд адренотропного гормона, ингибитор алкогольдегидрогеназы 5, стимулятор анти-трипсин альфа 1, ингибитор альфа-1-протеиназы, модулятор андрогенных рецепторов, стимулятор ангиотензинпревращающего фермента 2, агонист ANP, ингибитор белка Vsr, антагонист бета 1 адренорецепторов, антагонист бета 2 адренорецепторов, модулятор бета 2-адренорецепторов, модулятор бета-амилоидов, ингибитор гена BMP10, ингибитор гена BMP15, ингибитор кальциевых каналов, ингибитор катепсина G, ингибитор гена CCL26, модулятор хемокина CCR3, антагонист хемокина CCR4, ингибитор молекул клеточной адгезии, стимулятор шаперонина, ингибитор хитиназы, антагонист коллагена I, ингибитор комплемента C3, антагонист CSF-1, антагонист хемокина CXCR2, модулятор общей бета-цепи цитокиновых рецепторов, стимулятор цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4, стимулятор дезоксирибонуклеазы I, стимулятор дезоксирибонуклеазы, ингибитор дипептидилпептидазы I, ингибитор ДНК-гиразы, модулятор рецепторов простаноидов DP, антагонист E-селектина, ингибитор рецепторов тирозинкиназ семейства EGFR, модулятор эластана, антагонист эндотелина ET-A, антагонист эндотелина ET-B, ингибитор эпосидгидролазы, антагонист рецепторов FGF3, ингибитор Fyn тирозинкиназы, ингибитор фактора транскрипции GATA 3, модулятор глюкозилцерамидазы, модулятор рецеп-

торов глутамата, ингибитор лиганда GM-CSF, стимулятор гуанилатциклазы, ингибитор $H^+ K^+$ АТФазы, модулятор гемоглобина, агонист гепарина, ингибитор гистондеацетилазы, стимулятор гистондеацетилазы-2, ингибитор HMG CoA-редуктазы, ингибитор I-каппа-B-киназы бета, ингибитор гена ICAM1, антагонист IL-17, модулятор рецептора IL-17, антагонист IL-23, модулятор рецептора IL-4, модулятор иммуноглобулина G, агонист иммуноглобулина G1, модулятор иммуноглобулина G1, антагонист иммуноглобулинового эpsilon Fc-рецептора IA, антагонист иммуноглобулинового гамма Fc-рецептора IIB, модулятор иммуноглобулина каппа, сенсibilизатор инсулина, лиганд интерферона бета, антагонист интерлейкину 1-подобного рецептора, ингибитор лиганда интерлейкина 18, антагонист рецепторов интерлейкина 17A, ингибитор лиганда интерлейкина-1 бета, ингибитор лиганда интерлейкина-5, ингибитор лиганда интерлейкина-6, ингибитор потенциал-зависимого калиевого канала-3 KCNA, ингибитор лиганда Kit, агонист ламинина-5, антагонист лейкотриеновых рецепторов CysLT1, антагонист лейкотриеновых рецепторов CysLT2, ингибитор гена LOXL2, ингибитор Lyn тирозинкиназы, ингибитор белка MARCKS, ингибитор MDR-ассоциированного белка 4, модулятор металлопротеазы-2, модулятор металлопротеазы-9, антагонист минералокортикоидных рецепторов, антагонист мускариновых M2 рецепторов, антагонист мускариновых M4 рецепторов, антагонист мускариновых M5 рецепторов, агонист рецепторов натрийуретического пептида A-типа, модулятор рецепторов природных киллерных клеток, стимулятор альфа-7-субъединицы никотинового ACh рецептора, модулятор рецепторов NK-клеток, модулятор ядерного фактора каппа-B, агонист рецепторов опиоидного фактора роста, ингибитор Р-гликопротеина, антагонист пуриноцептора P2X3, ингибитор p38 MAP киназы, модулятор пептидазы 1, ингибитор фосфолипазы A2, ингибитор фосфолипазы C, ингибитор активатора плазминогена 1, антагонист рецепторов фактора активации тромбоцитов, агонист PPAR гамма, агонист простаглицина, ингибитор протеинтирозинкиназы, стимулятор домена SH2 инозитолфосфатазы 1, ингибитор сигнальной трансдукции, ингибитор натриевых каналов, модулятор STAT-3, ингибитор антигена-1 стволовых клеток, модулятор супероксиддисмутазы, ингибитор CD28 гликопротеина на поверхности Т-клеток, ингибитор CD8 гликопротеина на поверхности Т-клеток, агонист TGF бета, антагонист TGF бета, ингибитор тромбоксансинтетазы, ингибитор лиганда тимусного стромального лимфопоэтина, агонист тимозина, лиганд тимозин бета 4, агонист TLR-8, агонист TLR-9, стимулятор гена TLR9, ингибитор топоизомеразы IV, стимулятор тропонина I быстрых скелетных мышц, стимулятор тропонина Т быстрых скелетных мышц, антагонист рецепторов IL-1 типа I, модулятор рецепторов TNF II типа, модулятор ионных каналов, стимулятор утероглобина и агонист VIP.

Конкретные средства, которые можно использовать в комбинации с соединениями-ингибиторами JAK по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются этим, росиптор ацетат, умеклидиниум бромид, секукинумаб, метенкефалин ацетат, тридекактив ацетат, флутиказон пропионат, стабилизированный альфа-циклодекстрином сульфорафан, тезепелумаб, мометазон фуруат, BI-1467335, дупилумаб, аклидиний, формотерол, AZD-1419, HI-1640V, ривипансел, CMP-001, маннит, ANB-020, омализумаб, трегализумаб, Митизакс, бенилизумаб, голимумаб, рофлумаб, иматиниб, REGN-3500, маситиниб, апремилласт, RPL-554, Актиммун, адалимумаб, рупатадин, парогрелил, МК-1029, беклометазон дипропионат, формотерол фумарат, могамулизумаб, сератродаст, UCB-4144, немиразлизиб, СК-2127107, февиписпрант, данириксин, бозентан, абатацепт, EC-18, дувелисизиб, доципарстат, ципрофлоксацин, салбутамол HFA, эрдостеин, PrEP-001, недокромил, CDX-0158, салбутамол, энобосарм, R-TPR-022, лензилумаб, флутиказон фуруат, вилантерол трифенатат, флутиказон пропионат, сальметерол, PT-007, PRS-060, реместемсел-L, цитруллин, RPC-4046, оксид азота, DS-102, герилимзумаб, Актаир, флутиказон фуруат, умеклидиний, вилантерол, AG-NPP709, Гамунекс, инфликсимаб, ампион, акумапимод, канакинумаб, INS-1007, CYP-001, сирукумаб, флутиказон пропионат, меполизумаб, питавастантин, солитромицин, этанерцепт, ивакафтор, анакинра, MPC-300-IV, гликопиррония бромид, аклидиния бромид, FP-025, ризанкизумаб, гликопирроний, формотерол фумарат, Adipocell, YPL-001, тиотропий бромид, гликопирроний бромид, индакатерол малеат, андекаликсимаб, олодатерол, эзомерпазол, вакцину против пылевого клеща, вакцину против аллергенов пыльцы полыни, ваворолон, гефапиксант, ревефенацин, гефитиниб, ReJoin, типелукаст, бедорадрин, SCM-CGH, SHP-652, RNS-60, бродалумаб, BIO-11006, умеклидиния бромид, вилантерол трифенатат, ипратропия бромид, тралокинумаб, PUR-1800, VX-561, VX-371, олопатадин, тулобутерол, формотерол фумарат, триамцинолон ацетонид, реслизумаб, сальметерол ксинафоат, флутиказон пропионат, беклометазон дипропионат, формотерол фумарат, тиотропия бромид, лигелизумаб, RUTI, бертилиумаб, омализумаб, гликопиррония бромид, SENS-111, беклометазон дипропионат, CHF-5992, LT-4001, индакатерол, гликопиррония бромид, мометазон фуруат, фексофенадин, гликопиррония бромид, азитромицин, AZD-7594, формотерол, CHF-6001, батифентерол, OATD-01, олодатерол, CJM-112, росиглитазон, сальметерол, сетипипрант, ингалиационный бета-интерферон, AZD-8871, плеканатид, флутиказон, сальметерол, моноглицериды эйкозапентаеновой кислоты, лебрикизумаб, RG-6149, QBKPN, Мометазон, индакатерол, AZD-9898, пируват натрия, зилеутон, CG-201, имидафенацин, CNTO-6785, CLBS-03, мометазон, RGN-137, прокатерол, формотерол, CCI-15106, POL-6014, индакатерол, беклометазон, MV-130, GC-1112, Allergovac депо-препарат, MEDI-3506, QBW-251, ZPL-389, уденафил, GSK-3772847, левоцетиризин, AXP-1275, ADC-3680, тимапипрант, абедитерол, AZD-7594, ипратропия бромид, салбутамол сульфат, тадекиниг альфа, ACT-774312, дорназа альфа, илопрост, батифентерол,

флутиказон фуруат, аликафорсен, циклесонид, эмерамид, арформотерол, SB-010, Озагрел, ВТТ-1023, Дектрекумаб, левальбутерол, пранлукаст, гиалуроновую кислоту, GSK-2292767, Формотерол, NOV-14, Луцинактант, сальбутамол, преднизолон, эбастин, дексаметазон ципецилат, GSK-2586881, BI-443651, GSK-2256294, VR-179, VR-096, hdm-ASIT+, будесонид, GSK-2245035, VTX-1463, эмедастин, декспрамипексол, левальбутерол, N-6022, дексаметазон натрия фосфат, PIN-201104, ОРК-0018, TEV-48107, суплатаст, BI-1060469, Гемилукаст, интерферон гамма, далазатид, биластин, флутиказон пропионат, сальметерол ксинафоат, RP-3128, бенциклоидиум бромид, реслизумаб, PBF-680, антагонист CRTH2, пранлукаст, сальметерол ксинафоат, флутиказон пропионат, тиотропия бромид моногидрат, масилукаст, RG-7990, Доксофиллин, абедитерол, гликопиррония бромид, TEV-46017, ASM-024, флутиказон пропионат, гликопиррония бромид, сальметерол ксинафоат, сальбутамол, TA-270, Флунизолид, хромогликат натрия, Эпсигам, ZPL-521, сальбутамол, авиптадил, TRN-157, Зафирлукаст, Stempeucel, пемироласт натрия, надолол, флутиказон пропионат+сальметерол ксинафоат, RV-1729, сальбутамол сульфат, диоксид углерода+перфтороктилбромид, APL-1, дектрекумаб+ВАК-694, лизин ацетилсалицилат, зилеутон, TR-4, терапию на основе аллогенных мезенхимальных клеток-предшественников жировой ткани человека, MEDI-9314, PL-3994, HMP-301, TD-5471, NKTT-120, пемироласт, беклометазон дипропионат, трантинтерол, монопотрий альфа-люминол, IMD-1041, AM-211, TBS-5, ARRY-502, сератродаст, рекомбинантную мидисмазу, ASM-8, дефлазакокт, бамбутерол, RBx-10017609, ипратропий+фенотерол, флутиказон + формотерол, эпинастин, WIN-901X, VALERGEN-DS, OligoG-COPD-5/20, тулобутерол, оксис Турбухалер, DSP-3025, ASM-024, мизоластин, будесонид+сальметерол, LH-011, AXP-E, гистамин + иммуноглобулина человека, YHD-001, теофиллин, амброксол+эрдостеин, раматробан, монтелукаст, пранлукаст, AG-1321001, тулобутерол, ипратропий+сальбутамол, транлиласт, метилпреднизолон сулептанат, колфорсин даропат, репиринаст и доксофиллин.

Также обеспечивается фармацевтическая композиция, включающая соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько других терапевтических средств. Терапевтическое средство может быть выбрано из класса средств, указанных выше, и из перечня конкретных средств, описанных выше. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция подходит для доставки в легкие. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция является подходящей для доставки путем ингаляции или с использованием небулайзера. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой сухой порошок или жидкую композицию.

Кроме того, в аспекте, относящемся к способу, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения заболевания или расстройства у млекопитающего, включающий введение млекопитающему соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и одного или нескольких других терапевтических средств.

При использовании в комбинированной терапии средства могут быть сформулированы в одну фармацевтическую композицию, или средства могут быть предоставлены в отдельных композициях, которые вводят одновременно или в разное время одним и тем же или разными путями введения. Такие композиции могут быть упакованы отдельно или могут быть упакованы вместе в виде набора. Два или более терапевтических средств в наборе можно вводить одним и тем же путем введения или различными путями введения.

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

Примеры

Следующие примеры синтеза и биологические примеры предложены для иллюстрации изобретения, и никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения. В приведенных ниже примерах следующие аббревиатуры имеют следующие значения, если не указано иное. Аббревиатуры, не определенные ниже, имеют общепринятые значения.

ACN=ацетонитрил;
DCM=дихлорметан;
DIPEA=N,N-диизопропилэтиламин;
DMF=N,N-диметилформамид;
EtOAc=этилацетат;
час=час(ы);
НАТУ=N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)уроний гексафторфосфат;
IPA=изопропиловый спирт;
IPAc=изопропилацетат;
MeOH=метанол;
мин=минута (минуты);
Pd(PPh₃)₄=тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0);
кт=комнатная температура;

TFA=трифторуксусная кислота;

THF=тетрагидрофуран;

бис(пинаколато)дибор=4,4,5,5,4',5',5'-октаметил-[2,2']би[[1,3,2]диоксабороланил].

Реагенты и растворители приобретали у коммерческих поставщиков (Aldrich, Fluka, Sigma и т.д.) и использовали без дополнительной очистки. Реакции отслеживали при помощи тонкослойной хроматографии (ТСХ), аналитической высокоэффективной жидкостной хроматографии (анал. ВЭЖХ) и масс-спектрометрии. Реакционные смеси обрабатывали, как описано конкретно для каждой реакции; обычно их очищали экстракцией и другими методами очистки, такими как температура- и растворитель-зависимая кристаллизация, а также precipitation. Кроме того, реакционные смеси обычно очищали колоночной хроматографией или препаративной ВЭЖХ, обычно с использованием колонок C18 или BDS и традиционных элюентов. Типичные условия препаративной ВЭЖХ описаны ниже.

Характеристику продуктов реакции обычно осуществляли методом масс- и ^1H -ЯМР спектроскопии. Для ЯМР анализа образцы растворяли в дейтерированном растворителе (таком, как CD_3OD , CDCl_3 или d_6 -DMSO) и спектры ^1H -ЯМР получали с использованием устройства Varian Gemini 2000 (400 МГц) в стандартных условиях наблюдения. Масс-спектрометрическую идентификацию соединений осуществляли методом электрораспылительной ионизации (ESMS) с использованием устройства Applied Biosystems (Foster City, CA) модель API 150 EX или устройства Waters (Milford, MA) 3100, соединенных 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: A=Вода+0,05% TFA.

B=ACN+0,05% TFA.

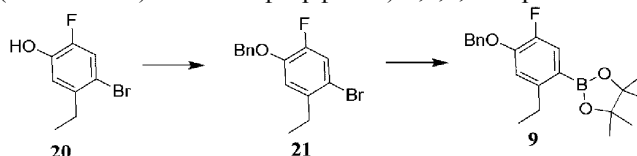
Объем вводимой пробы: (100-1500 мкл).

Длина волны детектора: 214 нм.

Неочищенные соединения растворяли в смеси 1:1 вода:уксусная кислота в концентрации около 50 мг/мл. 4-минутный цикл в аналитическом масштабе осуществляли, используя колонку C18 2,1×50 мм, с последующим 15- или 20-минутным циклом в препаративном масштабе, используя объем вводимой пробы 100 мкл, с градиентом, основанном на удерживании % В эксперимента в аналитическом масштабе. Точные градиенты зависели от образца. Образцы с почти одинаковыми примесями проверяли на колонке C18 21×250 мм и/или колонке C14 21×150 мм для лучшего разделения. Фракции, содержащие желаемый продукт, идентифицировали при помощи масс-спектрометрического анализа.

В следующих примерах синтеза, соединения с номерами меньше 20 относятся к промежуточным соединениям, представленным на Схемах 1-4, где штрих обозначает соединение с конкретным выбором защитной группы.

Получение 1. 2-(4-(Бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (9)



(а) 1-(Бензилокси)-4-бром-5-этил-2-фторбензол (21).

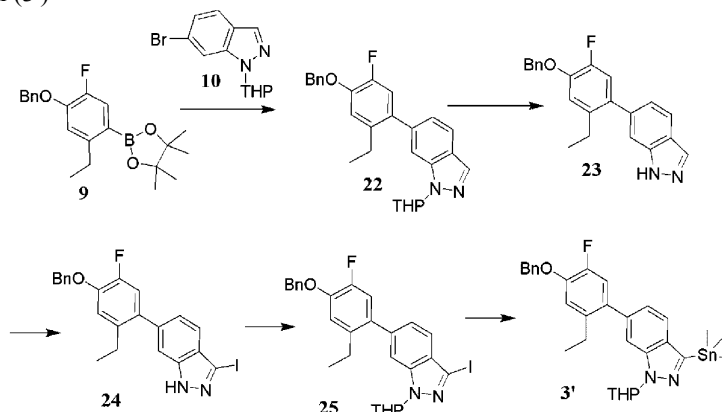
К раствору 4-бром-5-этил-2-фторфенола (20) (20 г, 91,32 ммоль) в ACN (250 мл) по каплям добавляли K_2CO_3 (31,55 г, 228,3 ммоль), затем бензилбромид (13,10 мл, 109,58 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (три раза), объединяли и промывали насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке промежуточного соединения в виде бледно-желтой маслянистой жидкости (25 г, 89% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,48-7,30 (м, 5H), 7,27 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 2,66 (кв., $J=7,5$ Гц, 2H), 1,16 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

(б) 2-(4-(Бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (9).

К раствору продукта предшествующей стадии (21) (12,5 г, 40,45 ммоль) в диоксане (100 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (15,40 г, 60,67 ммоль) и KOAc (11,9 г, 121,35 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 15 мин с последующим добавлением комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1,65 г, 2,023 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали и нагревали при 110°C в течение 3 ч, фильтровали через целит и остаток промывали при помощи EtOAc. Фильтрат разбавляли избыточным количеством EtOAc (200 мл) и промывали водой (100 мл), затем насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (100-200) на силикагеле, элюировали смесью 3-5% EtOAc:гексан, с получением желаемого продукта в виде не со-

всем белого твердого вещества (9,50 г, 66% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,54-7,27 (м, 6H), 6,81 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 2,84 (кв., $J=7,5$ Гц, 2H), 1,32 (с, 12H), 1,14 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Получение 2. 6-(4-(Бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-(триметил-станнил)-1H-индазол (3')



(а) 6-(4-(Бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол (22).

К раствору 6-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола (10) (50 г, 178,57 ммоль) и 2-(4-(бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (9) (76,3 г, 214,29 ммоль) в смеси DMF:H₂O (480:120 мл) добавляли K₃PO₄ (94,64 г, 446,86 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 мин, затем добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ катализатор (6,26 г, 8,93 ммоль) и смесь снова дегазировали азотом в течение 5 мин, перемешивали и нагревали при 100-110°C в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и остаток промывали при помощи EtOAc. Фильтрат разбавляли EtOAc, промывали холодной водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке промежуточного соединения в виде белого твердого вещества (65 г, 86% выход). (m/z): [M+H]⁺ рассчитано для C₂₇H₂₇FN₂O₂ 431,21 найдено 431,46. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,06-7,98 (м, 2H), 7,70 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,51-7,32 (м, 5H), 7,08 (дд, $J=809,6, 8,3$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,76-5,64 (м, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,04 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 3,72 (т, $J=9,7$ Гц, 1H), 2,52 (кв., $J=7,5$ Гц, 2H), 2,22-2,02 (м, 3H), 1,80-1,71 (м, 3H), 1,06 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

(b) 6-(4-(Бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)-1H-индазол (23).

К раствору продукта предшествующей стадии (22) (65 г, 151,16 ммоль) в метаноле (700 мл) добавляли конц. HCl (120 мл) и полученный раствор нагревали при 60-65°C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и водой. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке промежуточного соединения в виде белого твердого вещества (52 г, 99% (неочищенное)). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,13 (с, 1H), 7,77 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,59-7,30 (м, 6H), 7,10 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 2,53 (кв., $J=7,5$ Гц, 2H), 1,05 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

(с) 6-(4-(Бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)-3-йод-1H-индазол (24).

К раствору 6-(4-(бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)-1H-индазола (23) (56 г, 161,18 ммоль) в DMF (400 мл) добавляли KOH (36,2 г, 64 7,39 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Медленно при 0°C добавляли раствор йода (82,2 г, 323,69 ммоль) в DMF (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, разбавляли водой (3×150 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (3×200 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором метабисульфита натрия (3×200 мл) и водой (400 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке промежуточного соединения в виде коричневатого полутвердого вещества (64 г, 84% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 10,49 (с, 1H), 7,57-7,32 (м, 7H), 7,16 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,04-6,91 (м, 2H), 5,20 (с, 2H), 2,51 (кв., $J=7,4$ Гц, 2H), 1,04 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

(d) 6-(4-(Бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)-3-йод-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол (25).

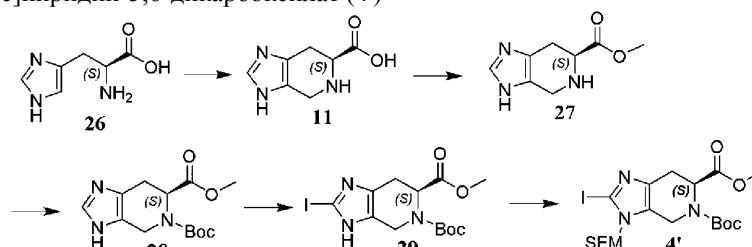
К охлажденному льдом раствору продукта предшествующей стадии (24) (60 г, 127,12 ммоль) в DCM (700 мл) по каплям добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (4,84 г, 25,423 ммоль), затем 3,4-дигидро-2H-пиран (17,43 мл, 190,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли при помощи DCM и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией (на силикагеле) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения в виде не совсем белого твердого вещества (64 г, 91% выход). (m/z): [M+H]⁺ рассчитано для C₂₇H₂₆FIN₂O₂

557,10 найдено 557,30. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,56-7,31 (м, 7H), 7,14 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,68 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,08-3,99 (м, 1H), 3,77-3,64 (м, 1H), 2,50 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 2,23-1,97 (м, 3H), 1,81-1,68 (м, 3H), 1,06 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

(е) 6-(4-(Бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-(триметилстаннил)-1H-индазол (3').

К раствору 6-(4-(бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)-3-йод-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола (25) (20 г, 35,97 ммоль) в толуоле (150 мл) добавляли гексаметилдиолово (9,2 мл, 43,17 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 20 мин, затем добавляли тетракис (2,0 г, 1,80 ммоль) и затем перемешивали при 100°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и остаток промывали при помощи EtOAc. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией (на нейтральном глиноземе), элюировали смесью 2-5% EtOAc:гексан с получением указанного в заголовке соединения (17,50 г, 82% выход). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FIN}_2\text{O}_2$ 557,10 найдено 557,30. (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{FN}_2\text{O}_2\text{Sn}$ 595,17, 593,17 найдено 595,49, 593,55. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,68 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,57-7,29 (м, 6H), 7,13-7,00 (м, 2H), 6,96 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,81-5,68 (м, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,13-4,00 (м, 1H), 3,81-3,66 (м, 1H), 2,54 (кв., $J=7,3$ Гц, 2H), 2,23-2,00 (м, 2H), 1,87-1,59 (м, 4H), 1,08 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 0,47 (с, 9H).

Получение 3. 5-(трет-Бутил) 6-метил (S)-2-йод-3-((2-триметилсилил)этокс)метил-3,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5,6-дикарбоксилат (4')



(a) (S)-4,5,6,7-Тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоновая кислота (11).

К перемешиваемой суспензии L-гистидина (26) (50 г, 322,24 ммоль) в воде (420 мл) добавляли конц. HCl (29 мл) по каплям при 0°C, затем формальдегид (55 мл, 676,72 ммоль) одной порцией при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и затем нагревали при 75°C в течение 6 ч и концентрировали. Полученный неочищенный продукт перемешивали в течение 2 ч с диэтиловым эфиром, фильтровали и промывали смесью IPA:THF (100:300 мл) с получением соли HCl указанного в заголовке промежуточного соединения в виде не совсем белого твердого вещества (75 г, 99% выход (неочищенное вещество)). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ 168,07 найдено 168,17.

(b) Метил (S)-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоксилат (27).

К перемешиваемому раствору продукта предшествующей стадии (11) (75,0 г, 312,5 ммоль) в метаноле (1500 мл) по каплям добавляли SOCl_2 (45,6 мл, 625 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем кипятили с обратным холодильником (70°C) в течение 1 ч. Растворитель удаляли дистилляцией и неочищенный продукт растирали в порошок с метанолом, затем с диэтиловым эфиром с получением неочищенной HCl соли указанного в заголовке промежуточного соединения в виде не совсем белого твердого вещества (80 г, неочищенный). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,05 (с, 1H), 4,71 (дд, $J=9,4$, 5,2 Гц, 1H), 4,36 (д, $J=15,5$ Гц, 1H), 4,30 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,44-3,21 (м, 2H).

(с) 5-(трет-Бутил) 6-метил (S)-3,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5,6-дикарбоксилат (28).

К перемешиваемому раствору продукта предшествующей стадии (27) (80,0 г, 314,96 ммоль) в метаноле (1000 мл) добавляли DIPEA (282 мл, 1574 ммоль), затем ди-трет-бутилдикарбонат (172 мл, 787,48 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем добавляли жидкий NH_3 (150 мл, 25% в воде) и реакционную смесь перемешивали снова в течение 16 ч при комнатной температуре, метанол удаляли дистилляцией и остаток экстрагировали в DCM (3×200 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали флэш-хроматографией (100-200 меш силикагель), элюировали смесью 5% MeOH:DCM с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (41 г, 46% выход). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ 282,14 найдено 282,21. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,85 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 5,18 (дд, $J=49,3$, 5,1 Гц, 1H), 4,51 (т, $J=14,2$ Гц, 1H), 4,09 (дд, $J=43,9$, 16,1 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,08 (д, $J=15,5$ Гц, 1H), 2,94 (д, $J=15,1$ Гц, 1H), 1,45 (с, 9H).

(d) 5-(трет-Бутил) 6-метил (S)-2-йод-3,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5,6-дикарбоксилат (29).

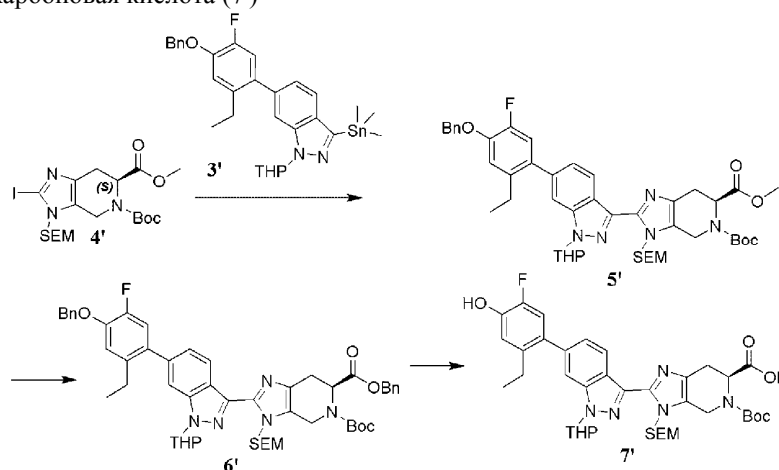
К раствору продукта предшествующей стадии (29) (41,0 г, 145,9 ммоль) в THF (500 мл) добавляли N-йодсукцинимид (66,0 г, 291,8 ммоль) при 0°C и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую часть промывали 10% раствором тиосульфата натрия (3×200 мл). Объединенный органический слой сушили над

безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 60 г (неочищенное), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{13}H_{18}IN_3O_4$ 408,03 найдено 408,31. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,48 (с, 1H), 5,34-4,97 (м, 1H), 4,67-4,35 (м, 1H), 4,12-3,95 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,14-2,82 (м, 2H), 1,44 (с, 9H).

(е) 5-(трет-Бутил) 6-метил (S)-2-йод-3-((2-триметилсилил)этокс)метил-3,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5,6-дикарбоксилат (4').

К перемешиваемому раствору 5-(трет-бутил) 6-метил (S)-2-йод-3,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5,6-дикарбоксилата (29) (40 г, 0,098 моль) в DMF (150 мл) добавляли DIPEA (35,1 мл, 0,19 моль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли по каплям 2-(триметилсилил)-этоксиметилхлорид (19,1 мл, 0,10 моль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Через 4 ч добавляли ледяную воду и реакционную смесь экстрагировали при помощи EtOAc (2×200 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией, элюировали смесью 20-35% EtOAc:гексан, с получением указанного в заголовке продукта в виде бледно-желтой вязкой жидкости (27 г). (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{19}H_{32}IN_3O_5Si$ 538,12 найдено 538,42. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 5,33-5,04 (м, 3H), 4,79-4,56 (м, 1H), 4,54-4,14 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,47 (т, J=7,8 Гц, 2H), 3,31-3,16 (м, 1H), 2,97 (т, J=18,9 Гц, 1H), 1,44 (с, 9H), 0,92-0,74 (м, 2H), -0,03 (с, 9H).

Получение 4. (6S)-5-(трет-Бутоксикарбонил)-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)-3-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоновая кислота (7')



(а) 5-(трет-Бутил) 6-метил (6S)-2-(6-(4-(бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)-3-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-3,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5,6-дикарбоксилат (5').

К перемешиваемому раствору 5-(трет-бутил) 6-метил (S)-2-йод-3-((2-триметилсилил)этокс)метил)-3,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5,6-дикарбоксилата (4') (17,0 г, 31,65 ммоль) в толуоле (500 мл) добавляли 6-(4-(бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-(триметилстанил)-1H-индазол (3') (20 г, 34,82 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 15 мин, добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (3,6 г, 3,16 ммоль) и йодид меди (1,20 г, 6,33 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (колонокка Redisep 80 г), элюировали при помощи DCM в течение 10 минут и затем 15-20% EtOAc в гексане с получением указанного в заголовке промежуточного соединения в виде желтого твердого вещества (15,10 г, 58% выход). (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{46}H_{58}FN_5O_7Si$ 840,41 найдено 840,54. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,43 (с, 1H), 7,54-7,33 (м, 6H), 7,20 (с, 1H), 7,05 (д, J=11,4 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,09-5,69 (м, 3H), 5,59-5,36 (м, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,97-4,80 (м, 1H), 4,12-3,90 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,57-3,47 (м, 2H), 3,40 (д, 1H), 3,21-3,05 (м, 1H), 2,74-2,34 (м, 4H), 2,25-2,07 (м, 2H), 1,94-1,65 (м, 4H), 1,54 (с, 9H), 1,12-0,99 (м, 3H), 0,91-0,75 (м, 2H), -0,12 (с, 9H).

(b) 6-Бензил 5-(трет-бутил) (6S)-2-(6-(4-(бензилокси)-2-этил-5-фторфенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)-3-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-3,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5,6-дикарбоксилат (6').

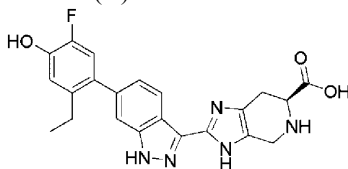
К круглодонную колбу добавляли продукт предшествующей стадии (5') (15,0 г, 17,85 ммоль) в толуоле (400 мл), бензиловый спирт (46,3 мл) и $Ti(OEt)_4$ (7,15 мл, 35,70 ммоль) и реакционную смесь сильно кипятили с обратным холодильником (140°C) в течение 48 ч, разбавляли водой и экстрагировали при помощи DCM. Суспензию фильтровали, фильтрат сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (колонокка Redisep 80 г, 0-5% EtOAc в гексане) в течение 20 мин для удаления избытка бензинового спирта, затем элюировали при помощи

10-15% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения. ^1H ЯМР согласуется со структурой. (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{52}\text{H}_{62}\text{FN}_5\text{O}_7\text{Si}$ 916,44 найдено 916,86.

(с) (6S)-5-(трет-Бutoксикарбонил)-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пирдин-6-карбоновая кислота (7').

К перемешиваемому раствору продукта предшествующей стадии (6') (21,0 г, 22,92 ммоль) в смеси 1:1 IPA:THF (400 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (5,0 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч под баллоном водорода, фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (колонокка Redisep 80 г, элюировали при помощи 25-40% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (6,1 г, 8,2 9 ммоль) в виде не совсем белого твердого вещества). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{FN}_5\text{O}_7\text{Si}$ 736,35 найдено 736,5. ^1H ЯМР согласуется со структурой. (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{FN}_5\text{O}_7\text{Si}$ 736,35 найдено 736,5. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,94 (с, 1Н), 9,86 (с, 1Н), 8,34 (т, $J=7,6$ Гц, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 7,20 (д, $J=8,7$ Гц, 1Н), 7,03 (д, $J=11,8$ Гц, 1Н), 6,93 (д, $J=9,1$ Гц, 1Н), 6,11-5,77 (м, 3Н), 5,33-5,06 (м, 1Н), 4,87-4,56 (м, 1Н), 4,52-4,14 (м, 1Н), 3,97-3,69 (м, 2Н), 3,53-3,40 (м, 2Н), 3,23-3,11 (м, 1Н), 3,11-2,93 (м, 1Н), 2,47-2,44 (м, 2Н), 2,13-1,96 (м, 2Н), 1,68 (д, $J=70,9$ Гц, 4Н), 1,48 (с, 9Н), 1,02 (т, $J=7,5$ Гц, 3Н), 0,86-0,68 (м, 2Н), -0,17 (с, 9Н).

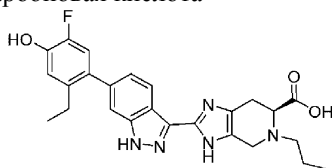
Получение 5. (S)-2-(6-(2-Этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пирдин-6-карбоновая кислота (8')



8'

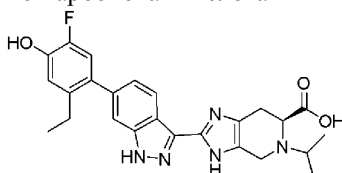
К перемешиваемому раствору (6S)-5-(трет-бутоксикарбонил)-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пирдин-6-карбоновой кислоты (7') (5,7 г, 7,75 ммоль) в смеси 5:1 диоксан: вода (60 мл) по каплям добавляли конц. HCl (20 мл) при 0°C . Реакционную смесь нагревали и перемешивали при 90°C в течение 16 ч и подвергали дистилляции под вакуумом с получением неочищенного остатка, который последовательно растирали в порошок с охлажденным диэтиловым эфиром и ацетонитрилом с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (3,6 г, 95% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_3$ 422,16 найдено 422,24. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{D}_2\text{O}/\text{DMSO}-d_6$) δ 8,22 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,49 (с, 1Н), 7,19 (д, $J=8,1$ Гц, 1Н), 6,99 (д, $J=11,9$ Гц, 1Н), 6,91 (д, $J=9,0$ Гц, 1Н), 4,56-4,51 (м, 1Н), 4,36 (д, $J=15,5$ Гц, 1Н), 4,30 (д, $J=15,5$ Гц, 1Н), 3,35-3,25 (м, 1Н), 3,15-3,05 (м, 1Н), 2,4-2,55 (м, 2Н), 0,97 (т, $J=7,5$ Гц, 3Н).

Получение 6. (S)-2-(6-(2-Этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-индазол-3-ил)-5-пропил-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пирдин-6-карбоновая кислота



К раствору (S)-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пирдин-6-карбоновой кислоты, HCl (400 мг, 0,874 ммоль) (8') и пропиональдегида (0,095 мл, 1,310 ммоль) в DMF (7 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (165 мг, 2,62 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли боргидрид натрия (33 мг, 0,874 ммоль), раствор концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (179 мг, 37% выход). (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_3$ 464,20 найдено 464,5.

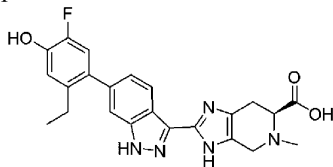
Получение 7. (S)-2-(6-(2-Этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-индазол-3-ил)-5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пирдин-6-карбоновая кислота



К раствору (S)-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пирдин-6-карбоновой кислоты, HCl (8') (400 мг, 0,874 ммоль), ацетона (0,192 мл, 2,62

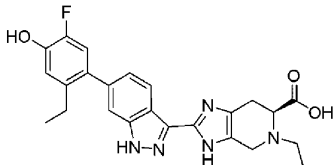
ммоль) и уксусной кислоты (0,150 мл, 2,62 ммоль) в DMF (7 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (274 мг, 4,37 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли боргидрид натрия (33 мг, 0,874 ммоль), раствор концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (115 мг, 23% выход). (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{25}H_{26}FN_5O_3$ 464,20 найдено 464,5.

Получение 8. (S)-2-(6-(2-Этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоновая кислота



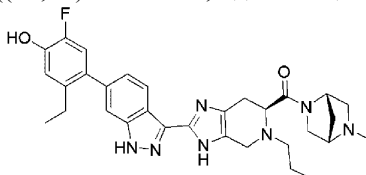
К раствору (S)-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоновой кислоты, HCl (8') (300 мг, 0,655 ммоль) и 37 мас.%, формальдегида в воде (0,059 мл, 0,786 ммоль) и DMF (5 мл), добавляли цианоборгидрид натрия (165 мг, 2,62 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли боргидрид натрия (25 мг, 0,655 ммоль), раствор концентрировали и очищали флэш-хроматографией (колонка 100 г, 5-75% ACN/вода) с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (85 мг, 24% выход). (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{23}H_{22}FN_5O_3$ 436,17 найдено 436,45.

Получение 9. (S)-5-Этил-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоновая кислота



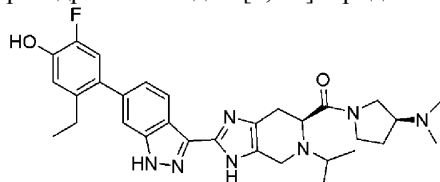
К раствору (S)-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоновой кислоты, HCl (8') (450 мг, 0,983 ммоль) и ацетальдегида (0,083 мл, 1,474 ммоль) в DMF (7 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (247 мг, 3,93 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли боргидрид натрия (112 мг, 2,95 ммоль), раствор концентрировали, растворяли в смеси 1:1 уксусная кислота:вода+300 мкл TFA (7 мл) и очищали флэш-хроматографией (колонка 100 г, 5-65% ACN/вода) с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (165 мг, 0,293 ммоль, 30% выход). (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{24}H_{24}FN_5O_3$ 450,19 найдено 450.

Пример 1. ((S)-2-(6-(2-Этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-5-пропил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)((1S,4S)-5-метил-2,5-диазабикло-[2.2.1]гептан-2-ил)метанон



К раствору (S)-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-5-пропил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоновой кислоты, TFA (30 мг, 0,052 ммоль), (1S,4S)-5-метил-2,5-дизабикло[2.2.1]гептандигидробромида (42,7 мг, 0,156 ммоль) и DIPEA (0,064 мл, 0,364 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли NATU (29,6 мг, 0,078 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли гидразин (5 экв.), реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (27 мг, 66% выход). (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{31}H_{36}FN_7O_2$ 558,29 найдено 558,3. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,17 (дт, 1H), 7,59-7,50 (м, 1H), 7,32 (дд, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 5,03-4,91 (м, 2H), 4,56-4,34 (м, 2H), 4,30-3,88 (м, 4H), 3,76-3,55 (м, 1H), 3,28-3,10 (м, 1H), 3,10-2,96 (м, 4H), 2,81-2,62 (м, 2H), 2,53 (кв., 2H), 2,47-2,33 (м, 1H), 2,31-2,14 (м, 1H), 1,79-1,57 (м, 2H), 1,07 (т, 3H), 0,97 (тд, 3H).

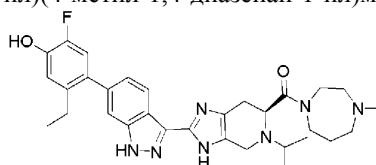
Пример 3. ((S)-3-(Диметиламино)пирролидин-1-ил)((S)-5-этил-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)метанон



К раствору (S)-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-5-изопропил-4,5,6,7-тетра-

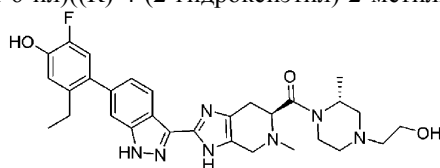
гидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоновой кислоты, TFA (179 мг, 0,310 ммоль), (S)-N,N-диметилпирролидин-3-амин (0,079 мл, 0,620 ммоль) и DIPEA (0,162 мл, 0,930 ммоль) в DMF (4 мл), добавляли HATU (177 мг, 0,465 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли гидразин (5 экв.), реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (107 мг, 44% выход). (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{31}H_{38}FN_7O_2$ 560,31 найдено 560,2. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,21 (д, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,26 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 4,83-4,66 (м, 1H), 4,48-4,25 (м, 2H), 4,23-4,12 (м, 1H), 4,12-3,93 (м, 2H), 3,93-3,63 (м, 3H), 3,62-3,48 (м, 1H), 3,26-3,09 (м, 1H), 2,98 (д, 6H), 2,67-2,57 (м, 1H), 2,53 (кв., 2H), 2,44-2,12 (м, 1H), 1,41 (т, 3H), 1,31 (д, 3H), 1,05 (т, 3H).

Пример 5. (S)-2-(6-(2-Этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)метанон



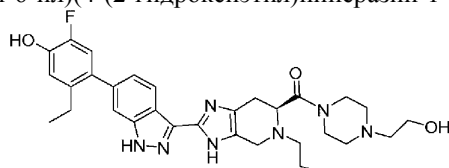
К раствору (S)-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоновой кислоты, TFA (30 мг, 0,052 ммоль), 1-метилгомопиперазина (0,019 мл, 0,156 ммоль) и DIPEA (0,036 мл, 0,208 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли HATU (29,6 мг, 0,078 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли гидразин (5 экв.), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (26,9 мг, 66% выход). (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{31}H_{38}FN_7O_2$ 560,31 найдено 560,2.

Пример 6. ((S)-2-(6-(2-Этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)((R)-4-(2-гидроксиэтил)-2-метилпиперазин-1-ил)метанон



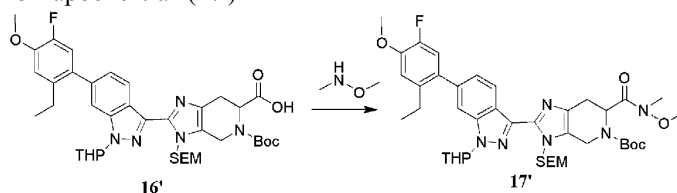
К раствору (S)-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоновой кислоты, TFA (30 мг, 0,052 ммоль), (R)-2-(3-метилпиперазин-1-ил)этанола, 2 HCl (35,6 мг, 0,164 ммоль) и DIPEA (0,057 мл, 0,328 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли HATU (31,1 мг, 0,082 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли гидразин (8,57 мкл, 0,273 ммоль), реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (15,6 мг, 36% выход). (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{30}H_{36}FN_7O_3$ 562,29 найдено 562,2.

Пример 7. (S)-2-(6-(2-Этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-5-пропил-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)метанон



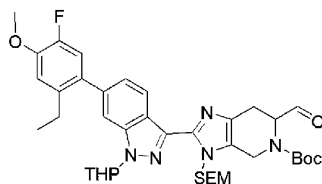
К раствору (S)-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-5-пропил-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоновой кислоты, TFA (30 мг, 0,052 ммоль), 2-(пиперазин-1-ил)этанола, 2HCl (0,19 мл, 0,156 ммоль) и DIPEA (0,027 мл, 0,156 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли HATU (29,6 мг, 0,078 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли гидразин (5 экв.), реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (15,4 мг, 37% выход). (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{31}H_{38}FN_7O_3$ 576,30 найдено 576,2.

Получение 10. трет-Бутил 2-(6-(2-этил-5-фтор-4-метоксифенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)-6-(метокси(метил)карбамоил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат (17')



К перемешиваемому раствору 5-(трет-бутоксикарбонил)-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-метоксифенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (16') (4,0 г, 5,34 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли НА-TU (3,04 г, 8,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли N,O-диметилгидроксиламин HCl (628 мг, 6,4 ммоль) и DIPEA (2,87 мл, 16,02 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Образовавшийся осадок фильтровали с получением неочищенного твердого вещества, которое очищали колоночной хроматографией (100-200) на силикагеле, элюировали смесью 20-30% EtOAc:гексан с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г, 71% выход) в виде белого твердого вещества. (m/z): [M+H]⁺ рассчитано для C₄₁H₅₇FN₆O₇Si 793,40 найдено 793,6.

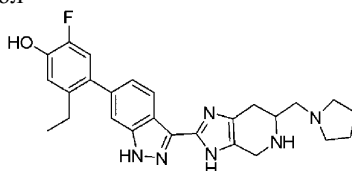
Получение 11. трет-Бутил 2-(6-(2-этил-5-фтор-4-метоксифенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)-6-формил-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат (12')



12'

К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-(6-(2-этил-5-фтор-4-метоксифенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)-6-(метокси(метил)карбамоил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (17') (Получение 10) (3,0 г, 3,78 ммоль) в безводном THF (30 мл) добавляли раствор 1 М литийалюмогидрида в THF (11,34 мл, 11,34 ммоль) при -78°C в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли по каплям этилацетат для гашения реакции и смесь перемешивали при 0°C. К полученной суспензии по каплям добавляли KHSO₄ (30 мл) и реакционную смесь экстрагировали при помощи EtOAc. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при 40°C с получением указанного в заголовке продукта (2,4 г, 87% выход). ¹H ЯМР согласуется со структурой. (m/z): [M+H]⁺ рассчитано для C₃₉H₅₂FN₅O₆Si 734,37 найдено 734,59.

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



(а) трет-Бутил 2-(6-(2-этил-5-фтор-4-метоксифенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)-6-(пирролидин-1-илметил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-3,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат.

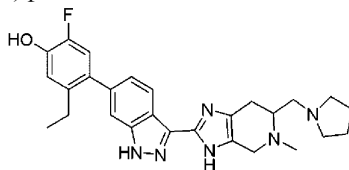
трет-Бутил 2-(6-(2-этил-5-фтор-4-метоксифенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)-6-формил-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат (12') (50 мг, 0,068 ммоль), пирролидин (0,028 мл, 0,341 ммоль), уксусную кислоту (0,039 мл, 0,681 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (144 мг, 0,681 ммоль) последовательно объединяли в DMF (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Аморфное твердое вещество переносили в EtOAc (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2×3 мл). Органические вещества сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением бесцветного масла (50 мг, 93% выход).

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

Продукт предшествующей стадии (0,05 г, 0,063 ммоль) растворяли в DCM (0,634 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям раствор 1 М триборида бора в DCM (0,634 мл, 0,634 ммоль) в течение нескольких минут и реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 ч, разбавляли при помощи MeOH (10 мл) и концентрировали в вакууме в течение ночи. Неочищенный остаток растворяли в диоксане (1 мл). Добавляли воду (0,2 мл), затем раствор 4 М HCl в диоксане (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, замораживали до -78°C и лиофилизировали. Лيوфилизированный порошок растворяли в смеси 4:1 вода:уксусная кислота (10 мл), фильтровали через шприц и очищали препаративной ВЭЖХ. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (32 мг, 73% выход). (m/z): [M+H]⁺ рассчитано для C₂₆H₂₉FN₆O₂ 461,24 найдено 461.

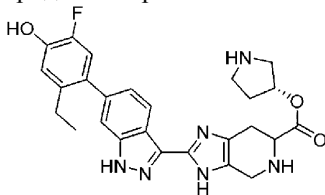
Пример 9. 5-Этил-2-фтор-4-(3-(5-метил-6-(пирролидин-1-илметил)-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо

[4,5-с]пиридин-2-ил)-1Н-индазол-6-ил)фенол



Формальдегид (4,15 мкл, 0,056 ммоль) и 5-этил-2-фтор-4-(3-(6-(пирролидин-1-илметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1Н-индазол-6-ил)фенол, 2TFA (Получение 12) (32 мг, 0,046 ммоль) объединяли в MeOH (1 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 5 мин. Добавляли раствор цианоборгидрида натрия (15 мг, 0,239 ммоль) в MeOH (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли боргидрид натрия (40 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, концентрировали, растворяли в смеси 4:1 вода:уксусная кислота и очищали препаративной ВЭЖХ с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (10 мг, 30% выход). (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{27}H_{31}FN_6O$ 475,25 найдено 475,2.

Получение 13. (R)-Пирролидин-3-ил 2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоксилат



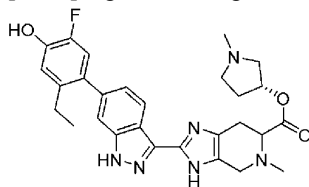
(а) 6-((R)-1-(трет-Бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил) 5-(трет-бутил) 2-(6-(2-этил-5-фтор-4-метоксифенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-3,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5,6-дикарбоксилат.

К раствору 5-(трет-бутоксикарбонил)-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-метоксифенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (16') (50 мг, 0,067 ммоль), трет-бутил (R)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (312 мг, 1,667 ммоль) и HATU (0,028 г, 0,073 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли DIPEA (0,046 мл, 0,267 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 дней и концентрировали с получением указанного в заголовке промежуточного соединения, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

(b) (R)-Пирролидин-3-ил 2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоксилат.

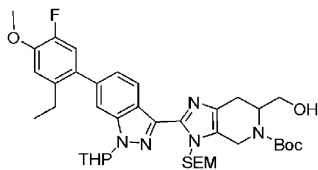
Продукт предшествующей стадии (61 мг, 0,066 ммоль) растворяли в DCM (1 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли трибромид бора 1 М в DCM (1,5 мл, 1,500 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли метанол (5 мл) и реакционную смесь концентрировали, растворяли в смеси 20% воды/диоксан (2 мл) и добавляли 4 М HCl в диоксане (2 мл, 8,00 ммоль). Реакционную смесь объединяли с продуктом прогона в том же масштабе и очищали препаративной ВЭЖХ. Чистые фракции объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (20 мг, 21% выход) (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{26}H_{27}FN_6O_3$ 491,21 найдено 491,0.

Пример 10. (R)-1-Метилпирролидин-3-ил 2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-индазол-3-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоксилат



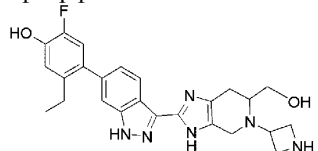
(R)-Пирролидин-3-ил 2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоксилат, 2 TFA (12,1 мг, 0,017 ммоль) и формальдегид (1,504 мкл, 0,020 ммоль) объединяли в MeOH (1 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Добавляли цианоборгидрид натрия (5,40 мг, 0,086 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ. Соответствующие фракции объединяли, замораживали и лиофилизировали. Продукт растворяли в MeOH (1 мл). Добавляли боргидрид натрия (50 мг, 1,322 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали, растворяли в смеси 1:1 уксусная кислота:вода (2 мл), фильтровали через 0,2 мкм шприцевой фильтр и очищали препаративной ВЭЖХ с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (2,8 мг, 22% выход). (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{28}H_{31}FN_6O_3$ 519,24 найдено 519,1.

Получение 14. трет-Бутил 2-(6-(2-этил-5-фтор-4-метоксифенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)-6-(гидроксиметил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат



К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-(6-(2-этил-5-фтор-4-метоксифенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)-6-формил-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (12') (1,8 г, 2,45 ммоль) в MeOH (20 мл) по порциям добавляли NaBH₄ (186 мг, 4,91 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, концентрировали, разбавляли ледяной водой и экстрагировали при помощи DCM. Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (1,5 г, 90% выход). ¹H ЯМР согласуется со структурой. (m/z): [M+H]⁺ рассчитано для C₃₉H₅₄FN₅O₆Si 736,38 найдено 736,59.

Получение 15. 4-(3-(5-(Азетидин-3-ил)-6-(гидроксиметил)-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1Н-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенол



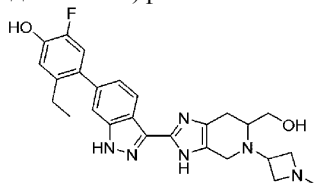
(а) 5-этил-2-фтор-4-(3-(6-(гидроксиметил)-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1Н-индазол-6-ил)фенол.

трет-Бутил 2-(6-(2-этил-5-фтор-4-метоксифенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)-6-(гидроксиметил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат (0,5 г, 0,679 ммоль) растворяли в DCM (7,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Добавляли трибромид бора, 1 М в DCM (5,10 мл, 5,10 ммоль) и через 10 мин добавляли дополнительное количество трибромида бора, 1 М в DCM (5,10 мл, 5,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляли при помощи MeOH (45 мл), перемешивали в течение 5 мин и концентрировали досуха. Твердое вещество растворяли в диоксане (5 мл) и воде (1 мл), добавляли 4 М HCl в диоксане (5 мл, 20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, замораживали и лиофилизировали. Остаток объединяли с остатком прогона в масштабе 0,1 г, растворяли в смеси 4:1 вода:уксусная кислота и очищали препаративной ВЭЖХ. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением TFA соли указанного в заголовке промежуточного соединения (0,15 г, 42% выход) в виде белого порошка. (m/z): [M+H]⁺ рассчитано для C₂₂H₂₂FN₅O₂ 408,18 найдено 408.

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

К раствору продукта предшествующей стадии (50 мг, 0,123 ммоль) в MeOH (1227 мкл) добавляли трет-бутил 3-оксоазетидин-1-карбоксилат (210 мг, 1,227 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и затем добавляли цианоборгидрид натрия (38,6 мг, 0,614 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали, обрабатывали DCM (1 мл) и раствором 4 М HCl в диоксане (1 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, концентрировали, упаривали совместно с 5 мл EtOAc (5 мл), растворяли в смеси 1:1 уксусная кислота:вода и очищали препаративной ВЭЖХ с получением TFA соли указанного в заголовке промежуточного соединения (19 мг, 33% выход) в виде белого порошка. (m/z): [M+H]⁺ рассчитано для C₂₅H₂₇FN₆O₂ 463,22 найдено 463.

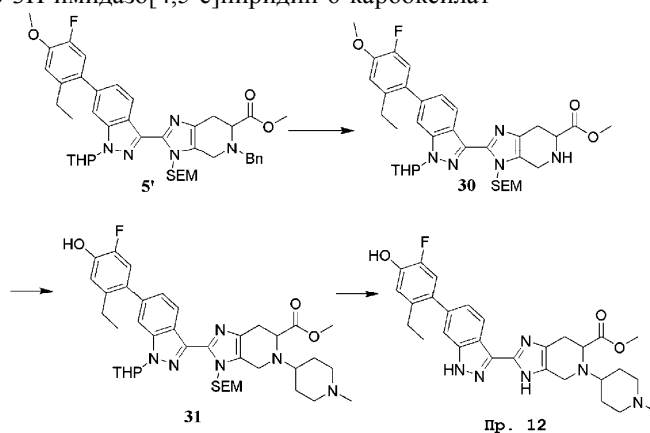
Пример 11. 5-Этил-2-фтор-4-(3-(6-(гидроксиметил)-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1Н-индазол-6-ил)фенол



Формальдегид (3,67 мкл, 0,049 ммоль) и 4-(3-(5-(азетидин-3-ил)-6-(гидроксиметил)-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-1Н-индазол-6-ил)-5-этил-2-фторфенол (19 мг, 0,041 ммоль) объединяли в MeOH (822 мкл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 5 мин. Добавляли раствор цианоборгидрида натрия (12,91 мг, 0,205 ммоль) в MeOH (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли боргидрид натрия (7,77 мг, 0,205 ммоль) и реакционную смесь пере-

мешивали в течение 2 часов, концентрировали, растворяли в смеси 4:1 вода:уксусная кислота, фильтровали через шприц и очищали препаративной ВЭЖХ с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (9,2 мг, 46% выход, (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{26}H_{29}FN_6O_2$ 477,23 найдено 477,2.

Пример 12. Метил 2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-индазол-3-ил)-5-(1-метилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоксилат



(а) Метил 2-(6-(2-этил-5-фтор-4-метоксифенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоксилат (30).

Раствор метил 5-бензил-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-метоксифенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоксилата (5') (138 мг, 0,183 ммоль), формиата аммония (346 мг, 5,49 ммоль) и гидроксида палладия на углеороде (51,4 мг, 0,073 ммоль) в EtOH (3,66 мл) продували азотом в течение 10 мин. Реакционный сосуд герметично закрывали и смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч, разбавляли этанолом (10 мл), шприц фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ. Соответствующие фракции объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением TFA соли указанного в заголовке промежуточного соединения (27 мг, 19% выход). (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{35}H_{45}FN_5O_5Si$ 664,33 найдено 665.

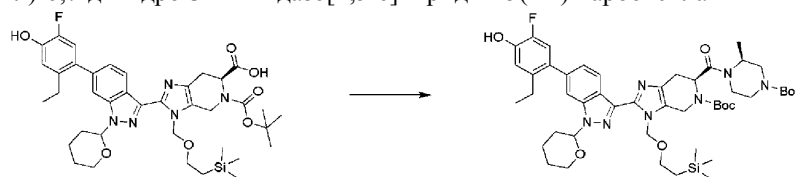
(б) Метил 2-(6-(2-этил-5-фтор-4-метоксифенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)-5-(1-метилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоксилат (31).

Продукт предшествующей стадии (30) (27 мг, 0,035 ммоль), 1-метил-4-пиперидон (0,171 мл, 1,388 ммоль) и уксусную кислоту (0,079 мл, 1,388 ммоль) последовательно объединяли в DMF (2 мл). К раствору добавляли триацетоксиборгидрид натрия (294 мг, 1,388 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали до чистого масла с получением TFA соли указанного в заголовке промежуточного соединения (33,3 мг, 97% выход). (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{41}H_{57}FN_6O_5Si$ 761,41 найдено 762.

(с) Метил 2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-индазол-3-ил)-5-(1-метилпиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоксилат.

Продукт предшествующей стадии (31) (26,6 мг, 0,035 ммоль) растворяли в DCM (0,70 мл) и охлаждали до 0°C и добавляли раствор 1 М триборида бора в DCM (0,350 мл, 0,350 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 50 мин, гасили при помощи MeOH (5 мл), концентрировали и растворяли в смеси 20% воды/диоксан (1 мл). К раствору добавляли 4,0 М HCl в диоксане (1 мл, 4,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали и растворяли в MeOH (2 мл). К раствору добавляли этилендиамин (9,38 мкл, 0,140 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч и очищали препаративной ВЭЖХ. Соответствующие фракции объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (9,2 мг, 35% выход). (m/z): $[M+H]^+$ рассчитано для $C_{29}H_{33}FN_6O_3$ 533,26 найдено 533.

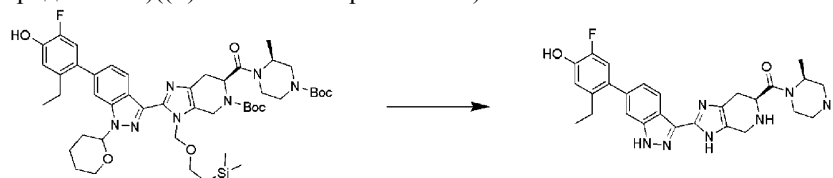
Получение 16. (6S)-трет-Бутил 6-((S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-6,7-дигидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат



(6S)-5-(трет-Бутоксикарбонил)-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-

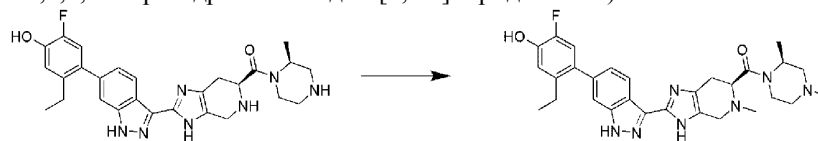
ил)-1H-индазол-3-ил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пирин-6-карбоновую кислоту (50 мг, 0,068 ммоль), (S)-4-н-бос-2-метилпиперазин (40,8 мг, 0,204 ммоль) и DIPEA (0,036 мл, 0,204 ммоль) растворяли в DMF (1,0 мл), затем добавляли HATU (38,8 мг, 0,102 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (градиент 0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (53 мг, 84% выход). (m/z): [M+H]⁺ рассчитано для C₄₈H₆₈FN₇O₈Si 919,2 найдено 919,1.

Получение 17: ((S)-2-(6-(2-Этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пирин-6-ил)((S)-2-метилпиперазин-1-ил)метанон



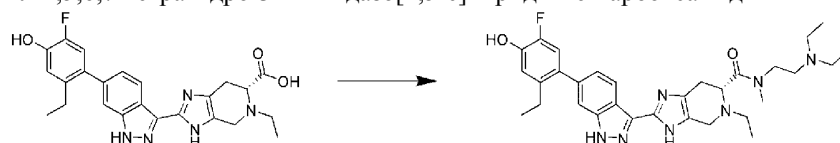
(6S)-трет-бутил 6-((S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-6,7-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пирин-5(4H)-карбоксилат (52,7 мг, 0,057 ммоль) растворяли в диоксане (1,0 мл) и воде (0,2 мл), затем добавляли раствор 4 M HCl в диоксане (1,0 мл, 4,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь замораживали и лиофилизировали, затем полученное твердое вещество растворяли в 2 мл MeOH. Затем добавляли этилендиамин (0,015 мл, 0,230 ммоль) и боргидрид натрия (13,03 мг, 0,344 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Раствор затем концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (18 мг, 42% выход). (m/z): [M+H]⁺ рассчитано для C₂₇H₃₀FN₇O₂ 504,6 найдено 504,5.

Пример 2-15. (S)-2,4-Диметилпиперазин-1-ил)((S)-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пирин-6-ил)метанон



((S)-2-(6-(2-Этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пирин-6-ил)((S)-2-метилпиперазин-1-ил)метанон, 2TFA (17,7 мг, 0,024 ммоль) и формальдегид, 37% в воде (4,50 мкл, 0,060 ммоль) растворяли в метаноле (1,0 мл), затем добавляли цианоборгидрид натрия (7,60 мг, 0,121 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли боргидрид натрия (0,024 ммоль) для гашения любого оставшегося формальдегида, затем раствор концентрировали. Неочищенный продукт затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (12 мг, 66% выход). (m/z): [M+H]⁺ рассчитано для C₂₉H₃₄FN₇O₂ 532,6 найдено 532,2.

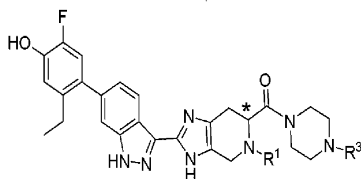
Пример 12-14. (R)-N-(2-(Диэтиламино)этил)-5-этил-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пирин-6-карбоксамид



(R)-5-Этил-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пирин-6-карбоновую кислоту, TFA (40 мг, 0,071 ммоль), N1,N1-диэтил-N2-метилэтан-1,2-диамин (0,046 мл, 0,284 ммоль) и DIPEA (0,062 мл, 0,355 ммоль) растворяли в DMF (2,0 мл), затем добавляли HATU (32,4 мг, 0,085 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли гидразин (0,011 мл, 0,355 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Раствор затем концентрировали, очищали препаративной ВЭЖХ с получением TFA соли указанного в заголовке соединения (24 мг, 42% выход). (m/z): [M+H]⁺ рассчитано для C₃₁H₄₀FN₇O₂ 562,7 найдено 562,7.

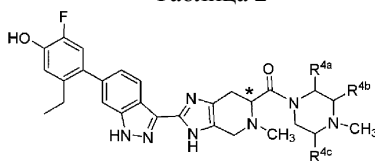
Используя аналогичные способы синтеза, получали соединения табл. 1-19. В следующих таблицах пробел в любом столбце обозначает атом водорода, * в шапке таблицы обозначает хиральный центр, и обозначение (R) или (S) перед заместителем обозначает конфигурацию атома углерода, к которому присоединен заместитель.

Таблица 1



Пр. №	*	R ¹	R ³	Формула	Рассчитано [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺
1-1		H	CH ₃	C ₂₇ H ₃₀ FN ₇ O ₂	504, 24	504, 1
1-2		H	iPr	C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	532, 3
1-3		H	CH ₂ CH ₂ OH	C ₂₈ H ₃₂ FN ₇ O ₃	534, 26	534, 2
1-4		H	циклопентил	C ₃₁ H ₃₆ FN ₇ O ₂	558, 29	558, 3
1-5		H	циклогексил	C ₃₂ H ₃₈ FN ₇ O ₂	572, 31	572, 3
1-6		H	циклопропил	C ₂₉ H ₃₂ FN ₇ O ₂	530, 26	530, 2
1-7		CH ₃	CH ₃	C ₂₈ H ₃₂ FN ₇ O ₂	518, 26	518, 1
1-8		CH ₃	циклопропил	C ₃₀ H ₃₄ FN ₇ O ₂	544, 28	544, 2
1-9		CH ₃	циклогексил	C ₃₃ H ₄₀ FN ₇ O ₂	586, 32	586, 2
1-10		CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₃	548, 27	548
1-11		CH ₃	циклопентил	C ₃₂ H ₃₈ FN ₇ O ₂	572, 31	572
1-12		CH ₃	iPr	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	547
1-13		C ₂ H ₅	iPr	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₂	560, 31	560
1-14		C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₃	562, 29	562
1-15	(S)	CH ₃	iPr	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546
1-16	(R)	CH ₃	iPr	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546
1-17		iPr	CH ₂ CH ₂ OH	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₃	576, 30	576, 2
1-18		nPr	CH ₂ CH ₂ OH	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₃	576, 30	576, 9
1-19	(S)	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₃	548, 27	548, 2
1-20	(R)	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₃	548, 27	548, 2
1-21	(S)	CH ₃	CH ₃	C ₂₈ H ₃₂ FN ₇ O ₂	518, 26	518, 3
1-22	(R)	CH ₃	CH ₃	C ₂₈ H ₃₂ FN ₇ O ₂	518, 26	518, 3
1-23		iPr	iPr	C ₃₂ H ₄₀ FN ₇ O ₂	574, 32	573, 8
1-24		CH ₃	tBu	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₂	560, 31	559, 7
1-25		C ₂ H ₅	tBu	C ₃₂ H ₄₀ FN ₇ O ₂	574, 32	573, 7
1-26		nPr	tBu	C ₃₃ H ₄₂ FN ₇ O ₂	588, 34	587, 7
1-27		iPr	tBu	C ₃₃ H ₄₂ FN ₇ O ₂	588, 34	587, 8
1-28	(R)	nPr	CH ₂ CH ₂ OH	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₃	576, 30	576, 2
1-29	(S)	C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₃	562, 29	562, 5
1-30	(R)	C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ OH	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₃	562, 29	562, 5
1-31		CH ₃	H	C ₂₇ H ₃₀ FN ₇ O ₂	504, 24	504, 2
1-32		C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	532, 2
1-33		nPr	CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546, 2
1-34		iPr	CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546, 3
1-35		nPr	H	C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	532, 2
1-36	(S)	C ₂ H ₅	tBu	C ₃₂ H ₄₀ FN ₇ O ₂	574, 32	574, 3
1-37	(R)	C ₂ H ₅	tBu	C ₃₂ H ₄₀ FN ₇ O ₂	574, 32	574, 3
1-38		iPr	H	C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	532, 2
1-39	(R)	iPr	H	C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	532, 2
1-40	(S)	iPr	H	C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	532, 2

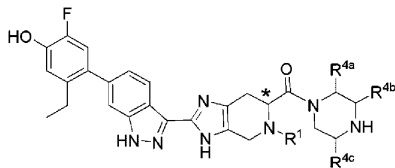
Таблица 2



Пр. №	*	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	Формула	Рассчитано [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺
2-1			(S) CH ₃	(R) CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546
2-2		(R) CH ₃			C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	532
2-3		(S) CH ₃			C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	532
2-4		(S) CH ₃		(R) CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546

2-5			(S) CH ₃		C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	532
2-6			(R) CH ₃		C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	532
2-7		(R) CH ₃		(R) CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546
2-8	(S)	(R) CH ₃			C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	532
2-9	(R)	(R) CH ₃			C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	532
2-10	(S)		(R) CH ₃		C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	531, 7
2-11	(S)		(S) CH ₃		C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	531, 8
2-12	(R)		(S) CH ₃		C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	531, 7
2-13	(R)		(R) CH ₃		C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	531, 7
2-14		(R) CH ₃		(S) CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546
2-15	(S)	(S) CH ₃			C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	532, 3
2-16	(S)	(S) CH ₃		(R) CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546, 3
2-17	(S)	(R) CH ₃		(R) CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546, 6
2-18	(R)	(S) CH ₃			C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	532, 2
2-19	(R)	(S) CH ₃		(R) CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546, 6
2-20	(R)	(R) CH ₃		(R) CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546, 2
2-21		(S) C ₂ H ₅			C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	545, 7
2-22		(R) C ₂ H ₅			C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	545, 8

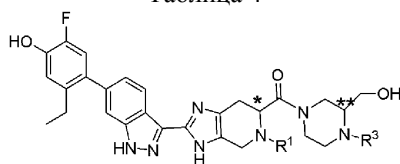
Таблица 3



Пр. №	*	R ¹	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{4c}	Формула	Рассчитано [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺
3-1		H		(S) CH ₃	(R) CH ₃	C ₂₈ H ₃₂ FN ₂ O	518,26	518,2
3-2		CH ₃	(R) CH ₃			C ₂₈ H ₃₂ FN ₂ O	518,26	517,7

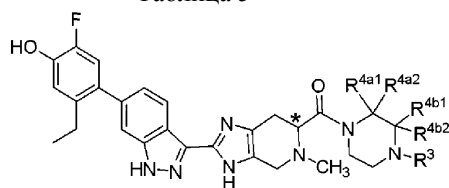
3-3		CH ₃	(R) CH ₃		(R) CH ₃	C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	532, 2
3-4		CH ₃		(S) CH ₃		C ₂₈ H ₃₂ FN ₇ O ₂	518, 26	518, 2
3-5		CH ₃	(S) CH ₃		(R) CH ₃	C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	532, 2
3-6		CH ₃	(S) CH ₃			C ₂₈ H ₃₂ FN ₇ O ₂	518, 26	518, 2
3-7		nPr	(S) CH ₃			C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546
3-8		nPr	(R) CH ₃			C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546
3-9		nPr	(S) CH ₃		(R) CH ₃	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₂	560, 31	560
3-10		nPr	(R) CH ₃		(R) CH ₃	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₂	560, 31	560
3-11		nPr		(S) CH ₃		C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546
3-12		iPr	(S) CH ₃		(R) CH ₃	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₂	560, 31	560, 2
3-13		iPr	(S) CH ₃			C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546, 2
3-14		iPr		(S) CH ₃		C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546, 3
3-15		iPr	(R) CH ₃			C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546, 2
3-16		iPr	(R) CH ₃		(R) CH ₃	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₂	560, 31	560, 3
3-17	(S)	CH ₃	(R) CH ₃			C ₂₈ H ₃₂ FN ₇ O ₂	518, 26	518, 4
3-18	(R)	CH ₃	(R) CH ₃			C ₂₈ H ₃₂ FN ₇ O ₂	518, 26	518, 3
3-19	(R)	CH ₃	(S) C ₂ H ₅			C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	532, 3
3-20	(R)	CH ₃	(R) C ₂ H ₅			C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	532, 2
3-21	(S)	nPr	(R) CH ₃		(R) CH ₃	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₂	560, 31	560, 3
3-22	(S)	CH ₃	(R) C ₂ H ₅			C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	532, 3
3-23	(S)	nPr		(S) CH ₃		C ₂₈ H ₃₂ FN ₇ O ₂	518, 26	517, 7
3-24	(R)	nPr	(R) CH ₃		(R) CH ₃	C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	532, 2
3-25	(R)	nPr		(S) CH ₃		C ₂₈ H ₃₂ FN ₇ O ₂	518, 26	518, 2
3-26	(S)	CH ₃	(S) C ₂ H ₅			C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	532, 2

Таблица 4



Пр. №	*	**	R ¹	R ³	Формула	Рассчитан о [M+H] ⁺	Найден о [M+H] ⁺
4-1		(R)	CH ₃	CH ₃	C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₃	548, 27	548, 7
4-2		(S)	CH ₃	CH ₃	C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₃	548, 27	548, 7
4-3	(R)	(S)	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₃	562, 29	562, 2
4-4	(R)	(R)	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₃	562, 29	562, 2
4-5	(R)	(R)	nPr	CH ₃	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₃	576, 30	576, 3
4-6	(R)	(S)	nPr	CH ₃	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₃	576, 30	576, 2
4-7	(R)	(R)	iPr	CH ₃	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₃	576, 30	576, 2
4-8	(R)	(S)	iPr	CH ₃	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₃	576, 30	576, 2
4-9	(S)	(R)	iPr	CH ₃	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₃	576, 30	576, 2
4-10	(S)	(R)	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₃	562, 29	562
4-11	(S)	(S)	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₃	562, 29	562
4-12	(S)	(R)	nPr	CH ₃	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₃	576, 30	576
4-13	(S)	(S)	iPr	CH ₃	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₃	576, 30	576, 2

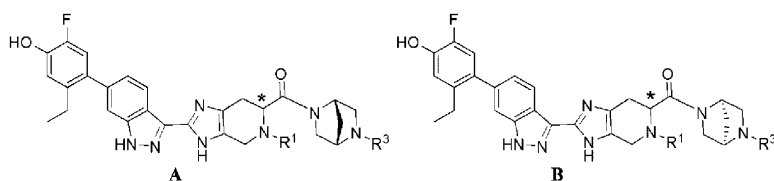
Таблица 5



Пр. №	*	R ^{4a1}	R ^{4a2}	R ^{4b1}	R ^{4b2}	R ³	Формула	Рассчитано [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺
5-1		CH ₃	CH ₃			CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546
5-2	(R)	CH ₃	CH ₃			CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546, 2
5-3	(S)	CH ₃	CH ₃			CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546, 2
5-4					-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	C ₃₁ H ₃₆ FN ₇ O ₂	558, 29	557, 8
5-5		(R) CH ₃				Et	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546, 2
5-6		(R) CH ₃				iPr	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₂	560, 31	560, 2
5-7		(R) CH ₃				cBu	C ₃₂ H ₃₈ FN ₇ O ₂	572, 31	571, 6
5-8		(R) CH ₃				(a)	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₃	562, 29	562
5-9	(R)	(R) CH ₃				(a)	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₃	562, 29	562, 2
5-10	(R)				-(CH ₂) ₃ -	H	C ₃₀ H ₃₄ FN ₇ O ₂	544, 28	544, 3
5-11	(S)				-(CH ₂) ₃ -	H	C ₃₀ H ₃₄ FN ₇ O ₂	544, 28	544, 2

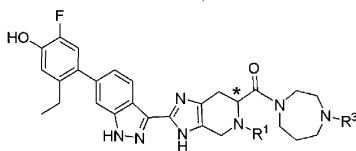
(a) CH₂CH₂OH

Таблица 6



Пр. №	*	R ¹	R ³	Формула	Рассчитано [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺
6-1	A	H	H	C ₂₇ H ₂₈ FN ₇ O ₂	502, 23	502, 2
6-2	A	CH ₃	CH ₃	C ₂₉ H ₃₂ FN ₇ O ₂	530, 26	530
6-3	A	nPr	H	C ₃₀ H ₃₄ FN ₇ O ₂	544, 28	544, 3
6-4	A	nPr	CH ₃	C ₃₁ H ₃₆ FN ₇ O ₂	558, 29	558, 3
6-5	A	iPr	CH ₃	C ₃₁ H ₃₆ FN ₇ O ₂	558, 29	558, 3
6-6	A	iPr	H	C ₃₀ H ₃₄ FN ₇ O ₂	544, 28	544, 2
6-7	A	(R) nPr	CH ₃	C ₃₁ H ₃₆ FN ₇ O ₂	558, 29	558, 2
6-8	B	(S) C ₂ H ₅	CH ₃	C ₃₀ H ₃₄ FN ₇ O ₂	544, 28	544, 3
6-9	A	(S) C ₂ H ₅	CH ₃	C ₃₀ H ₃₄ FN ₇ O ₂	544, 28	544, 2
6-10	B	(S) nPr	CH ₃	C ₃₁ H ₃₆ FN ₇ O ₂	558, 29	558, 2
6-11	B	(R) nPr	CH ₃	C ₃₁ H ₃₆ FN ₇ O ₂	558, 29	558, 2
6-12	A	(R) C ₂ H ₅	CH ₃	C ₃₀ H ₃₄ FN ₇ O ₂	544, 28	544, 3
6-13	B	(R) C ₂ H ₅	CH ₃	C ₃₀ H ₃₄ FN ₇ O ₂	544, 28	544, 3

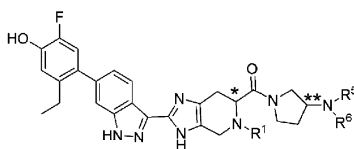
Таблица 7



Пр. №	*	R¹	R²	Формула	Рассчитано [M+H]⁺	Найдено [M+H]⁺
7-1		CH₃	CH₃	C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	532, 2
7-2		CH₃	iPr	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₂	560, 31	560, 1
7-3		CH₃	циклопропил	C ₃₁ H ₃₆ FN ₇ O ₂	558, 29	558, 1
7-4		CH₃	циклопентил	C ₃₃ H ₄₀ FN ₇ O ₂	586, 32	586, 0
7-5		CH₃	циклобутил	C ₃₂ H ₃₈ FN ₇ O ₂	572, 31	572, 1
7-6		CH₃	(a)	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₃	576, 30	576, 0
7-7		iPr	CH₃	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₂	560, 31	560, 3
7-8		iPr	iPr	C ₃₃ H ₄₂ FN ₇ O ₂	588, 34	588, 2
7-9	(R)	iPr	CH₃	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₂	560, 31	560, 2
7-10		CH₃	H	C ₂₈ H ₃₂ FN ₇ O ₂	518, 26	518, 2
7-11		nPr	H	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546, 2
7-12		iPr	H	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546, 2

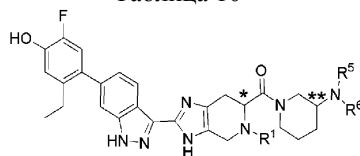
(a) (CH₂)₂OCH₃

Таблица 9



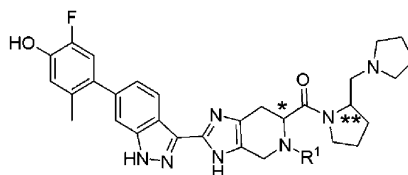
Пр. №	*	**	R¹	R⁵	R⁶	Формула	Рассчитано [M+H]⁺	Найдено [M+H]⁺
9-1		(S)	CH₃	-(CH ₂) ₄ -		C ₃₁ H ₃₆ FN ₇ O ₂	558, 29	558, 2
9-2		(S)	CH₃	-(CH ₂) ₅ -		C ₃₂ H ₃₈ FN ₇ O ₂	572, 31	572, 3
9-3		(S)	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₄ -		C ₃₂ H ₃₈ FN ₇ O ₂	572, 31	572, 2
9-4		(R)	CH₃	-(CH ₂) ₄ -		C ₃₁ H ₃₆ FN ₇ O ₂	558, 29	558, 2
9-5	(S)	(S)	CH₃	-(CH ₂) ₄ -		C ₃₁ H ₃₆ FN ₇ O ₂	558, 29	558, 2
9-6	(R)	(S)	CH₃	-(CH ₂) ₄ -		C ₃₁ H ₃₆ FN ₇ O ₂	558, 29	558, 2
9-7	(S)	(S)	CH₃	-(CH ₂) ₅ -		C ₃₂ H ₃₈ FN ₇ O ₂	572, 31	572, 2
9-8	(R)	(S)	CH₃	-(CH ₂) ₅ -		C ₃₂ H ₃₈ FN ₇ O ₂	572, 31	572, 3
9-9		(S)	nPr	-(CH ₂) ₄ -		C ₃₃ H ₄₀ FN ₇ O ₂	586, 32	585, 8
9-10		(S)	iPr	-(CH ₂) ₄ -		C ₃₃ H ₄₀ FN ₇ O ₂	586, 32	585, 8
9-11		(R)	iPr	-(CH ₂) ₄ -		C ₃₃ H ₄₀ FN ₇ O ₂	586, 32	586, 3
9-12		(R)	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₄ -		C ₃₂ H ₃₈ FN ₇ O ₂	572, 31	572, 2
9-13		(R)	nPr	-(CH ₂) ₄ -		C ₃₃ H ₄₀ FN ₇ O ₂	586, 32	586, 2
9-14		(S)	nPr	CH₃	CH₃	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₂	560, 31	560, 4
9-15		(R)	CH₃	-(CH ₂) ₅ -		C ₃₂ H ₃₈ FN ₇ O ₂	572, 31	571, 7
9-16		(S)	CH₃	CH₃	CH₃	C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	531, 8
9-17	(S)	(S)	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₄ -		C ₃₂ H ₃₈ FN ₇ O ₂	572, 31	572, 3
9-18	(R)	(S)	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₄ -		C ₃₂ H ₃₈ FN ₇ O ₂	572, 31	572, 3
9-19		(R)	iPr	CH₃	CH₃	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₂	560, 31	560, 3
9-20	(S)	(S)	nPr	CH₃	CH₃	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₂	560, 31	560, 2
9-21	(R)	(S)	nPr	CH₃	CH₃	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₂	560, 31	560, 3
9-22		(S)	nPr	-(CH ₂) ₅ -		C ₃₄ H ₄₂ FN ₇ O ₂	600, 34	600, 3
9-23		(S)	C ₂ H ₅	CH₃	CH₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546, 2
9-24		(S)	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₅ -		C ₃₃ H ₄₀ FN ₇ O ₂	586, 32	586, 3
9-25	(S)	(S)	iPr	-(CH ₂) ₄ -		C ₃₃ H ₄₀ FN ₇ O ₂	586, 32	586, 6
9-26	(R)	(S)	iPr	-(CH ₂) ₄ -		C ₃₃ H ₄₀ FN ₇ O ₂	586, 32	586, 3
9-27		(S)	iPr	-(CH ₂) ₅ -		C ₃₄ H ₄₂ FN ₇ O ₂	600, 34	600, 3
9-28	(R)	(S)	iPr	CH₃	CH₃	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₂	560, 31	560, 2
9-29	(S)	(S)	iPr	-(CH ₂) ₅ -		C ₃₄ H ₄₂ FN ₇ O ₂	600, 339	600, 3
9-30	(R)	(S)	iPr	-(CH ₂) ₅ -		C ₃₄ H ₄₂ FN ₇ O ₂	600, 339	600, 3
9-31	(S)	(S)	nPr	-(CH ₂) ₅ -		C ₃₄ H ₄₂ FN ₇ O ₂	600, 339	600, 6
9-32	(R)	(S)	nPr	-(CH ₂) ₅ -		C ₃₄ H ₄₂ FN ₇ O ₂	600, 339	600, 6
9-33	(R)	(S)	C ₂ H ₅	CH₃	CH₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 292	546, 2
9-34	(S)	(S)	C ₂ H ₅	CH₃	CH₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 292	546, 2

Таблица 10



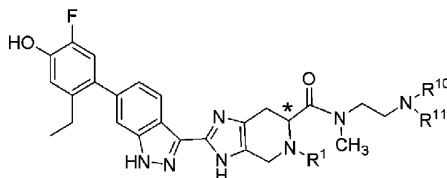
Пр. №	*	**	R ¹	R ⁵	R ⁶	Формула	Рассчитано [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺
10-1	(R)	(S)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546,29	546,3
10-2	(R)	(S)	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₂	560,31	560,3
10-3	(R)	(R)	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₂	560,31	560,3
10-4	(S)	(S)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546,29	546,2
10-5	(S)	(R)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546,29	546,2
10-6	(S)	(S)	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₂	560,31	560,3
10-7	(S)	(R)	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₂	560,31	560,2

Таблица 11



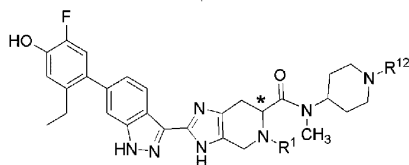
Пр. №	*	**	R ¹	Формула	Рассчитано [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺
11-1		(S)	CH ₃	C ₃₂ H ₃₈ FN ₇ O ₂	572,31	571,8
11-2		(S)	C ₂ H ₅	C ₃₃ H ₄₀ FN ₇ O ₂	586,32	586,8
11-3		(S)	nPr	C ₃₄ H ₄₂ FN ₇ O ₂	600,34	599,7
11-4		(S)	iPr	C ₃₄ H ₄₂ FN ₇ O ₂	600,34	599,8
11-5	(R)	(S)	CH ₃	C ₃₂ H ₃₈ FN ₇ O ₂	572,31	572,8

Таблица 12



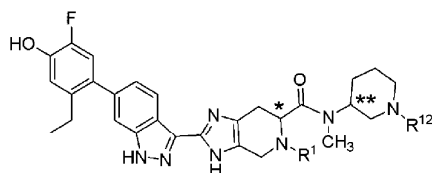
Пр. №	*	R ¹	R ¹⁰	R ¹¹	Формула	Рассчитано [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺
12-1		CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₃₀ H ₃₈ FN ₇ O ₂	548,31	547,8
12-2		CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂₈ H ₃₄ FN ₇ O ₂	520,28	520,3
12-3		CH ₃	-(CH ₂) ₄ -		C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546,29	546,2
12-4		iPr	CH ₃	CH ₃	C ₃₀ H ₃₈ FN ₇ O ₂	548,31	548,2
12-5		iPr	-(CH ₂) ₄ -		C ₃₂ H ₄₀ FN ₇ O ₂	574,32	574,6
12-6		nPr	CH ₃	CH ₃	C ₃₀ H ₃₈ FN ₇ O ₂	548,31	548,3
12-7		nPr	-(CH ₂) ₄ -		C ₃₂ H ₄₀ FN ₇ O ₂	574,32	574,3
12-8		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₃₁ H ₄₀ FN ₇ O ₂	562,32	561,8
12-9		nPr	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₃₂ H ₄₂ FN ₇ O ₂	576,34	575,9
12-10		iPr	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₃₂ H ₄₂ FN ₇ O ₂	576,34	575,8
12-11	(S)	iPr	CH ₃	CH ₃	C ₃₀ H ₃₈ FN ₇ O ₂	548,31	548,4
12-12	(R)	iPr	CH ₃	CH ₃	C ₃₀ H ₃₈ FN ₇ O ₂	548,31	548,2
12-13	(S)	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₃₁ H ₄₀ FN ₇ O ₂	562,32	562,7
12-14	(R)	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₃₁ H ₄₀ FN ₇ O ₂	562,32	562,7
12-15	(S)	iPr	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₃₂ H ₄₂ FN ₇ O ₂	576,34	576,7
12-16	(R)	iPr	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₃₂ H ₄₂ FN ₇ O ₂	576,34	576,6

Таблица 13



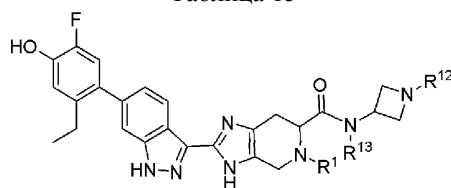
Пр. №	*	R ¹	R ¹²	Формула	Рассчитано [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺
13-1		CH ₃	CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546
13-2		nPr	CH ₃	C ₃₂ H ₄₀ FN ₇ O ₂	574, 32	574, 2
13-3		iPr	CH ₃	C ₃₂ H ₄₀ FN ₇ O ₂	574, 32	574, 3
13-4		C ₂ H ₅	CH ₃	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₂	560, 31	560, 2
13-5	(S)	nPr	CH ₃	C ₃₂ H ₄₀ FN ₇ O ₂	574, 32	574, 6
13-6	(R)	nPr	CH ₃	C ₃₂ H ₄₀ FN ₇ O ₂	574, 32	574, 6
13-7		nPr	C ₂ H ₅	C ₃₃ H ₄₂ FN ₇ O ₂	588, 34	588
13-8		nPr	iPr	C ₃₄ H ₄₄ FN ₇ O ₂	602, 35	602
13-9		cBu	CH ₃	C ₃₃ H ₄₀ FN ₇ O ₂	586, 32	587
13-10		cBu	CH ₂ CH ₂ OH	C ₃₄ H ₄₂ FN ₇ O ₃	616, 33	616
13-11	(S)	nPr	C ₂ H ₅	C ₃₃ H ₄₂ FN ₇ O ₂	588, 34	588, 6
13-12	(R)	nPr	C ₂ H ₅	C ₃₃ H ₄₂ FN ₇ O ₂	588, 34	588, 6
13-13	(S)	nPr	iPr	C ₃₄ H ₄₄ FN ₇ O ₂	602, 35	602, 7
13-14	(R)	nPr	iPr	C ₃₄ H ₄₄ FN ₇ O ₂	602, 35	602, 8

Таблица 14



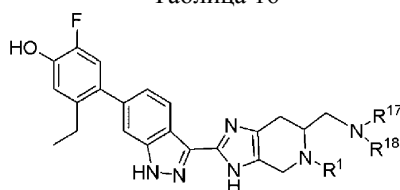
Пр. №	*	**	R ¹	R ¹²	Формула	Рассчитано [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺
14-1		(S)	CH ₃	CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546
14-2		(R)	CH ₃	CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	547
14-3	(S)	(S)	CH ₃	CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	545, 8
14-4	(S)	(R)	CH ₃	CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	545, 7
14-5		(R)	iPr	CH ₃	C ₃₂ H ₄₀ FN ₇ O ₂	574, 32	575
14-6	(R)	(S)	CH ₃	CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	545, 7
14-7	(R)	(R)	CH ₃	CH ₃	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	545, 7
14-8		(S)	iPr	CH ₃	C ₃₂ H ₄₀ FN ₇ O ₂	574, 32	574
14-9		(R)	CH ₃	iPr	C ₃₂ H ₄₀ FN ₇ O ₂	574, 32	574, 3
14-10		(S)	CH ₃	iPr	C ₃₂ H ₄₀ FN ₇ O ₂	574, 32	574, 3
14-11		(R)	nPr	CH ₃	C ₃₂ H ₄₀ FN ₇ O ₂	574, 32	574
14-12		(R)	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₂	560, 31	561
14-13		(S)	nPr	H	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₂	560, 31	560, 3
14-14		(S)	nPr	CH ₃	C ₃₂ H ₄₀ FN ₇ O ₂	574, 32	574
14-15		(S)	nPr	iPr	C ₃₄ H ₄₄ FN ₇ O ₂	602, 35	602
14-16		(S)	CH ₃	H	C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532, 28	532, 2
14-17		(S)	C ₂ H ₅	H	C ₃₀ H ₃₆ FN ₇ O ₂	546, 29	546, 2
14-18		(S)	C ₂ H ₅	iPr	C ₃₃ H ₄₂ FN ₇ O ₂	588, 34	588, 3
14-19		(R)	nPr	iPr	C ₃₄ H ₄₄ FN ₇ O ₂	602, 35	602, 3
14-20		(R)	nPr	H	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₂	560, 31	560, 3
14-21		(R)	iPr	iPr	C ₃₄ H ₄₄ FN ₇ O ₂	602, 35	620, 3
14-22		(R)	iPr	H	C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₂	560, 31	560, 3
14-23	(S)	(R)	iPr	CH ₃	C ₃₂ H ₄₀ FN ₇ O ₂	574, 32	574, 2
14-24	(R)	(R)	iPr	CH ₃	C ₃₂ H ₄₀ FN ₇ O ₂	574, 32	574, 7

Таблица 15



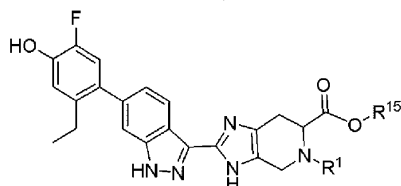
Пр. №	R ¹	R ¹³	R ¹²	Формула	Рассчитано [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺
15-1	CH ₃	H	CH ₃	C ₂₇ H ₃₀ FN ₇ O ₂	504,24	504
15-2	cPr	H	cPr	C ₃₁ H ₃₄ FN ₇ O ₂	556,28	556,3
15-3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂₈ H ₃₂ FN ₇ O ₂	518,26	518
15-4	iPr	H	CH ₃	C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532,28	532,2
15-5	nPr	H	CH ₃	C ₂₉ H ₃₄ FN ₇ O ₂	532,28	532,2
15-6	C ₂ H ₅	H	CH ₃	C ₂₈ H ₃₂ FN ₇ O ₂	518,26	517,8

Таблица 16



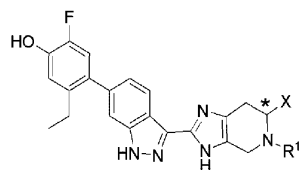
Пр. №	R ¹	R ¹⁷	R ¹⁸	Формула	Рассчитано [M+H] ⁺	Найдено [M+H] ⁺
16-1	H	– (CH ₂) ₅ –		C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O	475,25	475,1
16-2	CH ₃	CH ₃	tBu	C ₂₈ H ₃₅ FN ₆ O	491,29	491,1
16-3	CH ₃	– (CH ₂) ₅ –		C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489,27	489,3
16-4	CH ₃	– (CH ₂) ₂ O (CH ₂) ₂ –		C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491,25	491,1
16-5	CH ₃	– (CH ₂) ₃ –		C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O	461,24	461,2
16-6	CH ₃	CH ₃	циклопропил	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O	475,25	475,1

Таблица 17



Пр. №	R ¹	R ¹⁵	Формула	Рассчитано [M+H] ⁺	Найде но [M+H] ⁺
17-1	H	CH ₃	C ₂₃ H ₂₂ FN ₅ O ₃	436,17	436,0
17-2	H	циклопропил	C ₂₅ H ₂₄ FN ₅ O ₃	462,19	462
17-3	H	(CH ₂) ₂ N (CH ₃) ₂	C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O ₃	493,23	493
17-4	H	CH ₂ CH ₂ OH	C ₂₄ H ₂₄ FN ₅ O ₄	466,18	466,1
17-5	H		C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O ₃	519,24	519,2
17-6	H		C ₂₇ H ₂₈ FN ₅ O ₄	506,21	506,1
17-7	H		C ₂₆ H ₂₇ FN ₆ O ₃	491,21	491
17-8	H		C ₂₈ H ₃₀ FN ₅ O ₃	504,23	505
17-9	H		C ₂₆ H ₂₆ FN ₅ O ₄	492,20	493
17-10	CH ₃		C ₂₉ H ₃₂ F ₂ N ₆ O ₃	551,25	553
17-11	CH ₃		C ₂₇ H ₂₇ F ₂ N ₅ O ₄	524,20	524,5
17-12	CH ₃		C ₂₇ H ₂₈ F ₂ N ₆ O ₃	523,22	523

Таблица 18



Пр. №	*	R ¹	X	Формула	Рассчитано [M+H] ⁺	Найде но [M+H] ⁺
18-1		CH ₃	CH ₂ OH	C ₂₃ H ₂₄ FN ₅ O ₂	422, 19	422, 1
18-2			CH ₂ OH	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂	505, 27	505, 2
18-3		(CH ₂) ₂ NHCH ₃	CH ₂ OH	C ₂₅ H ₂₉ FN ₆ O ₂	465, 23	465, 2
18-4	(R)		CH ₂ OH	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂	505, 27	505
18-5	(S)		CH ₂ OH	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂	505, 27	505
18-6	(R)	(CH ₂) ₂ NHCH ₃	CH ₂ OH	C ₂₅ H ₂₉ FN ₆ O ₂	465, 23	465
18-1	(S)	(CH ₂) ₂ NHCH ₃	CH ₂ OH	C ₂₅ H ₂₉ FN ₆ O ₂	465, 23	465

Таблица 19

Пр. №	R ¹	Формула	Рассчитано [M+H] ⁺	Найде но [M+H] ⁺
19-1		C ₃₁ H ₃₈ FN ₇ O ₂	560, 31	560
19-2		C ₃₂ H ₃₈ FN ₇ O ₃	588, 30	588
19-3		C ₃₂ H ₃₈ FN ₇ O ₂	572, 31	572, 1
19-4		C ₂₆ H ₂₇ FN ₆ O ₂	475, 22	475
19-5		C ₂₇ H ₂₉ FN ₆ O ₂	489, 23	489
19-6		C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O ₂	503, 25	503
19-7		C ₂₇ H ₂₉ FN ₆ O ₂	489, 23	490
19-8		C ₂₆ H ₂₇ FN ₆ O ₃	491, 21	492
19-9		C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489, 27	489, 2
19-10		C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489, 27	489, 2

Биологические анализы

Соединения по настоящему изобретению были охарактеризованы в одном или нескольких следующих биологических анализах.

Анализ 1. Биохимические анализы JAK киназы.

Панель из четырех LanthaScreen биохимических анализов JAK (JAK1, 2, 3 и Tyk2) осуществляли в обычном буфере для киназной реакции (50 mM HEPES, pH 7,5, 0,01% Brij-35, 10 mM MgCl₂ и 1 mM EGTA). Рекombинантные GST-меченные JAK ферменты и GFP-меченный STAT1 пептидный субстрат получали от Life Technologies.

Серийно разведенные соединения предварительно инкубировали с каждым из четырех JAK ферментов и субстратом в белых 384-луночных микропланшетах (Corning) при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Затем добавляли АТФ для инициирования киназных реакций в общем объеме 10 мкл с 1% DMSO. Конечные концентрации фермента для JAK1, 2, 3 и Tyk2 составляли 4,2 нМ, 0,1 нМ, 1 нМ и 0,25 нМ, соответственно; соответствующие используемые K_m АТФ концентрации составляли 25 мкМ, 3 мкМ, 1,6 мкМ и 10 мкМ; в то время как концентрация субстрата составляла 200 нМ для всех четырех анализов. Киназным реакциям давали осуществиться в течение 1 часа при температуре окружающей среды перед добавлением 10 мкл препарата EDTA (конечная концентрация 10 mM) и Tb-анти-pSTAT1 (pTyr701) антитела (Life Technologies, конечная концентрация 2 нМ) в буфере для разведения TR-FRET (Life Technologies). Планшеты оставляли для инкубации при температуре окружающей среды в течение 1 ч перед считыванием на планшет-ридере Envision (Perkin Elmer). Соотношение сигналов эмиссии (520 нм/495 нм) регистрировали и использовали для расчета процента ингибирования на основе DMSO и фонового контролей.

Для анализа доза-ответ строили график процент ингибирования против концентраций соединения, и IC₅₀ значения определяли на основе робастной модели подгонки с 4 параметрами с использованием программы Prism (GraphPad Software). Результаты выражали как pIC₅₀ (отрицательный логарифм IC₅₀) и затем преобразовывали в pK_i (отрицательный логарифм константы диссоциации K_i) с использованием уравнения Ченга-Прусоффа.

Испытываемые соединения, имеющие более низкое значение K_i или более высокое значение pK_i в каждом из четырех анализов JAK, демонстрируют большее ингибирование активности JAK.

Анализ 2. Клеточный анализ активности в отношении JAK1.

Клеточный AlphaScreen анализ активности в отношении JAK1 осуществляли путем измерения интерлейкин-13-индуцированного (IL-13, R&D Systems) фосфорилирования STAT6 в эпителиальных клетках легкого человека BEAS-2B (ATCC). Анти-STAT6 антитело (Cell Signaling Technologies) конъюгировали с акцепторными шариками AlphaScreen (Perkin Elmer), тогда как анти-pSTAT6 антитело (pTyr641) (Cell Signaling Technologies) биотинилировали с использованием EZ-Link Sulfo-NHS-Biotin (Thermo Scientific).

Клетки BEAS-2B выращивали при 37°C в увлажненном инкубаторе с 5% CO₂ 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). В день 1 анализа клетки высевали при плотности 7500 клеток/луночка в 384-луночные планшеты с покрытием из поли-D-лизина (Corning) с 25 мкл среды и оставляли на ночь в инкубаторе. В день 2 анализа среду удаляли и заменяли буфером для анализа 12 мкл (сбалансированный солевой раствор Хэнка/HBSS, 25 mM HEPES и 1 мг/мл бычьего сывороточного альбумина/BSA), содержащим доза-ответы испытываемых соединений. Соединения серийно разводили в DMSO, а затем еще 1000-кратно разводили в среде, чтобы довести конечную концентрацию DMSO до 0,1%. Клетки инкубировали с испытываемыми соединениями при 37°C в течение 1 ч, а 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 дополненный Complete Ultra mini ингибиторами протеаз и PhosSTOP от Roche Diagnostics). Планшеты встряхивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин перед добавлением реагентов для детекции. Сначала добавляли смесь биотин-анти-pSTAT6 и анти-STAT6 конъюгированных акцепторных шариков и инкубировали при температуре окружающей среды в течение 2 ч, с последующим добавлением конъюгированных со стрептавидином донорных шариков (Perkin Elmer). После минимум 2 ч инкубации аналитические планшеты считывали на планшет-ридере Envision. Сигналы люминесценции AlphaScreen регистрировали и использовали для расчета процента ингибирования на основе DMSO и фонового контролей.

Для анализа доза-ответ строили график процент ингибирования vs концентрации соединения, и IC₅₀ значения определяли на основе робастной модели подгонки с 4 параметрами с использованием программы Prism. Результаты также могут быть выражены в виде отрицательного логарифма IC₅₀ значения, pIC₅₀.

Испытываемые соединения, имеющие более низкое значение IC₅₀ или более высокое значение pIC₅₀ в этом анализе, показывают большее ингибирование IL-13-индуцированного фосфорилирования STAT6.

Результаты анализа in vitro

Выбранные соединения по изобретению были испытаны в четырех ферментных анализах JAK: JAK1, JAK2, JAK3 и Tyk2, а также в BEAS-2B клеточном анализе активности, описанном выше. Как показано в табл. 19 ниже, было отмечено, что активность в отношении фермента JAK1 была прогностической как для активности в отношении всех JAK ферментов, так и для активности в клеточном BEAS-2B анализе. Поэтому все полученные соединения испытывали в ферментном анализе JAK1 и в BEAS-2B клеточном анализе, а также подавляющее большинство испытывали в JAK3 ферментном анализе. Все соединения показали JAK1 K_i значения в диапазоне от 0,04 нМ до 0,6 нМ (pK_i между 9,2 и 10,4). Соединения, испытанные в JAK3 ферментном анализе, показали K_i значения в диапазоне от 0,08 нМ до 0,5 нМ (pK_i между 9,3 и 10,1). Испытанные соединения показали IC_{50} значения в BEAS-2B анализе между 3 нМ и 100 нМ (pIC_{50} между 7 и 8,5).

Таблица 20

Номер примера	JAK1 K_i (нМ)	JAK2 K_i (нМ)	JAK3 K_i (нМ)	Tyk2 K_i (нМ)	BEAS-2B IC_{50} (нМ)
1	0,05	0,02	0,08	0,25	5,0
3	0,06	0,02	0,10	0,40	5,9
5	0,08		0,20		6,5
6	0,10		0,25		4,2
7	0,06		0,16		5,4
1-2	0,05	0,03	0,16	0,08	7,8
1-12	0,06	0,06	0,25	0,25	5,9
1-37	0,10	0,04	0,50	1,26	5,9
2-15	0,06		0,16		4,0
9-21	0,06	0,03	0,25	1,00	4,0
12-14	0,06		0,2		3,3

Анализ 3. Фармакокинетика в плазме и легких у мышей.

Уровни испытываемых соединений в плазме и легких и их соотношения определяли следующим образом. В анализе использовали мышей BALB/c от Charles River Laboratories. Испытываемые соединения индивидуально формулировали в 20% пропиленгликоле в pH 4 цитратном буфере при концентрации 0,2 мг/мл, и 50 мкл дозирующего раствора вводили в трахею мыши путем оральной аспирации. В различные моменты времени (обычно 0,167, 2, 6, 24 ч) после введения дозы у мышей брали пробы крови путем сердечной пункции и вырезали интактные легкие. Образцы крови центрифугировали (центрифуга Eppendorf, 5804R) в течение 4 мин при приблизительно 12000 об/мин при 4°C для сбора плазмы. Легкие промокали насухо, взвешивали и гомогенизировали при разведении 1:3 в стерильной воде. Уровни испытываемого соединения в плазме и легких определяли методом ЖХ-МС в сравнении с аналитическими стандартами, построенными в виде стандартной кривой в тестовой матрице. Отношение легкого к плазме определяли как отношение AUC в легком в мкг.час/г к AUC в плазме в мкг.час/мл, где AUC обычно определяют как площадь под кривой зависимости концентрации испытываемого соединения от времени. Соединения по изобретению демонстрировали экспозицию в легких на один-два порядка больше, чем экспозиция в плазме у мышей. Все соединения, представленные в этом анализе, имели период полувыведения от около 4,5 до около 14 ч.

Анализ 4. Мышиная (мышь) модель IL-13-индуцированной индукции pSTAT6 в ткани легкого.

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, активируя членов семейства Janus киназ (JAK), которые затем фосфорилируют STAT6, и затем активирует дальнейшие пути транскрипции. В описанной модели дозу IL-13 доставляли локально в легкие мышей, чтобы вызвать фосфорилирование STAT6 (pSTAT6), которое затем измеряли в качестве конечной точки.

В анализе использовали взрослых мышей balb/c от Harlan. В день исследования животных слегка анестезировали изофлураном и вводили либо носитель, либо испытываемое соединение (1 мг/мл, общий объем 50 мкл за несколько вдохов) посредством оральной аспирации. Животных помещали в боковое лежачее положение после введения дозы и проверяли на полное восстановление после анестезии перед возвращением в их клетку. Через четыре часа животных снова ненадолго анестезировали и вводили либо носитель, либо IL-13 (общая доставленная доза 0,03 мкг, общий объем 50 мкл) посредством оральной аспирации, а затем проверяли на восстановление от анестезии и возвращали в их клетки. Через один час после введения носителя или IL-13 легкие собирали для определения pSTAT6 с использованием анти-pSTAT6 ELISA (кроличье mAb иммобилизованное/покрывающее антитело; мышиное mAb детекторное/репортерное антитело: анти-pSTAT6-pY641; вторичное антитело: анти-мышинное IgG-HRP) и анализировали на общую концентрацию лекарственного средства, как описано выше в Анализе 3.

В анализе испытывали выбранные соединения по настоящему изобретению. Об активности в модели свидетельствует снижение уровня pSTAT6, присутствующего в легких обработанных животных через

5 часов, по сравнению с обработанными носителем IL-13-индуцированными контрольными животными. Разница между контрольными животными, которые были обработаны носителем и IL-13-индуцированы, и контрольными животными, которые были обработаны носителем и индуцированы носителем, определяла ингибирующий эффект 0 и 100%, соответственно, в любом данном эксперименте. Иллюстративные соединения по изобретению были испытаны в анализе и показали ингибирование фосфорилирования STAT6 через 4 часа после IL-13 индукции, как документально подтверждено ниже. Соединение 9-22 было отмечено как исключение в условиях анализа.

Подтверждая актуальность пути JAK-STAT при воспалении дыхательных путей, соединения, которые продемонстрировали связывание с мишенью *in vivo* в мышинной модели IL13-индуцированного pSTAT6, впоследствии были испытаны и доказали свою эффективность в мышинной модели аллерген-индуцированного эозинофильного воспаления.

Результаты анализа *in vivo*

Выбранные соединения по изобретению были охарактеризованы как в фармакокинетическом анализе (Анализ 3), так и в фармакодинамическом анализе (Анализ 4). Хорошая корреляция наблюдалась между концентрацией испытываемого соединения в легких, определенной в фармакокинетическом анализе и в фармакодинамическом анализе в аналогичные моменты времени после введения дозы. Наблюдаемая значительная концентрация соединения в легких мыши в фармакодинамическом анализе подтвердила, что наблюдаемое ингибирование IL-13-индуцированной индукции pSTAT6 было результатом активности испытываемого соединения.

В следующей таблице, представляющей отношение экспозиции в легких к экспозиции в плазме (Анализ 3), А означает отношение 100-200, В означает отношение от 50 до 100, а С означает отношение от 20 до 50. При представлении процента ингибирования IL-13-индуцированной индукции pSTAT6 (Анализ 4) А означает ингибирование от 60% до 80%, В означает ингибирование от 40 до 60%, а С означает ингибирование от 25 до 40%.

Таблица 21

Номер примера	Отношение легкое: плазма Анализ 3	Ингибирование pSTAT6 Анализ 4
1	А	А
3	В	В
5	В	В
6	В	В
7	В	В
1-18	В	А
1-28	С	В
1-29	С	А
1-37		С
2-2	С	В
2-3		А
2-8	С	С
2-9	С	С
2-15	С	В
3-2	В	А
3-5		А
3-24		С
5-8	С	А
9-3	А	В
9-21		В
12-8		А
12-14	В	В
13-2	А	А
13-5	А	С
13-6	В	В

Анализ 5. Мышиная модель *Alternaria alternata*-индуцированного эозинофильного воспаления легких.

Эозинофилия дыхательных путей является отличительным признаком астмы человека. *Alternaria alternata* является грибковым аэроаллергеном, который может усугублять астму у людей и вызывать эозинофильное воспаление в легких мышей (Navaux et al. Clin Exp Immunol. 2005 Feb;139(2):179-88). На мышах было продемонстрировано, что альтернария опосредованно активизирует присутствующие в ткани легких врожденные лимфоидные клетки типа 2, которые отвечают 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 Feb 1;188 (3):1503-13).

В исследовании использовали самцов мышей C57 в возрасте от семи до девяти недель от Taconic. В день исследования животных слегка анестезировали изофлураном и вводили либо носитель, либо испытываемое соединение (0,03-1 мг/мл, общий объем 50 мкл за нескольких вдохов) посредством орофарингеальной аспирации. Животных помещали в боковое лежачее положение после введения дозы и проверяли на полное восстановление от анестезии перед их возвращением в клетку. Через четыре часа животных снова ненадолго анестезировали и индуцировали либо носителем, либо экстрактом альтернативы (общее количество доставленного экстракта 200 мкг, общий объем 50 мкл) посредством орофарингеальной аспирации, а затем проверяли на полное восстановление от анестезии и возвращали в их клетки. Через сорок восемь часов после введения альтернативы собирали жидкость бронхоальвеолярного лаважа (BALF) и подсчитывали эозинофилы в BALF с использованием гематологической системы Advia 120 (Siemens).

Выбранные соединения по настоящему изобретению, демонстрирующие *in vivo* активность в фармакодинамическом анализе IL-13-pSTAT6, испытывали в этом анализе с альтернативой. Активность в модели подтверждается снижением уровня эозинофилов, присутствующих в BALF обработанных животных через сорок восемь часов, по сравнению с обработанными носителем, зараженными альтернативой контрольными животными. Данные выражены как процент ингибирования ответа обработанных носителем альтернатива-индуцированных эозинофилов в BALF. Для расчета процента ингибирования количество эозинофилов в BALF для каждого состояния преобразуют в процент от среднего числа обработанных носителем альтернатива-индуцированных эозинофилов в BALF и вычитают из ста процентов. Иллюстративные соединения по настоящему изобретению были испытаны в этом анализе и показали ингибирование количества эозинофилов в BALF через сорок восемь часов после заражения альтернативой, как показано ниже.

Результаты анализа *in vivo*

Все испытанные соединения продемонстрировали диапазон ингибирования (73-93%) альтернатива-индуцированных эозинофилов в BALF. Следующая таблица отражает максимальный статистически значимый процент ингибирования уровня индукции обработанных носителем и альтернатива-индуцированных эозинофилов.

Таблица 22

Номер примера	Процент ингибирования альтернатива-индуцированных эозинофилов в BALF
1	90
3	93
6	73
7	91

Анализ 6. Анализ IL-5-опосредованной выживаемости эозинофилов.

Эффект испытываемого соединения на опосредованную IL-5 выживаемость эозинофилов измеряли в эозинофилах человека, выделенных из цельной крови человека (AllCells). Поскольку IL-5 передает сигналы через JAK, этот анализ обеспечивает измерение клеточной активности JAK.

Эозинофилы человека выделяли из свежей цельной крови человека (AllCells) у здоровых доноров. Кровь смешивали с 4,5% декстраном (Sigma-Aldrich) в 0,9% растворе хлорида натрия (Sigma-Aldrich). Эритроциты оставляли для осаждения на 35 минут. Верхний слой, богатый лейкоцитами, удаляли и наслаивали на фиколл-пак (GE Healthcare) и центрифугировали при 600g в течение 30 мин. Слои плазмы и мононуклеарных клеток удаляли до того, как слой гранулоцитов лизировали водой для удаления любых загрязняющих эритроцитов. Эозинофилы дополнительно очищали с использованием набора для выделения эозинофилов человека (Miltenyi Biotec). Фракцию очищенных эозинофилов инкубировали с анти-CD16 FITC (Miltenyi Biotec) в течение 10 мин при 4°C в темноте. Чистоту анализировали с использованием проточного цитометра LSRII (BD Biosciences).

Клетки культивировали в 37°C, 5% CO₂ увлажненном инкубаторе в RPMI 1640 (Life Technologies), дополненной 10% термоинактивированной фетальной бычьей сывороткой (FBS, Life Technologies), 2mM Glutamax (Life Technologies), 25mM HEPES (Life Technologies) и 1X пенициллина/стрептомицина (Life Technologies). Клетки высевали при 10000 клеток/лунка в среду (50 мкл). Планшет центрифугировали при 300 g в течение 5 мин и супернатанты удаляли. Соединения серийно разводили в DMSO и затем еще 500-кратно разводили до 2х конечной анализируемой концентрации в среде. Испытываемые соединения (50 мкл/лунка) добавляли к клеткам и инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 1 ч, с последующим добавлением IL-5 (R&D Systems; конечные концентрации 1 нг/мл и 10 пг/мл) в предварительно нагретой среде для анализа (50 мкл) в течение 72 ч.

После стимуляции цитокинами клетки центрифугировали при 300 g в течение 5 мин и дважды промывали холодным DPBS (Life Technologies). Для оценки жизнеспособности и апоптоза клетки инкубировали с пропидий йодидом (Thermo Fisher Scientific) и APC Annexin V (BD Biosciences) и анализировали с использованием проточного цитометра LSRII (BD Biosciences). Значения IC₅₀ определяли из анализа кривых жизнеспособности на графиках процент жизнеспособных клеток vs концентрации соединения. Данные выражены в виде значений pIC₅₀ (отрицательный десятичный логарифм IC₅₀). Соединение примера 1 показало значение pIC₅₀ 7,3±0,4 в присутствии 10 пг/мл IL-5 и значение pIC₅₀ 5,7±0,1 в присутст-

вии 1 нг/мл IL-5.

Анализ 7. Клеточный анализ эффективности в отношении JAK: ингибирование IL-2/анти-CD3-стимулированного IFN γ в человеческих PBMC.

Эффективность ингибирования испытываемым соединением интерлейкин-2(IL-2)/анти-CD3-стимулированного интерферона гамма (IFN γ) измеряли в мононуклеарных клетках периферической крови человека (PBMC), выделенных из цельной крови человека (Stanford Blood Center). Поскольку IL-2 передает сигналы через JAK, этот анализ обеспечивает показатель эффективности в клетках в отношении JAK.

(1) Мононуклеарные клетки периферической крови человека.

(PBMC) выделяли из цельной крови человека здоровых доноров с использованием градиента фикола. Клетки культивировали в 37°C, 5% CO $_2$ увлажненном инкубаторе в RPMI (Life Technologies), дополненной 10% термоинактивированной фетальной бычьей сывороткой (FBS, Life Technologies), 2 mM Glutamax (Life Technologies), 25 mM HEPES (Life Technologies) и 1X пенициллина/стрептомицина (Life Technologies). Клетки высевали при 200000 клеток/лунка в среду (50 мкл) и культивировали в течение 1 ч. Соединения серийно разводили в DMSO и затем еще 500-кратно разводили (до конечной анализируемой концентрации 2х) в среде. Испытываемые соединения (100 мкл/лунка) добавляли к клеткам и инкубировали при 37°C, 5% CO $_2$ в течение 1 ч с последующим добавлением IL-2 (R&D Systems; конечная концентрация 100 нг/мл) и анти-CD3 (BD Biosciences; конечная концентрация 1 мкг/мл) в предварительно нагретой среде для анализа (50 мкл) в течение 24 ч.

(2) После стимуляции цитокином клетки центрифугировали при 500g в течение 5 мин и супернатанты удаляли и замораживали при -80°C. Для определения ингибирующей активности испытываемого соединения в ответ на IL-2/анти-CD3 концентрации IFN γ в супернатанте измеряли методом ELISA (R&D Systems). Значения IC $_{50}$ определяли из анализа кривых ингибирования концентрации IFN γ vs концентрации соединения. Данные выражены в виде значений pIC $_{50}$ (отрицательный десятичный логарифм IC $_{50}$). В этом анализе соединение примера 1 показало значение pIC $_{50}$ около 6,9. В этом анализе соединение примера 3 показало значение pIC $_{50}$ около 7,2. В этом анализе соединение примера 1-37 показало значение pIC $_{50}$ около 7,2.

Анализ 8. Клеточный анализ эффективности в отношении JAK: ингибирование IL-2-стимулированного pSTAT5 в CD4+ Т-клетках.

Эффективность ингибирования испытываемым соединением интерлейкин-2(IL-2)/анти-CD3-стимулированного фосфорилирования STAT5 измеряли в CD4-положительных (CD4+) Т-клетках в мононуклеарных клетках периферической крови человека (PBMC), выделенных из цельной крови человека (Stanford Blood Center), с использованием проточной цитометрии. Поскольку IL-2 передает сигналы через JAK, этот анализ обеспечивает показатель эффективности в клетках в отношении JAK.

CD4+ Т-клетки идентифицировали, используя конъюгированное с фикоэритробином (PE) анти-CD4 антитело (клон RPA-T4, BD Biosciences), при этом конъюгированное с Alexa Fluor 647 анти-pSTAT5 антитело (pY694, клон 47, BD Biosciences) использовали для детекции фосфорилирования STAT5.

(1) Следовали протоколу анализа 7, параграф (1), за исключением того, что цитокиновую стимуляцию с анти-CD3 осуществляли в течение 30 мин вместо 24 ч.

(2) После стимуляции цитокинами, клетки фиксировали предварительно нагретым фиксирующим раствором (200 мкл; BD Biosciences) в течение 10 мин при 37°C, 5% CO $_2$, дважды промывали буфером DPBS (1 мл, Life Technologies) и ресуспендировали в охлажденном льдом Perm Буфере III (1000 мкл, BD Biosciences) в течение 30 мин при 4°C. Клетки дважды промывали при помощи 2% FBS в DPBS (FACS буфер) и затем ресуспендировали в FACS буфере (100 мкл), содержащем анти-CD4 PE (разведение 1:50) и анти-CD3 анти-CD3Alexa Fluor 647 (разведение 1:5), в течение 60 мин при комнатной температуре в темноте. После инкубации клетки промывали дважды в FACS буфере перед анализом с использованием проточного цитометра LSR II (BD Biosciences). Для определения ингибирующей активности испытываемых соединений в ответ на IL-2/анти-CD3, среднюю интенсивность флуоресценции (MFI) pSTAT5 измеряли в CD4+ Т-клетках. Значения IC $_{50}$ определяли из анализа кривых ингибирования MFI vs концентрации соединения. Данные выражены в виде значений pIC $_{50}$ (отрицательный десятичный логарифм IC $_{50}$). В этом анализе соединение Примера 1 показало значение pIC $_{50}$ около 7,3. В этом анализе соединение Примера 3 показало значение pIC $_{50}$ около 7,7. В этом анализе соединение Примера 1-37 показало значение pIC $_{50}$ около 8,1.

Анализ 9. Клеточный анализ эффективности в отношении JAK: ингибирование IL-4-стимулированного pSTAT6 в CD3+ Т-клетках.

Эффективность ингибирования испытываемым соединением интерлейкин-4(IL-4)-стимулированного фосфорилирования STAT6 измеряли в CD3-положительных (CD3+) Т-клетках мононуклеарных клеток периферической крови человека (PBMC), выделенных из цельной крови человека (Stanford Blood Center), с использованием проточной цитометрии. Поскольку IL-4 передает сигналы через JAK, этот анализ обеспечивает показатель эффективности в клетках в отношении JAK.

CD3+ Т-клетки идентифицировали, используя конъюгированное с фикоэритробином (PE) анти-

CD3 антитело (Клон UCHT1, BD Biosciences), при этом конъюгированное с Alexa Fluor 647 анти-pSTAT6 антитело (pY641, Клон 18/P, BD Biosciences) использовали для детекции фосфорилирования STAT6.

Мононуклеарные клетки периферической крови человека (PBMC) выделяли из цельной крови человека здоровых доноров, как в Анализах 7 и 8. Клетки высевали при 250000 клеток/лунка в среду (200 мкл) и культивировали в течение 1 часа и затем ресуспендировали в среде для анализа (50 мкл) (RPMI, дополненная 0,1% бычьим сывороточным альбумином (Sigma), 2мМ Glutamax, 25 мМ HEPES и 1X Pen-strep), содержащей различные концентрации испытываемых соединений. Соединения серийно разводили в DMSO и затем еще 500-кратно разводили (до конечной анализируемой концентрации 2х) в среде для анализа. Испытываемые соединения (50 мкл) инкубировали с клетками при 37°C, 5% CO₂ в течение 1 ч, с последующим добавлением IL-4 (50 мкл) (R&D Systems; конечная концентрация 20 нг/мл) в предварительно нагретой среде для анализа в течение 30 мин. После стимуляции цитокинами клетки фиксировали предварительно нагретым фиксирующим раствором (100 мкл) (BD Biosciences) в течение 10 мин при 37°C, 5% CO₂, дважды промывали FACS буфером (1 мл) (2% FBS в DPBS) и ресуспендировали в охлажденном льдом Perm Буфере III (1000 мкл) (BD Biosciences) в течение 30 мин при 4°C. Клетки дважды промывали FACS буфером и затем ресуспендировали в FACS буфере (100 мкл), содержащем анти-CD3 PE (1:50 разведение) и анти-pSTAT6 Alexa Fluor 647 (1:5 разведение) в течение 60 мин при комнатной температуре в темноте. После инкубации клетки дважды промывали в FACS буфере перед анализом с использованием проточного цитометра LSRII (BD Biosciences).

Для определения ингибирующей активности испытываемого соединения в ответ на IL-4, среднюю интенсивность флуоресценции (MFI) pSTAT6 измеряли в CD3+ T-клетках. Значения IC₅₀ определяли из анализа кривых ингибирования MFI vs концентрации соединения. Данные выражены в виде значений pIC₅₀ (отрицательный десятичный логарифм IC₅₀). В этом анализе соединение Примера 1 показало значение pIC₅₀ 7,7. В этом анализе соединение Примера 3 показало значение pIC₅₀ 8. В этом анализе соединение Примера 16-4 показало значение pIC₅₀ 8,1.

Анализ 10. Клеточный анализ эффективности в отношении JAK: ингибирование IL-6-стимулированного pSTAT3 в CD3+ T-клетках.

Использовали протокол, аналогичный протоколу Анализа 9, для определения эффективности ингибирования испытываемым соединением интерлейкин-6(IL-6)-стимулированного фосфорилирования STAT3. Конъюгированное с Alexa Fluor 647 анти-pSTAT3 антитело (pY705, Клон 4/P, BD Biosciences) использовали для детекции фосфорилирования STAT3. В этом анализе соединение Примера 1 показало значение pIC₅₀ 7,2. В этом анализе соединение Примера 3 показало значение pIC₅₀ 7,4.

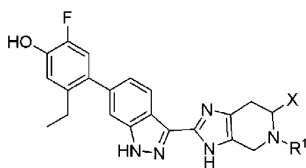
Кристаллическая структура

Сокристаллическую структуру получали из соединения Примера 2 (аналог соединений, раскрытых в настоящей заявке, который был раскрыт в предварительной заявке, согласно которой настоящая заявка испрашивает приоритет), связанного с JAK1 человека с разрешением 2,28 Å. Было обнаружено, что лиганд связывается в сайте связывания АТФ. Идентифицировали семь специфических взаимодействий при образовании водородной связи на основании расстояния 3,5 Å или меньше между донорным и акцепторным атомами. Особо следует отметить, что было идентифицировано взаимодействие при образовании водородной связи между карбонилем экзоциклического амида соединения Примера 2 и боковой цепью Arg879 JAK1. В более ранних модельных исследованиях это взаимодействие было предложено для обеспечения селективности в отношении JAK1 по сравнению с другими тирозинкиназами, поскольку в остальном близкородственные киназы (например, TRKA, VEGFR, ABL1) не обладали аргининовым остатком в эквивалентном положении. Наблюдаемые результаты взаимодействия при образовании водородной связи в кристаллической структуре и улучшенная селективность в отношении киназы по сравнению с соединениями, не содержащими экзоциклический амид, подтверждают эту расчетную гипотезу.

Хотя настоящее изобретение было описано со ссылкой на конкретные аспекты или варианты его осуществления, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что возможны различные изменения или возможна замена эквивалентов без отступления от сути и объема настоящего изобретения. Кроме того, в той степени, в которой это допускается применимыми патентными законами и положениями, все публикации, патенты и патентные заявки, процитированные в настоящей заявке, включены в настоящую заявку посредством ссылки во всей их полноте в той же степени, как если бы каждый документ был индивидуально включен посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

где R¹ выбран из водорода, C₁₋₃-алкила и C₃₋₆-циклоалкила, и X выбран из -C(O)R² и -CH₂R¹⁶, или R¹ выбран из -(CH₂)₂NR²⁰R²¹ и 4-6-членного гетероциклила, содержащего один атом азота, где атом азота необязательно замещен R²², и X выбран из -CH₂OR²³ и -C(O)OR²⁴, где

R² выбран из -NR¹³R¹⁴ и -OR¹⁵,

R¹³ и R¹⁴, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6- или 7-членный моноциклический или бициклический гетероциклил, содержащий один дополнительный атом азота, где дополнительный атом азота замещен R³, а гетероциклил необязательно замещен одним или двумя R⁴, или

R¹³ и R¹⁴, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклил, где гетероциклил необязательно замещен -NR⁵R⁶ и R⁷, или

R¹³ и R¹⁴, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолинил, или

R¹³ представляет собой R⁸, а R¹⁴ представляет собой R⁹,

R³ выбран из водорода, C₃₋₆-циклоалкила и C₁₋₃-алкила, где C₁₋₃-алкил необязательно замещен -ОН или -OC₁₋₃-алкилом,

R⁴ представляет собой C₁₋₃-алкил, где C₁₋₃-алкил необязательно замещен -ОН,

R⁵ и R⁶ независимо представляют собой C₁₋₃-алкил, или R⁵ и R⁶, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклил, необязательно включающий атом кислорода,

R⁷ представляет собой C₁₋₃-алкил, необязательно замещенный 5-или 6-членным гетероциклилом, содержащим один атом азота,

R⁸ представляет собой водород или C₁₋₃-алкил,

R⁹ представляет собой -(CH₂)₂NR¹⁰R¹¹ или 4-6-членный гетероциклил, содержащий один атом азота, где атом азота замещен R¹²,

R¹⁰ и R¹¹ независимо представляют собой C₁₋₃-алкил, или R¹⁰ и R¹¹, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклил,

R¹² представляет собой C₁₋₃-алкил или C₃₋₆-циклоалкил, где C₁₋₃-алкил необязательно замещен -ОН,

R¹⁵ выбран из C₁₋₃-алкила, C₃₋₆-циклоалкила и 5- или 6-членного гетероциклила, включающего один гетероатом, выбранный из азота и кислорода, где C₁₋₃-алкил необязательно замещен -ОН или -N(C₁₋₃-алкил)₂, а 5- или 6-членный гетероциклил необязательно замещен C₁₋₃-алкилом,

R¹⁶ выбран из -NR¹⁷R¹⁸ и -OR¹⁹,

R¹⁷ и R¹⁸ независимо представляют собой C₁₋₄-алкил или C₃₋₅-циклоалкил, или R¹⁷ и R¹⁸, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклил, необязательно включающий атом кислорода, где гетероциклил необязательно замещен C₁₋₃-алкилом,

R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³ и R²⁴ независимо выбраны из водорода и C₁₋₃-алкила,

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ выбран из водорода и C₁₋₃-алкила и X выбран из -C(O)R² и -CH₂R¹⁶.

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

R¹³ и R¹⁴, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6- или 7-членный моноциклический или бициклический гетероциклил, содержащий один дополнительный атом азота, где дополнительный атом азота замещен заместителем R³, а гетероциклил необязательно замещен одним или двумя заместителями R⁴, или

R¹³ и R¹⁴, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклил, где гетероциклил необязательно замещен -NR⁵R⁶ и R⁷, или

R¹³ представляет собой R⁸, а R¹⁴ представляет собой R⁹,

R³ выбран из водорода и C₁₋₃-алкила, где C₁₋₃-алкил необязательно замещен -ОН,

R⁵ и R⁶ независимо представляют собой C₁₋₃-алкил, или R⁵ и R⁶, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклил,

R⁷ представляет собой C₁₋₃-алкил, необязательно замещенный пирролидином,

R⁸ представляет собой C₁₋₃-алкил,

R⁹ представляет собой -(CH₂)₂NR¹⁰R¹¹ или пиперидинил, где пиперидинил замещен по атому азота группой R¹²,

R¹⁰ и R¹¹ независимо представляют собой C₁₋₃-алкил,

R^{12} представляет собой C_{1-3} алкил или C_{3-6} циклоалкил, где C_{1-3} алкил необязательно замещен -ОН,
 R^{15} выбран из C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила и 5- или 6-членного гетероциклила, включающего один гетероатом, выбранный из азота и кислорода, где C_{1-3} алкил необязательно замещен -ОН, а 5- или 6-членный гетероциклил необязательно замещен C_{1-3} алкилом,

R^{16} выбран из $-NR^{17}R^{18}$, и

R^{17} и R^{18} независимо представляют собой C_{1-4} алкил или C_{3-5} циклоалкил, или R^{17} и R^{18} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолинил или 5- или 6-членный гетероциклил, где гетероциклил необязательно замещен C_{1-3} алкилом.

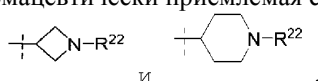
4. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $-C(O)R^2$, где R^2 представляет собой $-NR^{13}R^{14}$.

5. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $-C(O)R^2$, где R^2 представляет собой $-OR^{15}$.

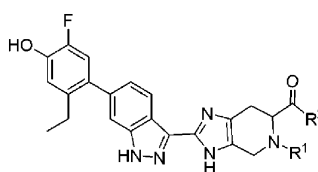
6. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $-CH_2R^{16}$.

7. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из $-(CH_2)_2NR^{20}R^{21}$ и 4-6-членного гетероциклила, содержащего один атом азота, где атом азота необязательно замещен R^{22} , и X выбран из $-CH_2OR^{23}$ и $-C(O)OR^{24}$.

8. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из $-(CH_2)_2NR^{20}R^{21}$,



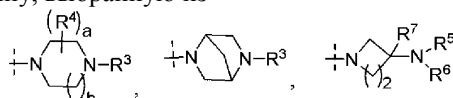
9. Соединение формулы (II)



(II)

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

R^2 представляет собой группу, выбранную из



и $-NR^8R^9$,

где R^3 представляет собой водород или C_{1-3} алкил, где C_{1-3} алкил необязательно замещен -ОН,

a имеет значение 0, 1 или 2,

b имеет значение 1 или 2,

R^4 , когда присутствует, представляет собой C_{1-3} алкил,

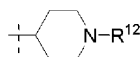
при условии, что когда a имеет значение 0, R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, где C_{1-3} алкил необязательно замещен -ОН,

R^5 и R^6 независимо представляют собой C_{1-3} алкил, или R^5 и R^6 , взятые вместе, образуют $-(CH_2)_{4-5}-$,

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

R^8 представляет собой $-CH_3$,

R^9 представляет собой $-(CH_2)_2NR^{10}R^{11}$ или

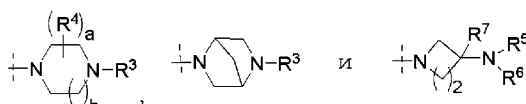


R^{10} и R^{11} независимо представляют собой C_{1-3} алкил, и

R^{12} представляет собой C_{1-3} алкил;

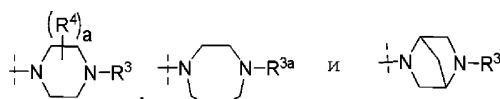
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой группу, выбранную из



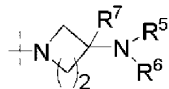
где R^5 и R^6 представляют собой C_{1-3} алкил.

11. Соединение по п.10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой группу, выбранную из



где R^3 представляет собой C_{1-3} алкил или $-(CH_2)_2OH$ и R^{3a} представляет собой C_{1-3} алкил.

12. Соединение по п.10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой



13. Соединение по п.9, где соединение выбрано из

((S)-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-5-пропил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил) ((1S,4S)-5-метил-2,5-дизабицикло-[2.2.1]гептан-2-ил)метанона,

((S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)((S)-5-этил-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)метанона,

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

((S)-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)((R)-4-(2-гидроксиэтил)-2-метил-пиперазин-1-ил)метанона,

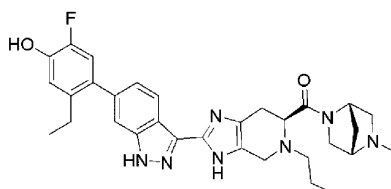
(S)-(2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-5-пропил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил) (4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)метанона

и их фармацевтически приемлемых солей.

14. Соединение по п.9, где соединение представляет собой ((S)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)((S)-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо [5,4-с]пиридин-6-ил)метанон или его фармацевтически приемлемую соль.

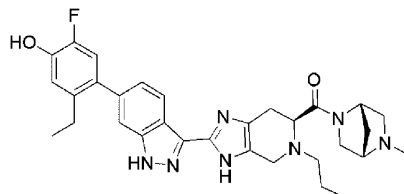
15. Соединение по п.9, где соединение представляет собой (R)-N-(2-(диэтиламино)этил)-5-этил-2-(6-(2-этил-5-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индазол-3-ил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо [5,4-с]пиридин-6-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.

16. Соединение формулы



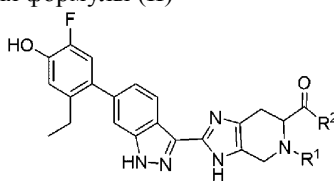
или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение формулы



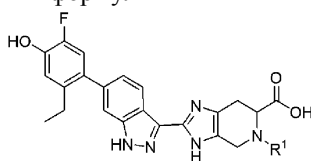
18. Фармацевтическая композиция для лечения воспалительного или фиброзного заболевания дыхательных путей или отторжения трансплантата легкого, содержащая соединение по любому из пп.1-17 и фармацевтически приемлемый носитель.

19. Способ получения соединения формулы (II)



(II)

где R^1 и R^2 имеют значение, определенное в п.9, или его фармацевтически приемлемой соли, который включает взаимодействие соединения формулы 1



1

с соединением формулы 2

H- R^2

2

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

20. Применение соединения по любому из пп.1-17 для лечения воспалительного или фиброзного респираторного заболевания у млекопитающего.

21. Применение по п.20, где воспалительное или фиброзное респираторное заболевание представляет собой астму, хроническую обструктивную болезнь легких, кистозный фиброз, пневмонит, идиопатический легочный фиброз, острое повреждение легких, синдром острой дыхательной недостаточности, бронхит, эмфизему, облитерирующий бронхиолит или саркоидоз.

22. Применение по п.21, где воспалительное или фиброзное респираторное заболевание представляет собой астму.

23. Применение по п.20, где воспалительное или фиброзное респираторное заболевание представляет собой эозинофильное заболевание, гельминтоз, легочную артериальную гипертензию, лимфангиолейомиоматоз, бронхоэктаз, инфильтративное заболевание легких, лекарственный пневмонит, грибковый пневмонит, аллергический бронхолегочный аспергиллез, гиперчувствительный пневмонит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, идиопатическую острую эозинофильную пневмонию, идиопатическую хроническую эозинофильную пневмонию, гиперэозинофильный синдром, синдром Леффлера, облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией, болезнь легких, ассоциированную с реакцией трансплантат-против-хозяина, или индуцированный ингибиторами иммунных контрольных точек пневмонит.

24. Применение соединения по любому из пп.1-17 для лечения отторжения трансплантата легкого у млекопитающего.

25. Применение по п.24, где отторжение трансплантата легкого представляет собой первичную дисфункцию трансплантата, организующуюся пневмонию, острое отторжение, лимфоцитарный бронхоит или хроническую дисфункцию аллотрансплантата легкого.

26. Применение по п.24, где отторжение трансплантата легкого представляет собой острое отторжение трансплантата легкого.

27. Применение по п.24, где отторжение трансплантата легкого представляет собой хроническую дисфункцию аллотрансплантата легкого.

28. Применение по п.24, где отторжение трансплантата легкого представляет собой облитерирующий бронхиолит, рестриктивную хроническую дисфункцию аллотрансплантата легкого или нейтрофильную дисфункцию аллотрансплантата.

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

30. Применение по п.29, где воспалительное или фиброзное респираторное заболевание представляет собой астму, хроническую обструктивную болезнь легких, кистозный фиброз, пневмонит, идиопатический легочный фиброз, острое повреждение легких, синдром острой дыхательной недостаточности, бронхит, эмфизему, облитерирующий бронхиолит или саркоидоз.

31. Применение по п.30, где воспалительное или фиброзное респираторное заболевание представляет собой астму.

32. Применение по п.29, где воспалительное или фиброзное респираторное заболевание представляет собой эозинофильное заболевание, гельминтоз, легочную артериальную гипертензию, лимфангиолейомиоматоз, бронхоэктаз, инфильтративное заболевание легких, лекарственный пневмонит, грибковый пневмонит, аллергический бронхолегочный аспергиллез, гиперчувствительный пневмонит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, идиопатическую острую эозинофильную пневмонию, идиопатическую хроническую эозинофильную пневмонию, гиперэозинофильный синдром, синдром Леффлера, облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией, болезнь легких, ассоциированную с реакцией трансплантат-против-хозяина, или индуцированный ингибиторами иммунных контрольных точек пневмонит.

33. Применение соединения по любому из пп.1-17 для получения лекарственного средства для лечения отторжения трансплантата легкого у млекопитающего.

34. Применение по п.33, где отторжение трансплантата легкого представляет собой первичную дисфункцию трансплантата, организующуюся пневмонию, острое отторжение, лимфоцитарный бронхоит или хроническую дисфункцию аллотрансплантата легкого.

35. Применение по п.33, где отторжение трансплантата легкого представляет собой острое отторжение трансплантата легкого.

36. Применение по п.33, где отторжение трансплантата легкого представляет собой хроническую дисфункцию аллотрансплантата легкого.

37. Применение по п.33, где отторжение трансплантата легкого представляет собой облитерирующий бронхиолит, рестриктивную хроническую дисфункцию аллотрансплантата легкого или нейтрофильную дисфункцию аллотрансплантата.

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

39. Способ по п.38, где воспалительное или фиброзное респираторное заболевание представляет собой астму, хроническую обструктивную болезнь легких, кистозный фиброз, пневмонит, идиопатический легочный фиброз, острое повреждение легких, синдром острой дыхательной недостаточности, бронхит, эмфизему, облитерирующий бронхиолит или саркоидоз.

40. Способ по п.38, где воспалительное или фиброзное респираторное заболевание представляет собой астму.

41. Способ по п.38, где воспалительное или фиброзное респираторное заболевание представляет собой эозинофильное заболевание, гельминтоз, легочную артериальную гипертензию, лимфангиолейомиоматоз, бронхоэктаз, инфильтративное заболевание легких, лекарственный пневмонит, грибковый пневмонит, аллергический бронхолегочный аспергиллез, гиперчувствительный пневмонит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, идиопатическую острую эозинофильную пневмонию, идиопатическую хроническую эозинофильную пневмонию, гиперэозинофильный синдром, синдром Леффлера, облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией, болезнь легких, ассоциированную с реакцией трансплантат-против-хозяина, или индуцированный ингибиторами иммунных контрольных точек пневмонит.

42. Способ лечения отторжения трансплантата легкого у млекопитающего, включающий введение млекопитающему фармацевтической композиции, включающей соединение по любому из пп.1-17 и фармацевтически приемлемый носитель.

43. Способ по п.42, где отторжение трансплантата легкого представляет собой первичную дисфункцию трансплантата, организующуюся пневмонию, острое отторжение, лимфоцитарный бронхиолит или хроническую дисфункцию аллотрансплантата легкого.

44. Способ по п.42, где отторжение трансплантата легкого представляет собой острое отторжение трансплантата легкого.

45. Способ по п.42, где отторжение трансплантата легкого представляет собой хроническую дисфункцию аллотрансплантата легкого.

46. Способ по п.42, где отторжение трансплантата легкого представляет собой облитерирующий бронхиолит, рестриктивную хроническую дисфункцию аллотрансплантата легкого или нейтрофильную дисфункцию аллотрансплантата.

