

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190759** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.06.17

(22) Дата подачи заявки
2019.09.12

(51) Int. Cl. *C07D 401/04* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) ИНДАЗОЛКАРБОКСАМИДЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗ

(31) 62/730,611

(32) 2018.09.13

(33) US

(86) PCT/US2019/050721

(87) WO 2020/056074 2020.03.19

(71) Заявитель:
**БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

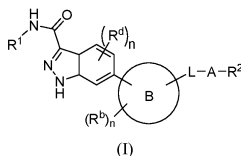
(72) Изобретатель:

Го Цзюньцин, Дзирба Кэролин
Дайан, Харт Эми С., Макор Джон Е.,
Питтс Уильям Дж. (US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В. (RU)

(57) Соединения формулы (I) и их энантиомеры и диастереомеры, стереоизомеры, фармацевтически приемлемые соли



применимы в качестве модуляторов киназы, включая модуляцию RIPK1. Все переменные определены в настоящем изобретении.

202190759

A1

A1

202190759

ИНДАЗОЛКАРБОКСАМИДЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗ

ОПИСАНИЕ

Ссылка на связанные заявки

В соответствии с настоящей заявкой предоставляется приоритет на основании 35 U.S.C. §119(e) по отношению к предварительной заявке на патент США № 62/730611, поданной 13 сентября 2018, которая включена в настоящее изобретение в полном объеме.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые ингибируют взаимодействующие с рецепторами протеинкиназы, и способы их получения и применения. В частности, настоящее изобретение относится к индазолкарбоксамидам в качестве ингибиторов взаимодействующей с рецепторами протеинкиназы 1 (RIPK1).

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Апоптоз и некроз представляют собой два различных механизма клеточной смерти. Апоптоз представляет собой строго регулируемый процесс, включающий семейство каспаз цистеинпротеаз и характеризуется уменьшением размера клетки, конденсацией хроматина и деградацией ДНК. В отличие от этого, некроз ассоциируется с набуханием клетки и органелл и разрывом плазматической мембраны, следствием чего является высвобождение внутриклеточного содержимого и вторичное воспаление (Kroemer et al., (2009) Cell Death Differ 16:3-11). Некроз считался пассивной, нерегулируемой формой клеточной смерти; однако полученные в последнее время факты свидетельствуют о том, что в некоторой степени некроз может быть индуцирован с помощью регулируемых путей передачи сигнала, таких как таковые, опосредованные взаимодействующими с рецепторами протеинкиназами (RIPK), особенно в условиях, когда каспазы ингибируют или не могут быть эффективно активированы (Golstein P & Kroemer G (2007) Trends Biochem. Sci. 32:37-43; Festjens et al. (2006) Biochim. Biophys. Acta 1757:1371-1387). Известно, что стимуляция Fas и рецепторов доменов смерти (DR) семейства TNFR опосредует апоптоз в большинстве типов клеток посредством активации внешнего пути с участием каспаз. Помимо этого, в определенных клетках, характеризующихся недостаточностью каспазы-8,

или обработанных ингибитором всех каспаз Z-VAD, стимуляция рецепторов доменов смерти (DR) вызывает зависимость от взаимодействующей с рецепторами протеинкиназы 1 (RIPK1) запрограммированную некротическую клеточную смерть вместо апоптоза (Holler et al. (2000) *Nat. Immunol.* 1:489-495; Degterev et al. (2008) *Nat. Chem. Biol.* 4:313-321). Этот новый механизм клеточной смерти называется «программируемый некроз» или «некроптоз» (Degterev et al., (2005) *Nat Chem Biol* 1:112-119).

Некроптоз может быть активирован рядом механизмов, в том числе активацией рецепторов TNF, вовлечением Toll-подобных рецепторов, генотоксическим стрессом и вирусной инфекцией. В результате действия различных раздражителей сигнальный путь, который приводит к некроптозу, зависит от киназной активности RIPK1 и RIPK3. (He et al., (2009) *Cell* 137:1100-1111; Cho et al., (2009) *Cell* 137:1112-1123; Zhang et al., (2009) *Science* 325:332-336).

Дисрегуляция сигнального пути некроптоза была связана с воспалительными заболеваниями, такими как некроз макрофагов при развитии атеросклероза, индуцированное вирусами воспаление, синдром системной воспалительной реакции и индуцированное этанолом повреждение печени, нейродегенерация, такая как отслоение сетчатки, ишемия, амиотрофический латеральный склероз (ALS) и болезнь Гоше (Trichonas et al., (2010) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107, 21695-21700; Lin et al., (2013) *Cell Rep.* 3, 200-210; Cho et al., (2009) *Cell*, 137, 1112-1123; Duprez et al., (2011) *Immunity* 35, 908-918; Roychowdhury et al., *Hepatology* 57, 1773-1783; Vandenabeele et al., (2010) *Nature* 10, 700-714; Vandenabeele et al., (2010) *Sci. Signalling* 3, 1-8; Zhang et al., (2010) *Cellular & Mol. Immunology* 7, 243-249; Moriwaki et al., (2013) *Genes Dev.* 27, 1640-1649; Ito et al., (2016) *Science* 353, 603-608; Vitner et al., (2014) *Nature Med.* 20, 204-208).

Эффективный селективный низкомолекулярный ингибитор активности RIPK1 будет блокировать зависимость от RIPK1 провоспалительную передачу сигнала и, тем самым, обеспечивать терапевтическую пользу при воспалительных заболеваниях, характеризующихся повышенной и/или разрегулированной киназной активностью RIPK1.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении предусмотрены новые индазолкарбоксамиды, в том числе их стереоизомеры, таутомеры, изотопы, пролекарства, фармацевтически приемлемые соли, соли или сольваты, которые пригодны в качестве ингибиторов RIPK1.

В настоящем изобретении также предусмотрены способы и промежуточные соединения для получения соединений по настоящему изобретению.

В настоящем изобретении также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, пролекарства, фармацевтически приемлемые соли, соли или сольваты.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в лечении и/или профилактике состояний, ассоциированных с aberrантной активностью RIPK1.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в терапии.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для получения лекарственного препарата для лечения и/или профилактики состояния, ассоциированного с aberrантной активностью RIPK1.

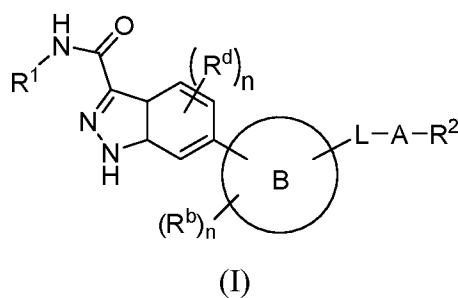
В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение направлено на способ лечения заболеваний, опосредованных по меньшей мере отчасти RIPK1, в том числе воспалительных заболеваний, ишемии, нейродегенерации и болезни Гоше, при этом способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения по настоящему изобретению, описанного выше.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в отдельности, в комбинации с другими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или несколькими, предпочтительно от одного до двух, другими средствами.

Эти и другие характеристики настоящего изобретения будут изложены в расширенной форме по мере продолжения раскрытия.

Подробное описание вариантов осуществления настоящего изобретения

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится, *inter alia*, к соединениям формулы (I) или их стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где



кольцо В представляет собой пиперидинил, пиперазинил или морфолинил;

R¹ представляет собой H, галоген, C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ галогеналкил, C₁₋₃ дейтероалкил, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкокси, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкокси или

C₁₋₃ дейтероалкокси;

R^b представляет собой H, C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкил, C₁₋₃ галогеналкокси, C₁₋₃ дейтероалкил, C₁₋₃ дейтероалкокси, галоген, NH₂ или CN;

R^d независимо представляет собой H, галоген или C₁₋₃ алкил;

L представляет собой C(O)NR^a;

R^a независимо представляет собой H, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ дейтероалкил;

A представляет собой A' или A'-L',

A' представляет собой C₁₋₄ алкил, замещенный 0-1 OH, C₁₋₄ дейтероалкил, замещенный 0-1 OH, C₃₋₆ циклоалкил-C₀₋₃-алкил-, C₀₋₃-алкил-C₃₋₆ циклоалкил-, пирролил-C₁₋₃-алкил-, C₁₋₃-алкилпирролил-, пиразолил-C₁₋₃-алкил- или C₁₋₃-алкилпиразолил-;

L' представляет собой -O-;

R² представляет собой фенил или 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N и O, где любая из фенильных или гетероциклических групп замещена 0-3 R^{2a};

R^{2a} представляет собой галоген, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, гидроксид-C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ дейтероалкил, C₁₋₆ дейтероалкокси, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ галогеналкокси, C₃₋₆ циклоалкил, C₃₋₆ галогенциклоалкил, C₃₋₆ циклоалкокси, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкокси-, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ дейтероалкокси-, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ галогеналкокси-, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₃ алкил-, C₃₋₆ циклоалкокси-C₁₋₃ алкил-, C₁₋₄ алкил-SO₂-, C₃₋₆ циклоалкил-SO₂-, C₆₋₁₀ арил-S-, NR^{2c}R^{2d}CO-, гетероцикл-, гетероцикл-O-, гетероцикл-CH₂-, где каждый гетероцикл независимо представляет собой 4-6-членное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из N и O, и где каждый алкил, циклоалкил или гетероцикл замещен 0-2 R^{2b};

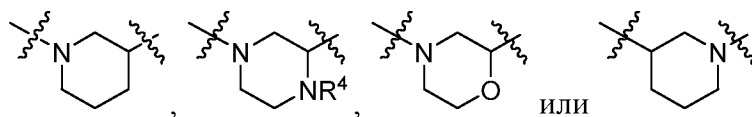
R^{2b} в каждом случае независимо представляет собой C₁₋₃ алкил, галоген, C=O или C₁₋₃ галогеналкил;

R^{2c} и R^{2d} независимо выбраны из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ дейтероалкила, C₃₋₆ циклоалкила или взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, и замещенного 0-4 заместителями, выбранными из дейтерия или галогена; и

n представляет собой 0, 1 или 2.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

кольцо В представляет собой



0-1 R^b ; и

R^4 представляет собой H или C_{1-3} алкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

R^2 представляет собой фенил или пиридилил или пирролил, любой из которых замещен 0-3 R^{2a} .

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

A' представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 OH, или C_{1-4} дейтероалкил, замещенный 0-1 OH.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

R^{2a} представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси или C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкокси-.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

R^b представляет собой H, Cl, F, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси;

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

A представляет собой $-CH_2-$, CD_2- , $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CD_3)-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2CH(OH)-$ или $-CH_2$ -циклопропил-.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

A представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2CH(OH)-$, $-CH_2CH(OH)CH_2O-$, $-CH_2CH_2CH_2O-$, -циклогексил-, -пирролидинил- $-CH_2-$ или $-CH_2$ -циклопропил-.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его

стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где

L представляет собой $C(O)NH$; и

R^2 представляет собой фенил, замещенный 0-3 R^{2a} .

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, где соединение выбрано из примеров.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, применимым при лечении заболеваний, связанных с модуляцией киназы, включая модуляцию взаимодействующей с рецепторами протеинкиназы, такой как RIPK1, содержащим соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемые носители или разбавители.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способам лечения заболеваний, связанных с модуляцией киназы, включая модуляцию взаимодействующей с рецепторами протеинкиназы, такой как RIPK1, которые включают в себя введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям для получения соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения пролиферативных заболеваний, аллергических заболеваний, аутоиммунных заболеваний и воспалительных заболеваний и фиброзных заболеваний, который включает в себя введение хозяину, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения заболевания, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), при этом заболевание представляет собой воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона или язвенный колит, псориаз, системную красную волчанку (SLE), ревматоидный артрит, рассеянный склероз (MS), отторжение трансплантата, неалкогольный стеатогепатит (NASH) или ишемию-реперфузию.

В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения состояния, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически

эффективного количества соединения формулы (I), при этом указанное состояние выбрано из системной красной волчанки (SLE), рассеянного склероза (MS), отторжения трансплантата, острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, метастатической меланомы, саркомы Капоши, множественной миеломы, солидных опухолей, неоваскуляризации глаз и инфантильных гемангиом, В-клеточной лимфомы, системной красной волчанки (SLE), псориатического артрита, множественного васкулита, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ITP), миастении гравис, аллергического ринита, рассеянного склероза (MS), отторжения трансплантата, сахарного диабета I типа, мембранозного нефрита, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного тиреоидита, болезней холодowych и тепловых агглютининов, синдрома Эванса, гемолинического уремического синдрома/тромботической тромбоцитопенической пурпуры (HUS/TTP), саркоидоза, синдрома Шегрена, периферических нейропатий, обыкновенной пузырчатки и астмы, неалкогольного стеатогепатита (NASH) или ишемии-реперфузии.

В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения состояния, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), при этом состояние выбрано из некроза макрофагов при развитии атеросклероза, индуцированного вирусами воспаления, синдрома системной воспалительной реакции и индуцированного этанолом повреждения печени, нейродегенерации, такой как отслоение сетчатки, дегенерации сетчатки, влажной и сухой формы возрастной макулярной дегенерации (AMD), ишемии, амиотрофического латерального склероза (ALS) и болезни Гоше.

В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения состояния, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), при этом состояние выбрано из воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, ревматоидного артрита (RA), сердечной недостаточности и неалкогольного стеатогепатита (NASH).

В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения состояния, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), при этом состояние выбрано из воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита и псориаза.

В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения состояния, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), при этом состояние выбрано из

неалкогольного стеатогепатита (NASH) и ишемии-реперфузии.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения ревматоидного артрита, который предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболеваний, который предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с другими терапевтическими средствами.

Настоящее изобретение также относится к соединениям по настоящему изобретению или их стереоизомерам, таутомерам, изотопам, солям, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам для применения в терапии.

Согласно другому варианту осуществления соединения формулы (I) выбраны из иллюстративных примеров или комбинаций иллюстративных примеров или других вариантов осуществления по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, изотопов, солей, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств для изготовления медикамента для лечения видов рака, аллергического заболевания, аутоиммунного заболевания или воспалительного заболевания.

Настоящее изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах без отклонения от его сущности или основных свойств. Настоящее изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов и/или вариантов осуществления по настоящему изобретению, отмеченных в описании. Является понятным, что любой и все варианты осуществления по настоящему изобретению могут быть взяты в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также является понятным, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления является своим собственным независимым вариантом осуществления. Более того, подразумевается, что любой элемент варианта осуществления объединен с любым и всеми другими элементами из любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

Далее представлены определения терминов, используемых в настоящем описании и приложенной формуле изобретения. Начальное определение, предусмотренное для группы или термина в настоящем описании, относится к такой группе или термину по всему описанию и формуле изобретения отдельно или как часть другой группы, если не отмечено иное.

Если любая переменная (например, R^3) встречается более одного раза в любой составляющей или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если группа показана как замещенная 0-2 R^3 , тогда указанная группа может быть необязательно замещенной до двух R^3 группами и R^3 в каждом случае независимо выбрана из определения R^3 . Также, комбинации заместителей и/или переменных являются допустимыми, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть связан с любым атомом кольца. Если заместитель указан без обозначения атома, через который такой заместитель связан с остатком соединения представленной формулы, тогда такой заместитель может быть связан через любой атом в таком заместителе. Комбинации заместителей и/или переменных являются допустимыми, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

В случаях, если соединения по настоящему изобретению содержат атомы азота (например, амины), они могут быть превращены в N-оксиды при помощи обработки окислителем (например, мСРВА и/или пероксидами водорода) с получением других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, полагают, что все представленные и заявленные атомы азота охватывают как представленный азот, так и его N-оксидное ($N \rightarrow O$) производное.

В соответствии со стандартным обозначением в области техники  использовали в структурных формулах настоящего описания для обозначения связи, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к ядру или основанию структуры.

Черта «-», которая расположена не между двумя буквами или символами, используется для обозначения точки присоединения заместителя. Например, $-\text{CONH}_2$ присоединен через атом углерода.

Термин «необязательно замещенный» по отношению к конкретному фрагменту соединения формулы (I), (например, необязательно замещенная гетероарильная группа) относится к фрагменту, содержащему 0, 1, 2 или более заместителей. Например, «необязательно замещенный алкил» охватывает как «алкил», так и «замещенный алкил», как определено ниже. По отношению к любой группе, содержащей один или несколько заместителей, специалисту настоящей области техники будет понятно, что не предусмотрено, что такие группы вводят любое замещение или варианты замещения, которые стерически невозможны, синтетически не осуществимы и/или по своей природе

нестабильны.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин «алкил» или «алкилен» включает в себя насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и с неразветвленной цепью с конкретным числом атомов углерода. Например, подразумевается, что «C₁₋₁₀ алкил» (или алкилен) включает в себя C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ и C₁₀ алкильные группы. Кроме того, например, «C₁₋₆ алкил» обозначает алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Алкильные группы могут быть незамещенными или замещенными, таким образом один или несколько их атомов водорода заменены другой химической группой. Примеры алкильных групп включают в себя без ограничения метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, трет-бутил), пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил) и т. п.

При использовании термина «алкил» вместе с другой группой, например, как в «арилалкиле», такое соединение определяет более конкретно по меньшей мере один из заместителей, который будет содержать замещенный алкил. Например, «арилалкил» относится к замещенной алкильной группе, как определено выше, где по меньшей мере одним из заместителей является арил, такой как бензил. Таким образом, термин арил(C₀₋₄)алкил включает в себя замещенный низший алкил, содержащий по меньшей мере один арильный заместитель и также включает в себя арил, непосредственно связанный с другой группой, т. е., арил(C₀)алкил. Термин «гетероарилалкил» относится к замещенной алкильной группе, как определено выше, где по меньшей мере один из заместителей представляет собой гетероарил.

Подразумевается, что «алкенил» или «алкенилен» включает в себя углеводородные цепи или неразветвленной, или разветвленной конфигурации и содержащие одну или несколько двойных связей углерод-углерод, которые могут возникать в любой стабильной точке вдоль цепи. Например, подразумевается, что «C₂₋₆ алкенил» (или алкенилен) включает в себя C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкенильные группы. Примеры алкенила включают в себя без ограничения этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2-пропенил, 4-метил-3-пентенил и т. п.

Подразумевается, что «алкинил» или «алкинилен» включает в себя углеводородные цепи или неразветвленной, или разветвленной конфигурации и содержащие одну или несколько тройных связей углерод-углерод, которые могут возникать в любой стабильной точке вдоль цепи. Например, подразумевается, что «C₂₋₆ алкинил» (или алкинилен)

включает в себя C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкинильные группы, такие как этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и т. п.

При ссылке на замещенную алкенильную, алкинильную, алкиленовую, алкениленовую или алкиниленовую группу такие группы являются замещенными одним-тремя заместителями, как определено выше для замещенных алкильных групп.

Термин «алкокси» относится к атому кислорода, замещенному алкилом или замещенным алкилом, как определено выше. Например, термин «алкокси» включает в себя группу -O-C₁₋₆алкил, такую как метокси, этокси, пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, 2-пентилокси, изопентокси, неопентокси, гексокси, 2-гексокси, 3-гексокси, 3-метилпентокси и т. п. «Низший алкокси» относится к алкоксигруппам, содержащим от одного до четырех атомов углерода.

Следует понимать, что выбор всех групп, включая, например, алкокси, тиоалкил и аминокалкил, будет сделан специалистом настоящей области техники с получением стабильных соединений.

Используемый в настоящем описании термин «замещенный» означает, что любой один или несколько атомов водорода на обозначенном атоме или группе заменен выбранным из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома не превышена. Если заместителем является оксо или кето (т. е., =O), тогда 2 атома водорода на атоме заменены. Кетоновые заместители не присутствуют на ароматических фрагментах. Если не отмечено иное, заместители названы относительно основной структуры. Например, является понятным, что если (циклоалкил)алкил указан как возможный заместитель, точкой присоединения такого заместителя к основной структуре является алкильная часть. Используемые в настоящем описании кольцевые двойные связи означают двойные связи, которые образованы между двумя смежными кольцевыми атомами (например, C=C, C=N или N=N).

Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям или применимым для синтеза промежуточным соединениям. Под стабильным соединением или стабильной структурой подразумевается соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы сохраняться после выделения до приемлемой степени чистоты из реакционной смеси и последующего включения в состав эффективного терапевтического средства. Предпочтительно, если указанные в настоящем изобретении соединения не содержат N-галогеновую, S(O)₂H или S(O)H группу.

Термин «карбоциклл» или «карбоциклический» относится к насыщенному или ненасыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или бициклическому

кольцу, в котором все атомы всех колец представляют собой углерод. Таким образом, термин включает в себя циклоалкильные и арильные кольца. Моноциклические карбоциклы содержат от 3 до 6 кольцевых атомов, более типично 5 или 6 кольцевых атомов. Бициклические карбоциклы содержат от 7 до 12 кольцевых атомов, например, расположенные как бицикло [4,5], [5,5], [5,6] или [6,6] система или 9 или 10 кольцевых атомов, расположенные как бицикло [5,6] или [6,6] система. Примеры таких карбоциклов включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктадиенил, [3,3,0]бициклооктан, [4,3,0]бициклононан, [4,4,0]бициклодекан, [2,2,2]бициклооктан, флуоронил, фенил, нафтил, инданил, адамантил, антраценил и тетрагидронафтил (тетралин). Как показано выше, кольца с мостиковыми связями также включены в определение карбоцикла (например, [2,2,2]бициклооктан). Карбоциклы могут включать в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и фенил. При использовании термина «карбоцикл» подразумевается, что он включает в себя «арил». Кольцо с мостиковыми связями возникает, если один или несколько атомов углерода связывают два не смежных атома углерода. Предпочтительными мостиковыми связями являются один или два атома углерода. Отмечено, что мостиковая связь всегда превращает моноциклическое кольцо в бициклическое кольцо. Если кольцо является с мостиковыми связями, перечисленные для кольца заместители также могут присутствовать в мостике.

Термин «арил» относится к моноциклическим или бициклическим ароматическим углеводородным группам, содержащим от 6 до 12 атомов углерода в части кольца, таким как фенильные и нафтильные группы, каждая из которых может быть замещенной. Предпочтительной арильной группой является необязательно замещенный фенил.

Термин «циклоалкил» относится к циклизированным алкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. Под подразумевается, что C₃-7 циклоалкил включает в себя C₃, C₄, C₅, C₆ и C₇ циклоалкильные группы. Примеры циклоалкильных групп включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборнил и т. п., которые необязательно могут быть замещены при любом из доступных атомов кольца(колец).

Термины «гетероциклоалкил», «гетероцикло», «гетероцикл», «гетероциклический» или «гетероциклил» могут быть использованы взаимозаменяемо и относятся к замещенным и незамещенным ароматическим или не ароматическим 3-7-членным моноциклическим группам, 7-11-членным бициклическим группам и 10-15-членным трициклическим группам, где по меньшей мере одно из колец содержит по меньшей мере один гетероатом

(O, S или N), указанное содержащее гетероатом кольцо предпочтительно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из O, S и N. Каждое кольцо такой группы, содержащей гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота, при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце четыре или менее, и, кроме того, при условии, что кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. Атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, а атомы азота могут быть необязательно кватернизированы. Конденсированные кольца, завершающие бициклические и трициклические группы, могут содержать только атомы углерода и могут быть насыщенными, частично насыщенными или ненасыщенными. Гетероциклогруппа может быть присоединена при любом доступном атоме азота или углерода. Термин «гетероцикл» включает в себя «гетероарильные» группы. Как позволяет валентность, если указанное дополнительное кольцо представляет собой циклоалкил или гетероцикло, оно дополнительно необязательно замещено =O (оксо).

Приводимые в качестве примера моноциклические гетероциклические группы включают в себя азетидинил, пирролидинил, оксетанил, имидазолинил, оксазолидинил, изоксазолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидил, 2-оксопирролодинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 1-пиридонил, 4-пиперидонил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксотииенил и т. п., включая иллюстративные группы, изложенные как «гетероарильные». Приводимые в качестве примера бициклические гетероциклогруппы включают в себя хинуклидинил.

Термин «гетероарил» относится к замещенным и незамещенным ароматическим 5- или 6-членным моноциклическим группам, 9- или 10-членным бициклическим группам и 11-14-членным трициклическим группам, которые содержат по меньшей мере один гетероатом (O, S или N) по меньшей мере в одном из колец, указанное содержащее гетероатом кольцо предпочтительно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из O, S и N. Каждое кольцо гетероарильной группы, содержащей гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота, при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце четыре или менее и каждое кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. Конденсированные кольца, завершающие бициклические и трициклические группы, могут содержать только атомы углерода и могут быть насыщенными, частично насыщенными или ненасыщенными. Атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, а атомы азота могут быть необязательно кватернизированы. Гетероарильные группы, которые являются бициклическими или

трициклическими, должны включать в себя по меньшей мере одно полностью ароматическое кольцо, а другое конденсированное кольцо или кольца могут быть ароматическими или не ароматическими. Гетероарильная группа может быть присоединена при любом доступном атоме азота или углерода любого кольца. Как позволяет валентность, если указанным дополнительным кольцом является циклоалкил или гетероцикло, оно дополнительно необязательно замещено =O (оксо).

Приводимые в качестве примера моноциклические гетероарильные группы включают в себя пирролил, пиразолил, пиразолинил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, изотиазолил, фуранил, тиенил, оксадиазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил и т. п.

Приводимые в качестве примера бициклические гетероарильные группы включают в себя индолил, бензотиазолил, бензодиоксолил, бензоксазолил, бензотиенил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофуранил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуропиридил, дигидроизоиндолил, тетрагидрохинолинил и т. п.

Приводимые в качестве примера трициклические гетероарильные группы включают в себя карбазолил, бензиндолил, фенантролинил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и т. п.

Если не отмечено иное, если ссылка сделана на конкретно названный арил (например, фенил), циклоалкил (например, циклогексил), гетероцикло (например, пирролидинил, пиперидинил и морфолинил) или гетероарил (например, тетразолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тиазолил и фурил), предусмотрено, что ссылка включает в себя кольца, содержащие от 0 до 3, предпочтительно от 0 до 2, заместителей, соответствующим образом.

Термин «гало» или «галоген» относится к хлору, брому, фтору и йоду.

Термин «галогеналкил» означает замещенный алкил, содержащий один или несколько галогеновых заместителей. Например, «галогеналкил» включает в себя моно-, ди- и трифторметил.

Термин «галогеналкил» означает замещенный алкил, содержащий один или несколько галогеновых заместителей. Например, «галогеналкил» включает в себя моно-, ди- и трифторметил.

Термин «галогеналкокси» означает алкоксигруппу, содержащую один или несколько галогеновых заместителей. Например, «галогеналкокси» включает в себя OCF_3 .

Термин «дейтероалкил» означает замещенный алкил, содержащий один или

несколько атомов дейтерия. Например, термин «дейтероалкил» включает в себя моно-, ди- и тридейтерометил.

Термин «гетероатомы» включает в себя кислород, серу и азот.

Если термин «ненасыщенный» используется в настоящем описании по отношению к кольцу или группе, кольцо или группа могут быть полностью ненасыщенными или частично ненасыщенными.

Специалисту настоящей области техники будет понятно, что при использовании обозначения «CO₂» подразумевается, что это относится к группе $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—O—}$.

По всему описанию группы и их заместители могут быть выбраны специалистом настоящей области техники с получением стабильных фрагментов и соединений, а также соединений, применимых как фармацевтически приемлемые соединения, и/или промежуточных соединений, применимых при получении фармацевтически приемлемых соединений.

Соединения формулы (I) могут существовать в свободной форме (без ионизации) или могут образовывать соли, которые также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Если не отмечено иное, подразумевается, что ссылка на соединение по настоящему изобретению включает в себя ссылку на свободную форму и на его соли. Термин «соль(и)» означает кислотные и/или основные соли, образованные с неорганическими и/или органическим кислотами и основаниями. Кроме того, термин «соль(и)» может включать в себя цвиттерионы (внутренние соли), например, если соединение формулы (I) содержит и основной фрагмент, такой как амин или пиридиновое или имидазольное кольцо, и кислотный фрагмент, такой как карбоновая кислота. Предпочтительными являются фармацевтически приемлемые (т. е., не токсичные, физиологически приемлемые) соли, такие как, например, приемлемые соли металлов и аминовые соли, в которых катион значительно не влияет на токсичность или биологическую активность соли. Тем не менее, другие соли могут быть применимы, например, на стадиях выделения или очистки, которые могут быть использованы при получении, и, таким образом, рассматриваются в пределах объема настоящего изобретения. Соли соединений формулы (I) могут быть образованы, например, путем осуществления взаимодействия соединения формулы (I) с количеством кислоты или основания, например, эквивалентным количеством, в среде, в которой соль осаждается, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Приводимые в качестве примера кислотно-аддитивные соли включают в себя ацетаты (образованные с уксусной кислотой или тригалогенуксусной кислотой, например, трифторуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты,

бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, фумараты, глюкогоптанаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды (образованные с хлористоводородной кислотой), гидробромиды (образованные с бромоводородом), йодгидраты, 2-гидроксиэтансульфонаты, лактаты, малеаты (образованные с малеиновой кислотой), метансульфонаты (образованные с метансульфоновой кислотой), 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (образованные с серной кислотой), сульфонаты (упомянутые выше), тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканаты и т. п.

Приводимые в качестве примера основные соли включают в себя аммониевые соли, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния; соли бария, цинка и алюминия; соли с органическими основаниями (например, органические амины), такие как триалкиламины, например, триэтиламин, прокаин, дибензиламин, N-бензил-β-фенэтиламин, 1-ефенамин, N,N'-дибензилэтилендиамин, дегидроабиэтиламин, N-этилпиперидин, бензиламин, дициклогексиламин или подобные фармацевтически приемлемые амины и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т. п. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизированы средствами, такими как низшие алкилгалогениды (например, метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, -бромиды и -йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (например, децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и йодиды), аралкилгалогениды (например, бензил- и фенэтилбромиды) и т. п. Согласно одному варианту осуществления соли включают в себя моногидрохлоридные, гидросульфатные, метансульфонатные, фосфатные или нитратные соли.

Выражение «фармацевтически приемлемый» в настоящем описании используют по отношению к таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые с медицинской точки зрения подходят для применения при контакте с тканями человека и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергических реакций или других проблем или осложнений в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск.

Используемые в настоящем описании «фармацевтически приемлемые соли» относятся к производным раскрытых соединений, причем исходное соединение модифицировано образованием его кислотных или основных солей. Примеры

фармацевтически приемлемых солей включают в себя без ограничения соли неорганических или органических кислот основных групп, таких как амины; и щелочные или органические соли кислотных групп, таких как карбоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают в себя традиционные не токсичные соли или четвертичные аммонийные соли исходного соединения, образованные, например, из не токсичных неорганических или органических кислот. Например, такие традиционные не токсичные соли включают в себя соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфамовая, фосфорная и азотная; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, виннокаменная, лимонная, аскорбиновая, палмовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая и изетиновая и т. п.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, традиционными химическими способами. Обычно, такие соли могут быть получены путем осуществления взаимодействия свободных кислотных или основных форм таких соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде, или в органическом растворителе, или в смеси этого; обычно, предпочтительной является неводная среда, такая как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей представлены в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, раскрытие которого включено посредством ссылки.

Предусмотрены все стереоизомеры соединений по настоящему изобретению, или в виде примеси, или в чистой, или в основном чистой форме. Стереоизомеры могут включать в себя соединения, которые являются оптическими изомерами в результате содержания одного или нескольких хиральных атомов, а также соединения, которые являются оптическими изомерами в силу ограниченного вращения вокруг одной или нескольких связей (атропоизомеры). Определение соединений по настоящему изобретению охватывает все возможные стереоизомеры и их смеси. Оно наиболее особым образом охватывает рацемические формы и выделенные оптические изомеры, обладающие установленной активностью. Рацемические формы могут быть расщеплены физическими способами, такими как, например, фракционная кристаллизация, разделение или кристаллизация диастереомерных производных или разделение методом хиральной колоночной хроматографии. Отдельные оптические изомеры могут быть получены из рацематов

традиционными способами, такими как, например, солеобразование с оптически активной кислотой с последующей кристаллизацией.

Предусмотрено, что настоящее изобретение включает в себя все изотопы атомов, встречающихся в соединениях по настоящему изобретению. Изотопы включают в себя такие атомы, которые обладают одинаковым атомным числом, но разными массовыми числами. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают в себя дейтерий и тритий. В качестве примера подразумевается, что алкильный заместитель охватывает алкильные группы, которые содержат или водород, дейтерий и/или их некоторые комбинации. Изотопы углерода включают в себя ^{13}C и ^{14}C . Изотопно меченые соединения по настоящему изобретению обычно могут быть получены традиционными способами, известными специалистам настоящей области техники, или способами, аналогичными описанным в настоящем изобретении, с применением подходящего изотопно меченого реагента вместо используемого в других случаях не меченого изотопом реагента.

Также предусмотрены пролекарства и сольваты соединений по настоящему изобретению. Термин «пролекарство» означает соединение, которое после введения субъекту подвергается химическому превращению при помощи метаболических или химических процессов с получением соединения формулы (I) и/или его соли и/или сольвата. Любое соединение, которое будет превращено *in vivo* с получением биологически активного агента (т. е., соединение формулы (I)), является пролекарством в пределах объема и сущности настоящего изобретения. Например, соединения, содержащие карбоксигруппу, могут образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат в качестве пролекарств будучи гидролизованными в организме, с получением соединений формулы (I) *per se*. Такие пролекарства предпочтительно вводили перорально, поскольку гидролиз во многих случаях возникает преимущественно под влиянием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение может быть использовано, если сложный эфир *per se* является активным, или в таких случаях, если гидролиз возникает в крови. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений формулы (I) включают в себя C_{1-6} -алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C_{1-6} -алканоилокси- C_{1-6} -алкил, например, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил, C_{1-6} -алкоксикарбонилокси- C_{1-6} -алкил, например, метоксикарбонилоксиметил или этоксикарбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)-метил и другие хорошо известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры, используемые, например, в области пенициллинов и цефалоспоринов. Такие сложные эфиры могут быть получены

традиционными способами, известными из области техники.

Различные формы пролекарств хорошо известны из области техники. Для примеров таких производных пролекарств см.:

a) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and *Methods in Enzymology*, Vol. 112, pp. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

b) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, «Design and Application of Prodrugs», by H. Bundgaard, pp. 113-191 (1991); и

c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 8, pp. 1-38 (1992), каждое включено посредством ссылки.

Соединения формулы (I) и их соли могут существовать в своей таутомерной форме, в которой атомы водорода перемещены в другие части молекул, а химические связи между атомами молекул соответственно перегруппированы. Следует понимать, что все таутомерные формы, поскольку они могут существовать, включены в настоящее изобретение.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать один или несколько центров асимметрии. Если не отмечено иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы соединений по настоящему изобретению включены в настоящее изобретение. Многие геометрические изомеры олефинов, C=N двойные связи и т. п. также могут присутствовать в соединениях, и все такие стабильные изомеры предусмотрены в настоящем изобретении. Цис- и транс- геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Из области техники хорошо известно, как получать оптически активные формы, например, расщеплением рацемических форм или синтезом из оптически активных исходных веществ. Все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы и все геометрические изомерные формы структуры предусмотрены, если точно не указана конкретная стереохимия или изомерная форма. Все геометрические изомеры, таутомеры, атропоизомеры, гидраты, сольваты, полиморфы и изотопно меченые формы соединений, упомянутые в настоящем описании, и их смеси рассматриваются в пределах объема настоящего изобретения. Способы сольватации обычно известны из области техники.

Применение

Соединения по настоящему изобретению модулируют киназную активность,

включая модуляцию RIPK1. Соответственно, соединения формулы (I) находят применение в лечении патологических состояний, ассоциированных с модулированием киназной активности и, в частности, селективным ингибированием активности RIPK1. В соответствии с другим вариантом осуществления соединения формулы (I) характеризуются предпочтительной селективностью по отношению к активности RIPK1, предпочтительно характеризуются селективностью от по меньшей мере 20 раз до свыше 1000 раз по отношению к другим киназам.

Используемые в настоящем документе термины «осуществление лечения» или «лечение» охватывают лечение патологического состояния у млекопитающего, в частности, у человека, и включают в себя: (а) предупреждение или задержку возникновения патологического состояния у млекопитающего, в частности, если такое млекопитающее предрасположено к патологическому состоянию, но еще не было диагностировано, как имеющее его; (b) ингибирование патологического состояния, т. е., остановку его развития; и/или (с) достижение полного или частичного снижения симптомов или патологического состояния, и/или облегчения, нормализации, ослабления или излечения заболевания или нарушения и/или его симптомов.

С точки зрения их активности в качестве селективных ингибиторов RIPK1 соединения формулы (I) пригодны в лечении RIPK1-ассоциированных патологических состояний, в том числе без ограничения воспалительных заболеваний, таких как болезнь Крона и язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника, астма, реакция «трансплантат против хозяина», хроническая обструктивная легочная болезнь; аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, псориаз; деструктивных нарушений костей, таких как заболевание, связанное с резорбцией кости, остеоартрит, остеопороз, нарушение костей, связанное с множественной миеломой; пролиферативных нарушений, таких как острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз; ангиогенных нарушений, таких как ангиогенные нарушения, в том числе солидные опухоли, неоваскуляризация глаз и инфантильные гемангиомы; инфекционных заболеваний, таких как сепсис, септический шок и шигеллез; нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ALS, церебральные ишемии или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением, онкологических и вирусных заболеваний, таких как метастатическая меланома, саркома Капоши, множественная миелома, а также ВИЧ-инфекции и CMV ретинит, СПИД; фиброзных состояний, таких как неалкогольный стеатогепатит (NASH); и кардиологических состояний, таких как ишемия-реперфузия; соответственно.

Более конкретно, определенные патологические состояния или заболевания, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, включают в себя без ограничения панкреатит (острый или хронический), астму, аллергии, респираторный дистресс-синдром взрослых, хроническую обструктивную болезнь легких, гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, склеродермию, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, аутоиммунный гастрит, сахарный диабет, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную нейтропению, тромбоцитопению, атопический дерматит, хронический активный гепатит, миастению гравис, ALS, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, реакцию «трансплантат против хозяина», воспалительную реакцию, индуцированную эндотоксином, туберкулез, атеросклероз, мышечную дегенерацию, кахексию, псориатический артрит, синдром Рейтера, подагру, травматический артрит, коревую краснуху, острый синовит, заболевание β -клеток поджелудочной железы; заболевания, характеризующиеся массивной инфильтрацией нейтрофилов; ревматоидный спондилит, подагрический артрит и другие артритные состояния, церебральную малярию, хроническое воспалительное заболевание легких, силикоз, легочный саркоидоз, заболевание, связанное с резорбцией кости, отторжение аллотрансплантата, лихорадку и миалгии вследствие инфекции, кахексию, обусловленную инфекцией, образование келоидов, образование рубцовой ткани, язвенный колит, жар, грипп, остеопороз, остеоартрит, острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, метастатическую меланому, саркому Капоши, множественную миелому, сепсис, септический шок и шигеллез; болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, церебральные ишемии или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением; ангиогенные нарушения, в том числе солидные опухоли, неоваскуляризацию глаз и инфантильные гемангиомы; вирусные заболевания, в том числе инфекцию вследствие острого гепатита (в том числе гепатита А, гепатита В и гепатита С), ВИЧ-инфекцию и CMV ретинит, СПИД, ARC или злокачественное заболевание, и герпетическую инфекцию; инсульт, ишемию миокарда, ишемию при приступах стенокардии, гипоксию органов, гиперплазию кровеносных сосудов, реперфузионное повреждение сердца и почек, тромбоз, гипертрофию сердца, индуцированную тромбином агрегацию тромбоцитов, эндотоксемию и/или синдром токсического шока, патологические состояния, ассоциированные с простагландин-эндопероксидазой-синтазой-2, и обыкновенную пузырчатку. Предпочтительные способы лечения представляют собой способы, в которых патологическое состояние выбрано из воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона и язвенного колита, отторжения аллотрансплантата, ревматоидного артрита,

псориаза, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита и обыкновенной пузырчатки, и неалкогольного стеатогепатита (NASH) и ишемии-реперфузии. В качестве альтернативы предпочтительные способы лечения представляют собой способы, в которых патологическое состояние выбрано из ишемического реперфузионного повреждения, в том числе ишемического реперфузионного повреждения головного мозга, возникающего в результате инсульта, и ишемического реперфузионного повреждения сердца, возникающего в результате инфаркта миокарда.

При использовании в настоящем описании терминов «RIPK1-ассоциированное патологическое состояние» или «RIPK1-ассоциированное заболевание или нарушение», каждое из них охватывает все из патологических состояний, идентифицированных выше, как если бы они были повторены подробнейшим образом, а также любое другое патологическое состояние, которое нарушено в результате киназной активности RIPK1.

Таким образом, в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения таких патологических состояний, предусматривающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или их соли. Подразумевается, что «терапевтически эффективное количество» включает в себя количество соединения по настоящему изобретению, которое является эффективным при введении в отдельности или в комбинации с целью ингибирования RIPK1.

Способы лечения RIPK1-ассоциированных патологических состояний могут предусматривать введение соединений формулы (I) в отдельности или в комбинации друг с другом и/или с другими подходящими терапевтическими средствами, пригодными в лечении таких патологических состояний. Соответственно, подразумевается, что «терапевтически эффективное количество» включает в себя количество комбинации заявляемых соединений, которое является эффективным для ингибирования RIPK1 и/или лечения заболеваний, ассоциированных с RIPK1.

Примеры таких других терапевтических средств включают в себя кортикостероиды, ролипрам, кальфостин, противовоспалительные средства, подавляющие цитокины (CSAID), интерлейкин-10, глюкокортикоиды, салицилаты, оксид азота и другие иммуносупрессоры; ингибиторы ядерной транслокации, такие как дезоксиспергуалин (DSG); нестероидные противовоспалительные средства (NSAID), такие как ибупрофен, целекоксиб и рофекоксиб; стероид, такие как преднизон или дексаметазон; противовоспалительные антитела, такие как ведолизума и устекинумаб, противовоспалительные ингибиторы кинзы, такие как ингибиторы TYK2, противовирусные средства, такие как абакавир; антипролиферативные средства, такие как метотрексат, лефлуномид, FK506 (такролимус, програф); цитотоксические лекарственные

средства, такие как азатиоприн и циклофосфамид; ингибиторы TNF- α , такие как тенидап, антитела к TNF или растворимый рецептор TNF и рапамицин (сиролимус или рапамун) или их производные, и агонисты FGF21.

Вышеуказанные другие терапевтические средства при применении в комбинации с соединениями по настоящему изобретению могут быть использованы, например, в таких количествах, как указано в Physicians' Desk Reference (PDR), или иным образом определено специалистом в настоящей области техники. В способах по настоящему изобретению такое(такие) другое(другие) терапевтическое(терапевтические) средство(средства) может(могут) быть введено(введены) до введения, одновременно с введением или после введения соединений по настоящему изобретению. В настоящем изобретении также предусмотрены фармацевтические композиции, способные лечить RIPK1-ассоциированные патологические состояния, в том числе опосредованные IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ и TNF- α состояния, описанные выше.

Композиции по настоящему изобретению могут содержать другие терапевтические средства, описанные выше, и могут быть составлены, например, с помощью использования стандартных твердых или жидких основ или разбавителей, а также фармацевтических вспомогательных веществ типа, соответствующего способа необходимого введения (например, наполнителя, связующих веществ, консервантов, стабилизаторов, ароматизаторов и т. п.) в соответствии с методиками, такими как методики, хорошо известные в области технологии приготовления фармацевтических средств.

Соответственно, в настоящем изобретении дополнительно предусмотрены композиции, содержащие одно или несколько соединений формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к среде, как правило, приемлемой в настоящей области техники, для доставки биологически активных средств животным, в частности, млекопитающим. Фармацевтически приемлемые носители составляют в соответствии с рядом факторов, в пределах компетенции специалистов в настоящей области техники. Они включают в себя без ограничения: тип и природу действующего вещества, подлежащего включению в состав; субъекта, которому композицию, содержащую средство, предполагают вводить; предполагаемый способ введения композиции; и терапевтическое показание, на которое направлено воздействие. Фармацевтически приемлемые носители включают в себя как водные, так и неводные жидкие среды, а также ряд твердых и мягких лекарственных форм. Такие носители могут включать в себя ряд различных компонентов и вспомогательных веществ помимо активного средства, такие дополнительные компоненты подлежат включению в состав по

целому ряду причин, например, стабилизации активного средства, связывающих веществ и т. п., хорошо известных специалистам в настоящей области техники. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, связанных с их выбором, встречаются в ряде общедоступных источников, таких как, например, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., **1985**, который включен в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Соединения формулы (I) могут быть введены с помощью любых средств, подходящих для состояния, подлежащего лечению, которые могут зависеть от потребности в специфическом по отношению к месту расположения лечения или количестве лекарственного средства, подлежащего доставке. Местное применение, как правило, является предпочтительным для кожных заболеваний, а системное лечение является предпочтительным для раковых и предраковых состояний, хотя предполагаются и другие способы доставки. Например, соединения могут быть доставлены перорально, например, в форме таблеток, капсул, гранул, порошков или жидких составов, в том числе сиропов; местно, например, в форме растворов, суспензий, гелей или мазей; сублингвально; буккально; парентерально, например, с помощью методик подкожной, внутривенной, внутримышечной или внутригрудинной инъекции или инфузии (например, в виде стерильных водных или неводных растворов или суспензий для инъекции); назально, например, с помощью спрея для ингаляции; наружно, например, в форме крема или мази; ректально, например, в форме суппозитория; или в форме липосом. Могут быть введены составы дозированных лекарственных форм, содержащие нетоксичные, фармацевтически приемлемые основы или разбавители. Соединения могут быть введены в форме, подходящей для немедленного высвобождения или замедленного высвобождения. Немедленное высвобождение или замедленное высвобождение может быть достигнуто с использованием подходящих фармацевтических композиций или, особенно в случае замедленного высвобождения, с использованием устройств, таких как подкожные имплантаты или осмотические насосы.

Иллюстративные композиции для местного применения содержат носитель для местного применения, такой как PLASTIBASE[®] (минеральное масло, превращенное в гель с помощью полиэтилена).

Иллюстративные композиции для перорального введения включают в себя суспензии, которые могут содержать, например, микрокристаллическую целлюлозу, для придания объема, альгиновую кислоту или альгинат натрия в качестве суспендирующего средства, метилцеллюлозу в качестве загустителя и подсластители или ароматизаторы, которые известны в настоящей области техники; а также таблетки с замедленным

высвобождением, которые могут содержать, например, микрокристаллическую целлюлозу, дикальцийфосфат, крахмал, стеарат магния и/или лактозу и/или другие вспомогательные вещества, связующие вещества, сухие разбавители, разрыхлители, разбавители и смазывающие средства, которые известны в настоящей области техники. Соединения по настоящему изобретению также могут быть доставлены перорально посредством сублингвального и/или буккального введения, например, с помощью прессованных, сдавленных или лиофилизированных таблеток. Иллюстративные композиции могут включать в себя быстрорастворимые разбавители, такие как маннит, лактоза, сахароза и/или циклодекстрины. Кроме того, в такие составы могут быть включены высокомолекулярные наполнители, такие как целлюлозы (AVICEL®) или полиэтиленгликоли (PEG); наполнитель для облегчения адгезии к слизистым оболочкам, такой как гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), карбоксиметилцеллюлоза натрия (SCMC) и/или сополимер малеинового ангидрида (например, GANTREZ®); а также средства для контроля высвобождения, такое как полиакриловый сополимер (например, CARBOPOL 934®). Смазывающие средства, скользящие средства, ароматизаторы, красители и стабилизаторы также могут быть добавлены для облегчения производства и применения.

Иллюстративные композиции для назального аэрозольного или ингаляционного введения включают в себя растворы, которые могут содержать, например, бензиловый спирт или другие подходящие консерванты, стимуляторы всасывания с целью усиления всасывания и/или биодоступности, и/или другие солюбилизующие или диспергирующие средства, которые известны в настоящей области техники.

Иллюстративные композиции для парентерального введения включают в себя растворы или суспензии для инъекций, которые могут содержать, например, подходящие нетоксичные парентерально приемлемые разбавители или растворители, такие как маннит, 1,3-бутандиол, вода, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия или другие подходящие диспергирующие или увлажняющие и суспендирующие средства, в том числе синтетические моно- или диглицериды, а также жирные кислоты, в том числе олеиновая кислота.

Иллюстративные композиции для ректального введения включают в себя суппозитории, которые могут содержать, например, подходящие нераздражающие наполнители, такие как масло какао, синтетические сложные эфиры глицерина или полиэтиленгликоли, которые являются твердыми при обычных температурах, но превращаются в жидкость и/или растворяются в ректальной полости с высвобождением лекарственного средства.

Терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению может быть определено специалистом в настоящей области техники и включает в себя иллюстративные количества доз для млекопитающего от приблизительно 0,05 до 1000 мг/кг; 1-1000 мг/кг; 1-50 мг/кг; 5-250 мг/кг; 250-1000 мг/кг массы тела активного соединения в сутки, которые могут быть введены в однократной дозе или в форме отдельных разделенных доз, например, от 1 до 4 раз в сутки. Следует понимать, что конкретный уровень дозы и конкретную частоту дозирования для любого конкретного субъекта можно изменять, и они будут зависеть от множества факторов, в том числе активности конкретного используемого соединения, метаболической стабильности и продолжительности действия такого соединения, вида, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и рациона субъекта, способа и времени введения, скорости выведения, комбинации лекарственных средств и тяжести конкретного состояния. В число предпочтительных субъектов для лечения входят животные, наиболее предпочтительно виды млекопитающих, такие как люди, и домашние животные, такие как собаки, кошки, лошади и т. п. Таким образом, при использовании термина «пациент» в настоящем документе настоящий термин включает в себя всех субъектов, наиболее предпочтительно виды млекопитающих, которые поражены вследствие опосредования уровней фермента RIPK1.

Многopараметрический анализ фосфорилирования MLKL

Клетки колоректальной аденокарциномы человека HT29-L23 поддерживали в среде RPMI 1640, содержащей 10% термоинактивированную FBS, 1% смесь пенициллин-стрептомицин и 10 mM HEPES. Клетки высевали по 2000 клеток/лунка в 384-луночные обработанные тканевой культурой микропланшеты (Greiner № 781090-3B) и инкубировали при 37°C (5% CO₂/95% O₂) в течение 2 суток. В день анализа клетки обрабатывали исследуемыми соединениями в конечных концентрациях от 6,25 до 0,106 мкМ в течение 30 минут при 37°C (5% CO₂/95% O₂). Некроптоз индуцировали с помощью смеси TNFα человека (35 нг/мл) (Peprotech № 300-01A), миметика SMAC (из US 2015/0322111 A1) (700 нМ) и Z-VAD (140 нМ) (BD pharmingen № 51-6936). Через 6 ч после инкубации при 37°C (5% CO₂/95% O₂) клетки фиксировали с помощью 4% формальдегида (ACROS 11969-0010) в течение 15 минут при комнатной температуре, затем пермеабилизировали фосфатно-буферным солевым раствором (PBS), содержащим 0,2% Triton-X-100, в течение 10 минут. Фосфорилирование MLKL выявляли с помощью антитела к анти-MLKL (фосфо S358) (Abcam № ab187091) (разведение 1:1000 в блокирующем растворе [PBS с добавлением 0,1% BSA]) при инкубации в течение ночи при 4°C. После промывки три раза в PBS

конъюгированное с Alexa-488 козье антитело к кроличьему антителу (разведение 1:1000) (Life Technologies, A11008) и Hoechst 33342 (Life Technologies, H3570) (разведение 1:2000) в блокирующем буфере добавляли на 1 час при комнатной температуре. После трех дополнительных циклов промывки в PBS микропланшеты запечатывали и клеточные изображения получали в многопараметрической системе визуализации Cellomics ArrayScan VTI, оснащенной фотоаппаратом X1. Флуоресцентные снимки получали с использованием 10× объектива и наборов фильтров 386-23 BGRFRN_BGRFRN и 485-20 BGRFRN_BGRFRN для ядер и фосфорилирования MLKL, соответственно. Наборы снимков анализировали с помощью компьютерной программы Compartmental Analysis Bioapplication (Cellomics). Уровень фосфорилирования MLKL оценивали количественно в виде MEAN_CircRingAvgIntenRatio. Максимальный ингибирующий ответ определяли с помощью активности, индуцируемой Nec1s ((№ CAS: 852391-15-2, 6,25 мкМ). Значение IC50 определяли в виде концентрации соединения, которая приводила к 50% максимального ингибирования. Данные подгоняли с помощью 4-параметрического логистического уравнения для расчета значений IC50 и Ymax.

Анализ связывания RIPK1 с помощью HTRF

Готовили раствор, содержащий 0,2 нМ анти-GST-Tb (Cisbio, 61GSTTLB), 90,6 нМ зонда и 1 нМ His-GST-TVMV-hRIPK1(1-324) в буфере FRET (20 мМ HEPES, 10 мМ MgCl₂, 0,015% Brij-35, 4 мМ DTT, 0,05 мг/мл BSA). С помощью Formulatrix Tempest раствор детекторного антитела/фермента/зонда (2 мл) распределяли в лунки планшета 1536 (планшет 1536 Black Low Binding Polystyrene (Corning, 3724)) содержащего 10 нл соединений, представляющих интерес, в подходящей концентрации DMSO. Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. FRET измеряли с помощью планшет-ридера EnVision (возбуждение: 340 нМ, излучение: 520 нМ/495 нМ). Суммарный сигнал (0% ингибирование) рассчитывали на основе лунок, содержащих только 10 нл DMSO. Холостой сигнал (100% ингибирование) рассчитывали на основе лунок, содержащих 10 нл 15 нМ стауроспорина и внутренних контролей.

Клонирование и экспрессия бакуловируса конструкции RIPK1

Кодирующую область RIPK1 человека (1-324), фланкированную сайтом NdeI на 5' конце и стоп-кодоном TGA и сайтом XhoI на 3' конце, кодон-оптимизировали, генетически синтезировали в GenScript USA Inc. (Piscataway, NJ) и субклонировали в модифицированный вектор pFastBac1 (Invitrogen, Carlsbad, CA) с N-концевой меткой His-GST-TVMV с получением His-GST-TVMV-hRIPK1(1-324)-pFB. Достоверность

синтетического фрагмента подтверждали с помощью секвенирования.

Бакуловирус создавали для указанной конструкции с помощью системы экспрессии бакуловируса Bac-to-Bac (Invitrogen) в соответствии с протоколом производителя. Вкратце, рекомбинантную бакмиду выделяли из трансформированных компетентных в отношении DH10Bac *E.coli* клеток (Invitrogen) и использовали для трансфекции клеток насекомых *Spodoptera frugiperda* (Sf9) (Invitrogen). Бакуловирус извлекали через 72 часа после трансфекции и вирусный материал готовили с помощью инфицирования свежевыделенных клеток Sf9 в соотношении 1/1000 (об./об.) в течение 66 часов.

Для масштабного получения белка клетки Sf9 (Expression System, Davis, CA), выращенные в среде для насекомых ESF921 (Expression System) в концентрации 2×10^6 клеток/мл, инфицировали вирусным материалом в соотношении 1/100 (об./об.) в течение 66 часов. Получение осуществляли либо в масштабе 10 л в 22 л мешке для биореактора (GE Healthcare Bioscience, Pittsburgh, PA), либо в масштабе 20 л в 50 л мешке для биореактора с использованием системы WAVE-Bioreactor System 20/50 (GE Healthcare Bioscience). Инфицированные клетки извлекали с помощью центрифугирования при 2000 об./мин. в течение 20 минут при 4°C в центрифуге SORVALL® RC12BP. Клеточные осадки хранили при -70°C перед очисткой белка.

Очистка His-GST-TVMV-hRIPK1(1-324)

Клеточную суспензию, содержащую RIPK1, ресуспендировали в 50 mM Tris, pH 7,5, 150 mM NaCl, 10 mM имидазола, 5% глицерине, 5 mM MgSO₄, 1 mM TCEP, 25 ЕД/мл бензоназы и таблетки полных ингибиторов протеаз (1/50 мл, Roche Diagnostics, Indianapolis, IN). Клетки лизировали с помощью азотной кавитации с использованием неразмешанной герметической емкости при 525 PSI (Parr Instrument Company, Moline, IL). Суспензию очищали с помощью центрифугирования при $136000 \times g$ в течение 40 минут при 4°C. Лизат сцеживали из осадка и пропускали через 5 мл картридж NiNTA Superflow (Qiagen, Valencia, CA) с помощью AKTA Pure (GE Healthcare). Колонку элюировали в 10 CV линейном градиенте в 50 mM Tris 7,5, 150 mM NaCl, 500 mM имидазола, 5% глицерина, 1 mM TCEP. Пиковые фракции объединяли и загружали непосредственно в 5 мл колонку GSTrap 4B (GE Healthcare). Колонку промывали 50 mM Tris 7,0, 150 mM NaCl, 5% глицерином, 1 mM DTT и элюировали в 10 CV линейном градиенте в 50 mM Tris 8,0, 150 mM NaCl, 20 mM восстановленного глутатиона, 5% глицерина, 1 mM DTT. Фракции, идентифицированные с помощью SDS-PAGE как содержащие RIPK1, объединяли и концентрировали с помощью концентраторов-центрифуг с использованием 30 кДа MWCO (Amicon Ultra-15, Millipore, Billerica, MA) и загружали в колонку HiLoad 26/600 Superdex 200 (GE Healthcare),

уравновешенную в 25 мМ Tris 7,5, 150 мМ NaCl, 2 мМ ТСЕР, 5% глицерине. Белок RIPK1 элюировали в виде димера из колонки SEC.

Выход составлял ~8 мг/л, при этом чистота составляла >95%, определенная с помощью гелевого анализа SDS-PAGE с окрашиванием кумасси. Анализ LCMS белка показал, что белок утрачивал N-концевой метионин, имел один фосфорилированный сайт и был частично ацетилирован. Белок разделяли на аликвоты и хранили при -80°C.

С помощью этих анализов определяли значения IC₅₀ следующих соединений. См. таблицу А.

Таблица А

Пример	RIPK1 HTRF (IC₅₀, нМ)	pMLKL (IC₅₀, мкМ)
1	290	0,66
2	>15000	>6,2
3	1100	4,3
4	1100	3,2
5	25	0,19
6	52	4,3
7	170	2,2
8	515	0,11
9	1000	3,5
10	410	3,6
11	540	2,5
12	110	0,29
13	1300	3,2
14	310	2,4
15	440	1,9
16	1600	3,1
17	22	0,20
18	>15000	2,4
19	790	0,69
20	2200	2,3
21	310	1,2
22	100	0,44

23	280	1,6
24	51	0,11
25	1600	4,5
26	290	2,5

Способы получения

Соединения формулы (I) и промежуточные соединения, применимые в получении соединений формулы (I), могут быть получены с применением процедур, показанных в следующих примерах и связанных процедурах. Способы и условия, используемые в таких примерах, и конкретные соединения, полученные в таких примерах, не подразумеваются как ограничивающие, а предназначены для представления того, как могут быть получены соединения формулы (I). Исходные вещества и реагенты, используемые в таких примерах, если не получены описанной в настоящем изобретении процедурой, обычно являются или коммерчески доступными, или описанными в химической литературе, или могут быть получены с применением процедур, описанных в химической литературе.

Используемые в настоящем описании аббревиатуры определены следующим образом: «1 ×» - один раз, «2 ×» - дважды, «3 ×» - трижды, «водн» или «водн.» - водный, «°C» - градусы Цельсия, «экв.» - эквивалент или эквиваленты, «г» - грамм или граммы, «мг» - миллиграмм или миллиграммы, «л» - литр или литры, «мл» - миллилитр или миллилитры, «мкл» - микролитр или микролитры, «н» - нормальность, «М» - молярный, «ммоль» - миллимоль или миллимоли, «мин» - минута или минуты, «ч» - час или часы, «к. т.» - комнатная температура, «ВН» - всю ночи, «ВУ» - время удерживания, «атм.» - атмосфера, «фунт/кв. дюйм» - фунт на квадратный дюйм, «конц.» - концентрат, «нас.» или «насыщ.» - насыщенный, «ОК» - объемы колонки, «ММ» - молекулярная масса, «т. пл.» - точка плавления, «э. и.» - энантиомерный избыток, «MS» или «масс. спектр.» - масс-спектрометрия, «ESI» - масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением, «HR» - высокое разрешение, «HRMS» - масс-спектрометрия высокого разрешения, «LCMS» или «LC/MS» - жидкостная хроматография масс-спектрометрия, «HPLC» - жидкостная хроматография высокого давления, «RP HPLC» - HPLC с обращенной фазой, «TLC» или «tlc» - тонкослойная хроматография, «SFC» - суперкритическая жидкостная хроматография, «ЯМР» - ядерная магнитно-резонансная спектроскопия, «nOe» - спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера, «¹H» - протон, «δ» - дельта, «s» - синглет, «d» - дублет, «t» - триплет, «q» - квартет, «m» - мультиплет, «br» - широкий, «МГц» - мегагерц и «α», «β», «R», «S», «E» и «Z» представляют собой стереохимические обозначения, известные специалисту настоящей области техники.

Me	метил
Et	этил
Pr	пропил
<i>изо</i> -Pr	изопропил
Bu	бутил
<i>изо</i> -Bu	изобутил
<i>трет</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил
Ph	фенил
Bn	бензил
Boc	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
AcOH или HOAc	уксусная кислота
Ac ₂ O	ангидрид уксусной кислоты
Boc	(трет-бутокси)карбонил
BOP	бензотриазол-1- илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат
CBz	карбобензилокси
CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
CH ₃ CN или ACN	ацетонитрил
CDCl ₃	дейтерохлороформ
CHCl ₃	хлороформ
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезия
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DIEA/DIPEA/основание Хунига	диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
Et ₃ N или TEA	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOH	этанол
HCl	хлористоводородная кислота
Hex	гексан

K_2CO_3	карбонат калия
KOAc	ацетат калия
K_3PO_4	фосфат калия
LiOH	гидроксид лития
MeOH	метанол
MeI	йодметан
$MgSO_4$	сульфат магния
NaCl	хлорид натрия
NaH	гидрид натрия
$NaHCO_3$	бикарбонат натрия
Na_2CO_3	карбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
Na_2SO_3	сульфит натрия
Na_2SO_4	сульфат натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NH_3	аммиак
NH_4Cl	хлорид аммония
NH_4OH	гидроксид аммония
Pd/C	палладиевый катализатор на углеродном носителе
$PdCl_2(dppf)$	[1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий(II)
PG	защитная группа
изо-PrOH или IPA	изопропанол
SiO_2	оксид кремния
TBAI	тетра- <i>n</i> -бутиламмония йодид
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран

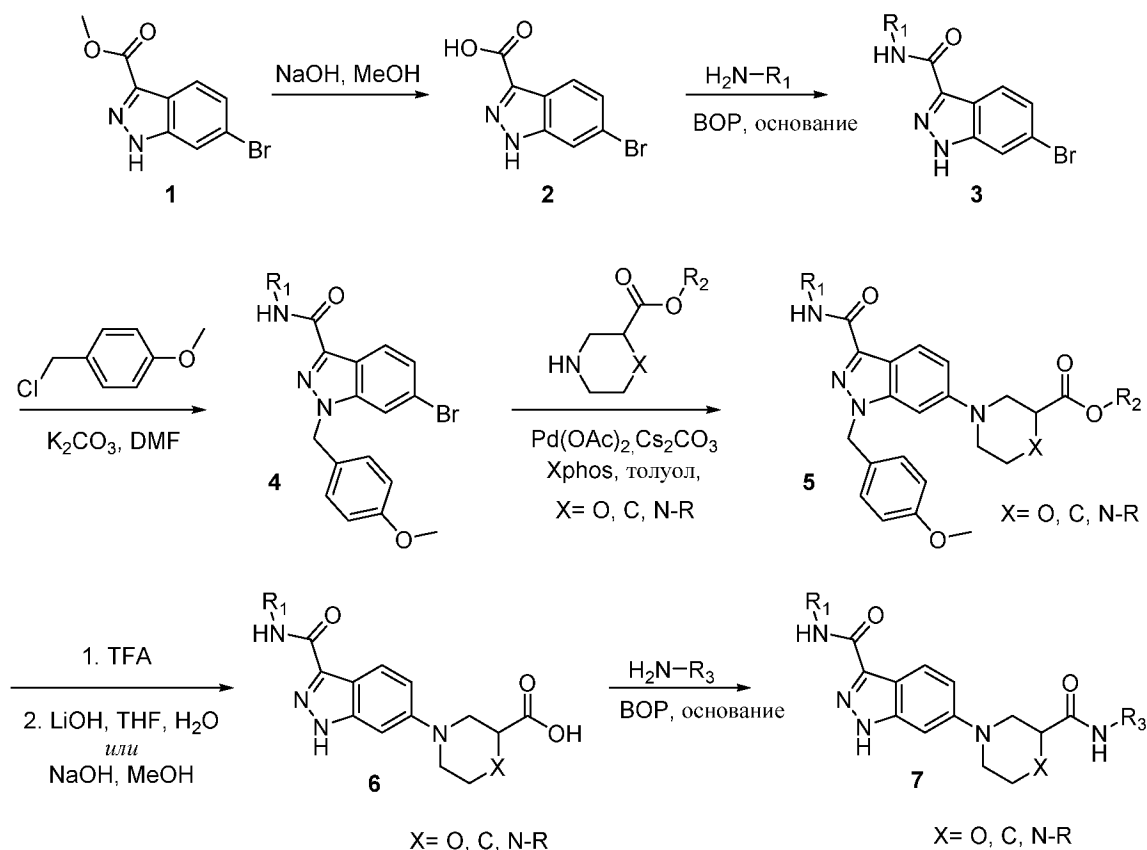
Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть синтезированы многими способами, доступными специалистам области органической химии (Maffrand, J. P. et al., Гетероцикл, 16(1):35-7 (1981)). Общие схемы синтеза для получения соединений в соответствии с настоящим изобретением описаны ниже. Такие схемы являются иллюстративными и не предназначены ограничивать возможные методики, которые

специалист настоящей области техники может использовать для получения соединений, раскрытых в настоящем описании. Различные способы получения соединений по настоящему изобретению будут очевидны специалисту настоящей области техники. Кроме того, различные стадии в синтезе могут быть выполнены в переменной последовательности с получением требуемого соединения или соединений.

Примеры соединений в соответствии с настоящим изобретением, полученные способами, описанными в общих схемах, представлены в промежуточных соединениях и разделе примеров, изложенных далее. Соединения примеров типично получали в виде рацемических смесей. Получение гомохиральных соединений примеров может быть проведено методиками, известными специалисту настоящей области техники. Например, гомохиральные соединения могут быть получены разделением рацемических продуктов методом препаративной HPLC с хиральной фазой. Альтернативно, соединения примеров могут быть получены способами, известными для получения энантимерно обогащенных продуктов. Они включают в себя без ограничения включение функциональных групп хирального вспомогательного элемента в рацемические промежуточные соединения, которые служат для контроля диастереоселективности трансформаций с обеспечением энантимерно обогащенных продуктов после расщепления хирального вспомогательного элемента.

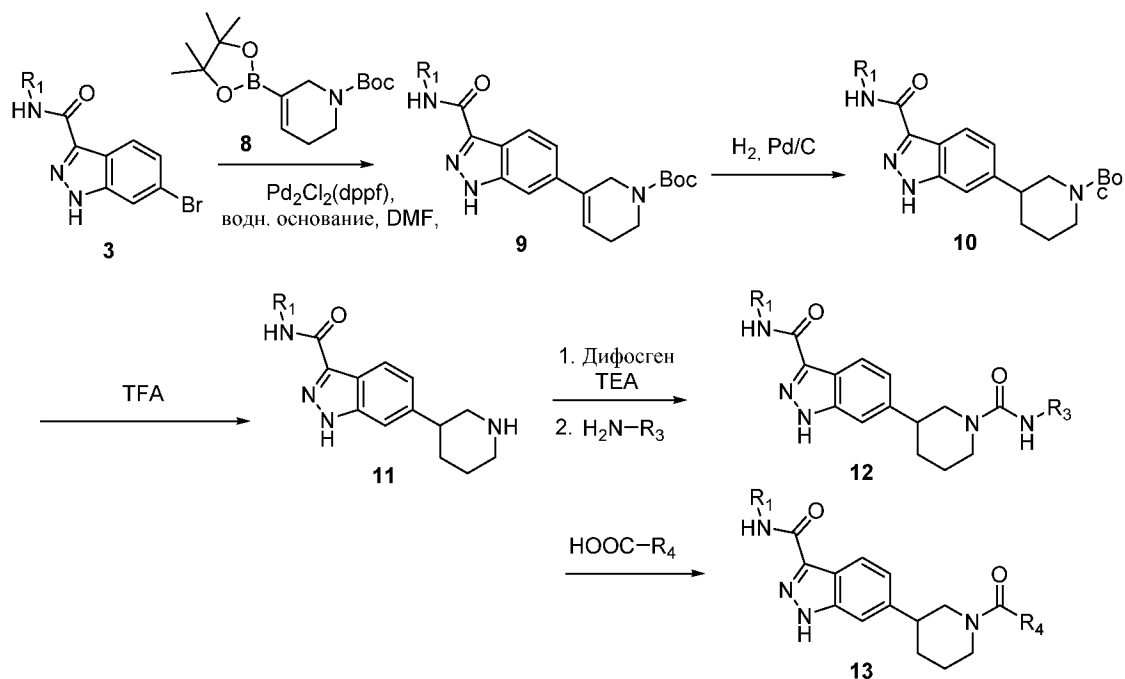
На схеме 1 описан путь синтеза соединения 7. При помощи гидролиза и амидного сочетания может быть получено соединение 3. Введением защитных групп к 1H-индазольной группе в соединении 3 с пара-метоксибензильной группой с предшествующей реакцией Бухвальда получали соединение 5. Снятием защитных групп при кислотных условиях при повышенных температурах и гидролизом получали соединения, подобные соединению 6. Соединения, примерами которых является соединение 7, могут быть образованы амидным сочетанием, опосредованным реагентом BOP, как показано на схеме, или альтернативным реагентом амидного сочетания. Применение ангидрида или хлорида карбоновой кислоты также может воздействовать на такую трансформацию.

Схема 1



На схеме 2 показан подход к синтезу соединений, содержащих 3-пиперидиновый линкер (**12**, **13**). Соединение **3** могут подвергаться реакции сочетания Сузуки с соединением **8** с получением соединений, таких как соединение **9**. Восстановлением и снятием защитных групп с соединения **9** могут быть получены пиперидины, подобные соединению **11**. Аналоги, примерами которых является соединение **12**, могут быть получены одностадийной реакцией сочетания с дифосгеном с последующим добавлением аминов. Соединения, примерами которых является соединение **13**, могут быть образованы амидным сочетанием, опосредованным реагентом BOP, как показано на схеме, или альтернативным реагентом амидного сочетания. Применение ангидрида или хлорида карбоновой кислоты также может воздействовать на такую трансформацию.

Схема 2



Очистку промежуточных соединений и конечных продуктов проводили методом хроматографии или с нормальной, или обращенной фазой. Хроматографию с нормальной фазой на системе ISCO проводили с применением предварительно укомплектованных SiO_2 картриджей с элюированием с любыми градиентами гексанов и этилацетата или дихлорметана и метанола, если не указано иное. Препаративную HPLC с обращенной фазой или LCMS проводили с применением C18 колонок с элюированием с градиентами растворителя А (90% воды, 10% метанола, 0,1% TFA) и растворителя В (10% воды, 90% метанола, 0,1% TFA, UV 220 нм), или с градиентами растворителя А (95% воды, 5% ацетонитрила, 0,1% TFA) и растворителя В (5% воды, 95% ацетонитрила, 0,1% TFA, UV 220 нм), или с градиентами растворителя А (98% воды, 2% ацетонитрила, 0,05% TFA) и растворителя В (98% ацетонитрила, 2% воды, 0,05% TFA, UV 254 нм), или с градиентами растворителя А (95% воды, 5% ацетонитрила с 10 мМ ацетата аммония) и растворителя В (95% ацетонитрила, 5% вода с 10 мМ ацетата аммония).

В большинстве примеров две аналитические LCMS пробы использовали для определения конечной чистоты.

Способ А: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, $2,1 \times 50$ мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 50°C ; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем выдерживание в течение 0,75 минуты при 100% В; поток: 1,11 мл/мин; определение: UV при 220 нм.

Способ В: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, $2,1 \times 50$ мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5

ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем выдерживание в течение 0,75 минуты при 100% В; поток: 1,11 мл/мин; определение: UV при 220 нм.

В меньшинстве примеров аналитические HPLC пробы использовали для определения конечной чистоты.

Способ А: колонка: Sunfire C18, 3,0 × 150 мм, частицы размером 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; градиент: 0-100% В в течение 10 минут; поток: 1 мл/мин; определение: UV при 220 и 254 нм.

Способ В: колонка: Xbridge Phenyl, 3,0 × 150 мм, частицы размером 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; градиент: 0-100% В в течение 10 минут; поток: 1 мл/мин; определение: UV при 220 и 254 нм.

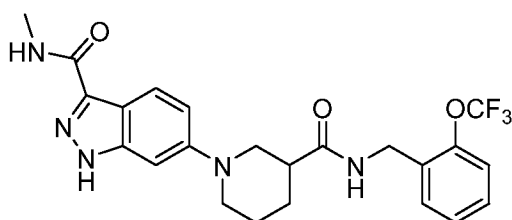
Способ С: колонка: XBridge C18, 3,0 × 150 мм, частицы размером 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол:вода с 10 mM бикарбонатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол:вода с 10 mM бикарбонатом аммония; градиент: 0-100% В в течение 15 минут; поток: 1 мл/мин; определение: UV при 220 и 254 нм.

Способ D: колонка: XBridge Phenyl, 3,0 × 150 мм, частицы размером 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол:вода с 10 mM бикарбонатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол:вода с 10 mM бикарбонатом аммония; градиент: 0-100% В в течение 15 минут; поток: 1 мл/мин; определение: UV при 220 и 254 нм.

Большинство записей масс-спектров: LCMS (ESI) m/z: [M+H]⁺ ВЕН C18, 2,11 × 50 мм, 1,7 мкм; подвижная фаза А: 2:98 вода:ацетонитрил с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 98:2 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; градиент: 0-100% В в течение 2 минут; поток: 0,8 мл/мин; определение: UV при 220 нм.

ЯМР спектры прогоняли с подавлением сигналов воды, если не отмечено иное. Если подавление сигналов воды влияло на характеристику соединений методом ЯМР, это отмечено в тексте.

Пример 1. N-метил-6-[3-({[2-(трифторметокси)фенил]метил}карбамоил)пиперидин-1-ил]-1H-индазол-3-карбоксаимид



1A: 6-бром-1H-индазол-3-карбоновая кислота: раствор метил-6-бром-1H-индазол-3-

карбоксилата (5 г, 19,60 ммоль) и 1 н NaOH (49,0 мл, 49,0 ммоль) в MeOH (70 мл) нагревали до 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который растворяли в воде (100 мл). Водный раствор подкисляли при 0°C при помощи 1 н HCl раствора до достижения значения pH приблизительно 4-5. Твердое вещество собирали как 6-бром-1H-индазол-3-карбоновая кислота (4,60 г, 19,08 ммоль, 97%).

MS ESI m/z 241,1 (M+H)

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,08 (dd, $J=8,7$, 0,6 Гц, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 1H), 7,41 (dd, $J=8,7$, 1,6 Гц, 1H).

1B: 6-бром-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид: к раствору 6-бром-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (1,7 г, 7,05 ммоль), метанамина, HCl (0,595 г, 8,82 ммоль) и DIPEA (3,08 мл, 17,63 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли BOP (3,90 г, 8,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали. Воду (100 мл) добавляли к неочищенному веществу и смесь обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин. Твердое вещество собирали как 6-бром-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид (1,95 г, 7,55 ммоль, 107%).

MS ESI m/z 254,0 (M+H).

1C: 6-бром-1-(4-метоксибензил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид: к раствору 6-бром-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамида (1,95 г, 7,67 ммоль) и K₂CO₃ (2,65 г, 19,19 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли 4-метоксибензилхлорид (1,359 мл, 9,98 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. реакцию концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с CH₂Cl₂/EtOAc (10/1) с получением 6-бром-1-(4-метоксибензил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамида (2,609 г, 6,72 ммоль, 88%).

MS ESI m/z 374,0 (M+H).

1D: метил-1-(1-(4-метоксибензил)-3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)пиперидин-3-карбоксилат: дегазированный раствор 6-бром-1-(4-метоксибензил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамида (700 мг, 1,870 ммоль), метилпиперидин-3-карбоксилата, HCl (504 мг, 2,81 ммоль), Pd(OAc)₂ (25,2 мг, 0,112 ммоль), Cs₂CO₃ (1524 мг, 4,68 ммоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенила, XPhos (89 мг, 0,187 ммоль) в DMF (8 мл) нагревали до 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (150 мл). Раствор промывали 10% раствором LiCl (30 мл × 2), соевым раствором (30 мл) и сушили над Na₂SO₄. Фильтрацией и концентрированием получали неочищенный продукт, который очищали на колонке с силикагелем с CH₂Cl₂/EtOAc (1/0 - 5/1) с получением метил-1-(1-(4-метоксибензил)-3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)пиперидин-3-карбоксилата

(235 мг, 0,535 ммоль, 29%).

MS ESI m/z 437,2 (M+H)

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,00 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,05 (dd, $J=9,0$, 2,1 Гц, 1H), 6,89 - 6,83 (m, 2H), 6,80 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,72 - 3,62 (m, 4H), 3,53 - 3,43 (m, 1H), 3,12 (dd, $J=12,5$, 9,3 Гц, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,93 - 2,84 (m, 1H), 2,75 - 2,64 (m, 1H), 2,01 - 1,94 (m, 1H), 1,86 - 1,63 (m, 3H).

1E: метил-1-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)пиперидин-3-карбоксилат, TFA: раствор метил-1-(1-(4-метоксибензил)-3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)пиперидин-3-карбоксилата (242 мг, 0,554 ммоль) в TFA (0,043 мл, 0,554 ммоль) нагревали до 130°C в течение 45 мин при микроволновом облучении. Реакционную смесь концентрировали с получением метил-1-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)пиперидин-3-карбоксилата, TFA, который сразу использовали в последующей химической реакции.

MS ESI m/z 317,2 (M+H).

1F: 1-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)пиперидин-3-карбоновая кислота: раствор метил-1-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)пиперидин-3-карбоксилата (175 мг, 0,554 ммоль) и 1 н NaOH (1,385 мл, 1,385 ммоль) в MeOH (10 мл) нагревали до 100°C в течение 30 мин при микроволновом облучении. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Воду (10 мл) добавляли к неочищенному продукту и раствор подкисляли 1 н HCl до значения pH приблизительно 4 - 5. Твердое вещество собирали как (205,4 мг, 0,586 ммоль, 106%).

MS ESI m/z 303,2 (M+H).

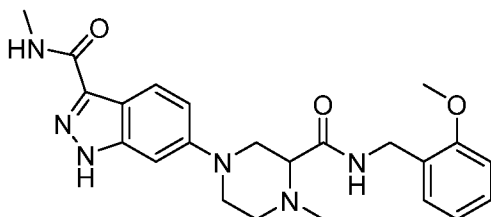
1: Реагенты получали в невысоких пробирках и помещали в Bohdan Miniblock XT. Раствор получали растворением 1-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (150 мг) в DMF (3,0 мл). Другой раствор получали растворением BOP (439 мг) в DMF (3,0 мл). В сосуд, содержащий (2-(трифторметокси)фенил)метанамин (12,7 мг, 0,066 ммоль), добавляли 1-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)пиперидин-3-карбоновую кислоту (10 мг, 0,033 ммоль, 200 мкл раствора), затем BOP (29,3 мг, 0,066 ммоль, 200 мкл раствора) и DIEA (0,029 мл, 0,165 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. всю ночь. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-60% B в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и сушили центрифугальным выпариванием. N-метил-6-[3-({[2-(трифторметокси)фенил]метил}карбамоил)пиперидин-1-ил]-1H-

индазол-3-карбоксамид (10,3 мг, 21,7 мкмоль, 65,6%) выделяли.

MS ESI m/z 476,3 ($M+H$)

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,46 (br t, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,18 (br d, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,44 - 7,30 (m, 4H), 7,04 (br d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,44 - 4,27 (m, 2H), 3,82 - 3,64 (m, 2H), 2,86 (br t, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,79 (d, $J=4,6$ Гц, 3H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,59 (br s, 1H), 1,91 (br d, $J=3,4$ Гц, 1H), 1,77 (br s, 1H), 1,66 - 1,54 (m, 2H), NH нарушен при подавлении воды.

Пример 2. 6-(3-{[(2-метоксифенил)метил]карбамоил}-4-метилпиперазин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид



2А: 1-трет-бутил-2-метил-4-(1-(4-метоксибензил)-3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)пиперазин-1,2-дикарбоксилат: дегазированный раствор 6-бром-1-(4-метоксибензил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид (148 мг, 0,395 ммоль), сложного метилового эфира 1-N-Вос-пиперазин-2-карбоновой кислоты (145 мг, 0,593 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (5,33 мг, 0,024 ммоль), CS_2CO_3 (193 мг, 0,593 ммоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенила, XPhos (18,85 мг, 0,040 ммоль) в толуоле (1 мл) нагревали до 100°C в течение 2 суток. Реакционную смесь концентрировали. Воду добавляли и взвесь обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин. Твердое вещество собирали как 1-трет-бутил-2-метил-4-(1-(4-метоксибензил)-3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)пиперазин-1,2-дикарбоксилат.

MS ESI m/z 538,4 ($M+H$).

2В: 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(1-(4-метоксибензил)-3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)пиперазин-2-карбоновая кислота: раствор 1-трет-бутил-2-метил-4-(1-(4-метоксибензил)-3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)пиперазин-1,2-дикарбоксилата (225 мг, 0,419 ммоль) и 1 н раствор NaOH (0,628 мл, 0,628 ммоль) в MeOH (2 мл) нагревали до 100°C в течение 40 мин при микроволновом облучении. Реакционную смесь концентрировали. Воду (10 мл) добавляли к неочищенному остатку, который подкисляли до значения pH приблизительно 4. Твердое вещество собирали как (186 мг, 0,334 ммоль, 80%).

MS ESI m/z 524,4 ($M+H$)

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,03 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,90 - 6,84

(m, 4H), 5,54 (s, 2H), 4,78 - 4,65 (m, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 4,00 - 3,91 (m, 1H), 3,77 - 3,74 (m, 4H), 3,59 (br dd, $J=7,2$, 4,5 Гц, 1H), 2,98 - 2,92 (m, 4H), 2,84 - 2,70 (m, 1H), 1,49 (br d, $J=11,9$ Гц, 9H).

2C: 4-(1-(4-метоксибензил)-3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)пиперазин-2-карбоновая кислота, TFA: раствор 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(1-(4-метоксибензил)-3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (144,2 мг, 0,275 ммоль) и TFA (0,424 мл, 5,51 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) перемешивали при 23°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 4-(1-(4-метоксибензил)-3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)пиперазин-2-карбоновой кислоты, TFA (163 мг, 0,274 ммоль, 100%).

MS ESI m/z 424,2 (M+H).

2D: 4-(1-(4-метоксибензил)-3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)-1-метилпиперазин-2-карбоновая кислота: раствор 4-(1-(4-метоксибензил)-3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)пиперазин-2-карбоновой кислоты, TFA (163 мг, 0,303 ммоль) и формальдегида (0,113 мл, 1,516 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) и уксусной кислоте (0,050 мл) перемешивали при 23°C в течение 1 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (64,3 мг, 0,303 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали на преп. HPLC с получением (88 мг, 0,201 ммоль, 66%).

MS ESI m/z 438,1 (M+H)

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 7,00 - 6,96 (m, 1H), 6,89 - 6,82 (m, 2H), 5,57 (s, 2H), 4,14 - 4,00 (m, 1H), 3,87 - 3,77 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,70 - 3,61 (m, 1H), 3,44 - 3,33 (m, 2H), 3,27 - 3,16 (m, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,95 (s, 3H).

2E: 1-метил-4-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)пиперазин-2-карбоновая кислота, TFA: раствор 4-(1-(4-метоксибензил)-3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)-1-метилпиперазин-2-карбоновой кислоты (88 мг, 0,201 ммоль) в TFA (0,015 мл, 0,201 ммоль) и воде (0,030 мл) нагревали до 120°C в течение 25 мин при микроволновом облучении. Реакционную смесь концентрировали с получением 1-метил-4-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)пиперазин-2-карбоновой кислоты, TFA (113,6 мг), которую использовали как есть в последующей химической реакции.

MS ESI m/z 318,1 (M+H).

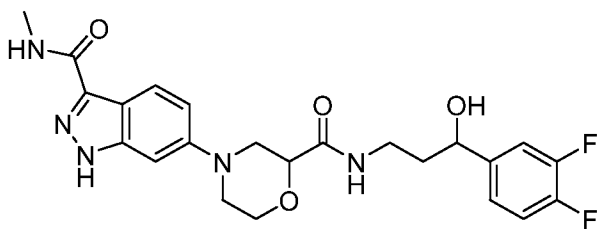
2: К раствору 1-метил-4-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (15 мг, 0,047 ммоль), (2-метоксифенил)метанамина (6,11 мкл, 0,047 ммоль) и DIPEA (0,041 мл, 0,236 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли BOP (31,4 мг, 0,071 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 2 суток. Неочищенное

вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 23 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и сушили центрифугальным выпариванием. 6-(3-{[(2-метоксифенил)метил]карбамоил}-4-метилпиперазин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид (3 мг, 6,9 мкмоль, 14,6%) выделяли.

MS ESI m/z 437,2 (M+H)

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,30 - 8,20 (m, 2H), 7,94 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,23 (br t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,16 (br d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,03 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,97 (br d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,89 (br t, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,28 (br d, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,68 - 3,57 (m, 1H), 3,03 - 2,73 (m, 8H), 2,35 - 2,26 (m, 1H), 2,19 (s, 3H).

Пример 3. 6-(2-{[3-(3,4-дифторфенил)-3-гидроксипропил]карбамоил}морфолин-4-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид



3A: этил-4-(1-(4-метоксибензил)-3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)морфолин-2-карбоксилат: дегазированный раствор 6-бром-1-(4-метоксибензил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид (195,6 мг, 0,523 ммоль), этилморфолин-2-карбоксилата (125 мг, 0,784 ммоль), Pd(OAc) $_2$ (7,04 мг, 0,031 ммоль), Cs $_2$ CO $_3$ (255 мг, 0,784 ммоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенила, XPhos (24,92 мг, 0,052 ммоль) в толуоле (3 мл) нагревали до 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем с CH $_2$ Cl $_2$ /EtOAc (2/1) с получением этил-4-(1-(4-метоксибензил)-3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)морфолин-2-карбоксилата (99 мг, 0,208 ммоль, 40%).

MS ESI $m.z$ 453,1 (M+H)

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 8,25 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 2H), 7,03 (dd, $J=9,0$, 2,0 Гц, 1H), 6,89 - 6,83 (m, 2H), 6,61 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,36 (dd, $J=9,0$, 3,1 Гц, 1H), 4,31 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,18 (dt, $J=11,5$, 3,4 Гц, 1H), 3,90 - 3,81 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (dd, $J=12,5$, 2,1 Гц, 1H), 3,38 - 3,31 (m, 1H), 3,12 (dd, $J=12,1$, 8,9 Гц, 1H), 3,07 - 2,99 (m, 4H), 1,35 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

3В: этил-4-(3-(метилкарбамоил)-1Н-индазол-6-ил)морфолин-2-карбоксилат, TFA: раствор этил-4-(1-(4-метоксибензил)-3-(метилкарбамоил)-1Н-индазол-6-ил)морфолин-2-карбоксилата (100 мг, 0,221 ммоль) в TFA (1 мл) нагревали до 130°C в течение 45 мин при микроволновом облучении. Реакционную смесь концентрировали с получением этил-4-(3-(метилкарбамоил)-1Н-индазол-6-ил)морфолин-2-карбоксилата, TFA, который использовали как есть в последующей химической реакции.

MS ESI m/z 333,1 (M+H).

3С: 4-(3-(метилкарбамоил)-1Н-индазол-6-ил)морфолин-2-карбоновая кислота: раствор этил-4-(3-(метилкарбамоил)-1Н-индазол-6-ил)морфолин-2-карбоксилата (73,5 мг, 0,221 ммоль) и 1 н раствор NaOH (0,553 мл, 0,553 ммоль) в этаноле (2 мл) перемешивали при 23°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Воду (5 мл) добавляли и раствор подкисляли 1 н раствором HCl до значения pH приблизительно 4. Твердое вещество собирали как 4-(3-(метилкарбамоил)-1Н-индазол-6-ил)морфолин-2-карбоновую кислоту (63,5 мг, 0,199 ммоль, 90%).

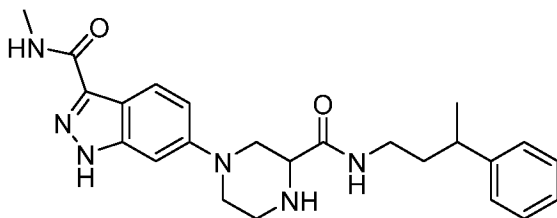
MS ESI m/z 305,1 (M+H).

3: К раствору 4-(3-(метилкарбамоил)-1Н-индазол-6-ил)морфолин-2-карбоновой кислоты (9 мг, 0,030 ммоль), 3-амино-1-(3,4-дифторфенил)пропан-1-ола (5,54 мг, 0,030 ммоль) и DIPEA (0,013 мл, 0,074 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли BOP (15,70 мг, 0,035 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 1 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-60% В в течение 18 минут, затем выдерживание в течение 3 минут при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и сушили центрифугальным выпариванием. 6-(2-{[3-(3,4-дифторфенил)-3-гидроксипропил]карбамоил}морфолин-4-ил)-N-метил-1Н-индазол-3-карбоксамид (8,6 мг, 18,2 мкмоль, 60,5%) выделяли.

MS ESI m/z 473,9 (M+H)

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,24 (br d, $J=4,5$ Гц, 1H), 7,99 - 7,89 (m, 2H), 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,15 (br s, 1H), 7,05 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,58 (br s, 1H), 4,13 - 3,96 (m, 2H), 3,52 (br d, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,24 - 3,10 (m, 2H), 2,86 - 2,74 (m, 4H), 2,67 (br t, $J=11,3$ Гц, 1H), 1,84 - 1,67 (m, 2H). 2 СН заглубленные подавлением воды.

Пример 4. N-метил-6-{3-[(3-фенилбутил)карбамоил]пиперазин-1-ил}-1Н-индазол-3-карбоксамид



4A: трет-бутил-4-(1-(4-метоксибензил)-3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)-2-((3-фенилбутил)карбамоил)пиперазин-1-карбоксилат: к раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(1-(4-метоксибензил)-3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,048 ммоль), 3-фенилбутан-1-амин, HCl (8,87 мг, 0,048 ммоль) и DIPEA (0,021 мл, 0,119 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли BOP (25,3 мг, 0,057 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, добавляли воду (2 мл) и взвесь обрабатывали ультразвуком течение 5 мин. Твердое вещество собирали как трет-бутил-4-(1-(4-метоксибензил)-3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)-2-((3-фенилбутил)карбамоил)пиперазин-1-карбоксилат (58,2 мг), который использовали как есть в последующей химической реакции.

MS ESI m/z 655,4 (M+H)

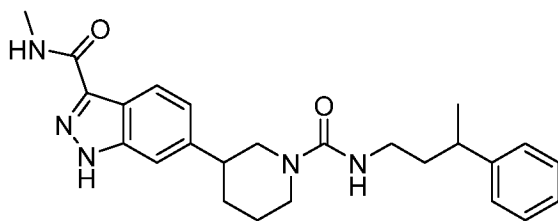
4: раствор трет-бутил-4-(1-(4-метоксибензил)-3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)-2-((3-фенилбутил)карбамоил)пиперазин-1-карбоксилата (58,2 мг, 0,089 ммоль) в TFA (1 мл) перемешивали при 23°C в течение 30 мин. Воду (0,030 мл) добавляли и реакционную смесь нагревали до 100°C в масляной бане в течение 4 ч и при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и растворяли в MeOH (1 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 19 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и сушили центрифугальным выпариванием. N-метил-6-{3-[(3-фенилбутил)карбамоил]пиперазин-1-ил}-1H-индазол-3-карбоксамид (15,6 мг, 35,9 мкмоль, 40,3%) выделяли.

MS ESI m/z 435 (M+H)

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,21 (br d, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,93 (br d, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,28 (br d, $J=4,2$ Гц, 2H), 7,21 (br d, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 7,03 (br d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,51 (br d, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,11 - 2,67 (m, 11H), 1,78 - 1,64 (m, 2H), 1,19 (br d, $J=6,8$ Гц, 3H). Примечание: один CH, перекрытый ЯМР растворителя.

Пример 5. N-метил-6-{1-[(3-фенилбутил)карбамоил]пиперидин-3-ил}-1H-индазол-

3-карбоксамид



5A: трет-бутил-3-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат: дегазированный раствор 6-бром-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид (100 мг, 0,394 ммоль), трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2h)-карбоксилата (122 мг, 0,394 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ аддукта (19,28 мг, 0,024 ммоль) и 2 М раствора трехосновного фосфата калия (0,590 мл, 1,181 ммоль) в DMF (2,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), которую промывали 10% LiCl (20 мл $\times$ 2), соевым раствором (20 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Фильтрацией и концентрированием получали неочищенный продукт, который растирали в порошок в MeOH (2 мл). Твердое вещество собирали как трет-бутил-3-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (96,5 мг, 0,267 ммоль, 68%).

MS ESI m/z 357,3 ($\text{M}+\text{H}$).

5B: трет-бутил-3-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-карбоксилат: суспензионный раствор трет-бутил-3-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (86,5 мг, 0,243 ммоль) и Pd/C (15,50 мг, 0,015 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали в атмосфере H_2 из баллона (0,489 мг, 0,243 ммоль) в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением (64 мг, 0,179 ммоль, 74%).

MS ESI m/z 357,4 ($\text{M}-\text{H}$).

5C: N-метил-6-(пиперидин-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид, HCl: раствор трет-бутил-3-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата (64 мг, 0,179 ммоль) и TFA (0,014 мл, 0,179 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) перемешивали при 23°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали с применением Isco хроматографии с обращенной фазой (Combiflash RF200, 30 g C18 Redisep Rf high performance gold колонка, растворитель А: 0,1% TFA в воде/MeOH (90/10), растворитель В: 0,1% TFA в воде/MeOH (10/90), скорость потока: 35 мл/мин, 10 – 70% В) с получением продукта. Продукт обрабатывали 2,5 М HCl в EtOH (0,5 мл) и концентрировали с получением N-метил-6-(пиперидин-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид, HCl (37 мг, 0,126 ммоль, 70%).

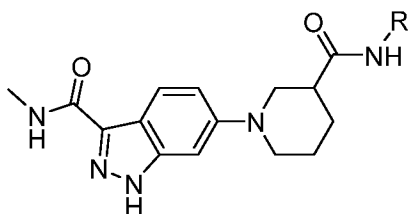
MS ESI m/z 259,1 ($\text{M}+\text{H}$).

5: к раствору N-метил-6-(пиперидин-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксамида, 6 TFA (14,6 мг, 0,015 ммоль) и Et₃N (10,80 мкл, 0,077 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) при 23°C добавляли дифосген (2,80 мкл, 0,023 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли 3-фенилбутан-1-амин (11,56 мг, 0,077 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 48 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 22 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и сушили центрифугальным выпариванием. N-метил-6-{1-[(3-фенилбутил)карбамоил]пиперидин-3-ил}-1H-индазол-3-карбоксамид (4,8 мг, 11,1 мкмоль, 73,8%) выделяли.

MS ESI m/z 434,1 (M+H)

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,31 (br d, J=4,6 Гц, 1H), 8,07 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 2H), 7,24 - 7,13 (m, 4H), 6,44 (br s, 1H), 4,08 - 3,94 (m, 2H), 3,02 - 2,92 (m, 1H), 2,91 - 2,84 (m, 1H), 2,80 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,77 - 2,62 (m, 4H), 1,93 (br d, J=9,7 Гц, 1H), 1,75 - 1,64 (m, 4H), 1,50 - 1,40 (m, 1H), 1,18 (d, J=6,9 Гц, 3H).

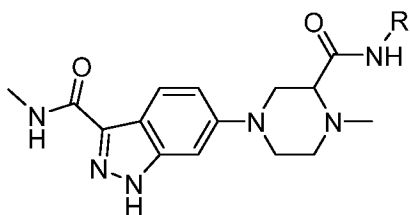
Таблица 1. Соединения в таблице 1 получали способами, подобными описанными в примере 1. Все соединения являются рацемическими, если не отмечено иное.



Прим.	Название	R	Набл. ион (M+H)
6	6-{3-[(2-гидрокси-3-феноксипропил)карбамоил]пиперидин-1-ил}-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид, гомохиральный, неизвестный изомер		452,2
7	6-{3-[(2-гидрокси-3-феноксипропил)карбамоил]пиперидин-1-ил}-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид, гомохиральный, неизвестный изомер		452,3

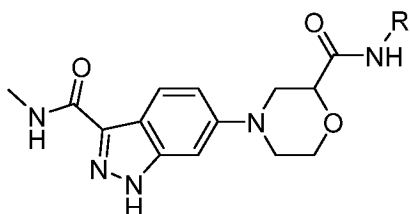
8	N-метил-6-(3-{[(2-феноксифенил)метил] карбамоил} пиперидин-1-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид		484,0
9	6-(3-{[3-(циклогексилокси)пропил] карбамоил} пиперидин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид		442,2
10	6-{3-[(3-гидрокси-3-фенилпропил) карбамоил] пиперидин-1-ил}-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид, диастереомерная смесь		436,3
11	6-{3-[(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)карбамоил] пиперидин-1-ил}-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид		457,9
12	6-[3-({[2-(циклопропилметокси)фенил] метил} карбамоил) пиперидин-1-ил]-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид		462,3
13	6-(3-{[3-(4-фторфенокси)пропил] карбамоил} пиперидин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид		453,9
14	6-(3-{[3-(3,4-дифторфенил)-3-гидроксипропил] карбамоил} пиперидин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид, диастереомерная смесь		472,0
15	N-метил-6-{3-[(3-фенилциклогексил) карбамоил] пиперидин-1-ил}-1H-индазол-3-карбоксамид, диастереомерная смесь, неизвестные цис и транс		460,4
16	N-метил-6-{3-[(3-фенилциклогексил) карбамоил] пиперидин-1-ил}-1H-индазол-3-карбоксамид диастереомерная смесь, неизвестные цис и транс		460,4
17	N-метил-6-{3-[(3-фенилбутил)карбамоил] пиперидин-1-ил}-1H-индазол-3-карбоксамид, диастереомерная смесь		434,4

Таблица 2. Соединения в таблице 1 получали способами, подобными описанными в примере 2. Все соединения являются диастереомерными смесями.

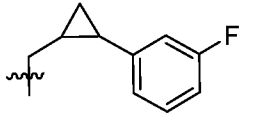
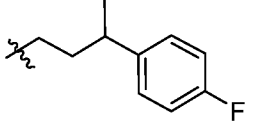
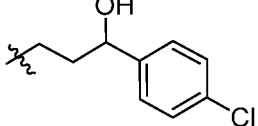
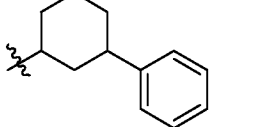


Прим.	Название	R	Набл. ион (M+H)
18	6-{3-[(3-гидрокси-3-фенилпропил)карбамоил]-4-метилпиперазин-1-ил}-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид		451,3
19	6-(3-{[3-(4-фторфенил)бутил]карбамоил}-4-метилпиперазин-1-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид		467,1
20	N-метил-6-{4-метил-3-[(3-фенилбутил)карбамоил]пиперазин-1-ил}-1H-индазол-3-карбоксамид		449,3

Таблица 3. Соединения в таблице 1 получали способами, подобными описанными в примере 3. Все соединения являются рацемическими, если не отмечено иное.

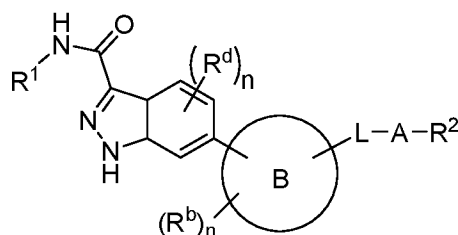


Прим.	Название	R	Набл. ион (M+H)
21	6-{2-[(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)карбамоил]морфолин-4-ил}-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид		460,2
22	N-метил-6-{2-[(3-фенилбутил)карбамоил]морфолин-4-ил}-1H-индазол-3-карбоксамид, диастереомерная смесь		436,2

23	6-[2-({[2-(3-фторфенил)циклопропил]метил} карбамоил)морфолин-4-ил]-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид, TFA, диастереомерная смесь		452,1
24	6-(2-{ [3-(4-фторфенил)бутил]карбамоил} морфолин-4-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид, диастереомерная смесь		454,2
25	6-(2-{ [3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил] карбамоил} морфолин-4-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид, диастереомерная смесь		472,0
26	N-метил-6-{2-[(3-фенилциклогексил)карбамоил] морфолин-4-ил}-1H-индазол-3-карбоксамид, диастереомерная смесь		462,1

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединения формулы (I) или их соль, где



(I)

кольцо В представляет собой пиперидинил, пиперазинил или морфолинил;

R^1 представляет собой H, галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси или C_{1-3} дейтероалкокси;

R^b представляет собой H, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкил, C_{1-3} галогеналкокси, C_{1-3} дейтероалкил, C_{1-3} дейтероалкокси, галоген, NH_2 или CN;

R^d независимо представляет собой H, галоген или C_{1-3} алкил;

L представляет собой $C(O)NR^a$;

R^a независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{1-4} дейтероалкил;

A представляет собой A' или $A'-L'$,

A' представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 OH, C_{1-4} дейтероалкил, замещенный 0-1 OH, C_{3-6} циклоалкил- C_{0-3} -алкил-, C_{0-3} -алкил- C_{3-6} циклоалкил-, пирролил- C_{1-3} -алкил-, C_{1-3} -алкилпирролил-, пиразолил- C_{1-3} -алкил- или C_{1-3} -алкилпиразолил-;

L' представляет собой -O-;

R^2 представляет собой фенил или 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N и O, где любая из фенильных или гетероциклических групп замещена 0-3 R^{2a} ;

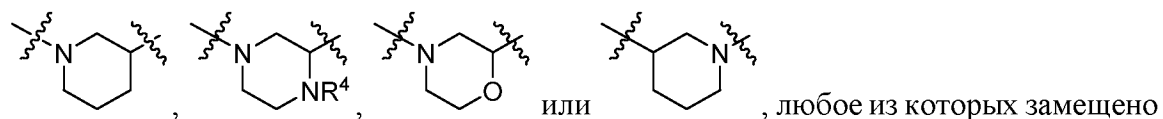
R^{2a} представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, гидрокси- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} дейтероалкил, C_{1-6} дейтероалкокси, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галогенциклоалкил, C_{3-6} циклоалкокси, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкокси-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} дейтероалкокси-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} галогеналкокси-, C_{1-6} алкокси- C_{1-3} алкил-, C_{3-6} циклоалкокси- C_{1-3} алкил-, C_{1-4} алкил-SO₂-, C_{3-6} циклоалкил-SO₂-, C_{6-10} арил-S-, $NR^{2c}R^{2d}CO$ -, гетероцикл-, гетероцикл-O-, гетероцикл-CH₂-, где каждый гетероцикл независимо представляет собой 4-6-членное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из N и O, и где каждый алкил, циклоалкил

или гетероцикл замещен 0-2 R^{2b} ;

R^{2b} в каждом случае независимо представляет собой C_{1-3} алкил, галоген, $C=O$ или C_{1-3} галогеналкил;

R^{2c} и R^{2d} независимо выбраны из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} дейтероалкила, C_{3-6} циклоалкила или взяты вместе с N, к которому они присоединены, с образованием 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, и замещенного 0-4 заместителями, выбранными из дейтерия или галогена; и n представляет собой 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1 или его соль, где кольцо В представляет собой



0-1 R^b ; и

R^4 представляет собой H или C_{1-3} алкил.

3. Соединение по пп. 1-2 или его соль, где

R^2 представляет собой фенил, пиридилил или пирролил, любой из которых замещен 0-3 R^{2a} .

4. Соединение по пп. 1-3 или его соль, где

A' представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 0-1 OH, или C_{1-4} дейтероалкил, замещенный 0-1 OH.

5. Соединение по пп. 1-4 или его соль, где

R^{2a} представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси или C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкокси-.

6. Соединение по пп. 1-5 или его соль, где

R^b представляет собой H, Cl, F, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси.

7. Соединение по пп. 1-6 или его соль, где

A представляет собой $-CH_2-$, CD_2- , $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CD_3)-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2CH(OH)-$ или $-CH_2-$ циклопропил-.

8. Соединение по пп. 1-6 или его соль, где

A представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, -циклогексил-, -пирролидинил- CH_2- или $-\text{CH}_2$ -циклопропил-.

9. Соединение по п. 7 или его соль, где

L представляет собой $\text{C}(\text{O})\text{NH}$; и

R^2 представляет собой фенил, замещенный 0-3 R^{2a} .

10. Соединение по пп. 1-9 или его соль, где соединение выбрано из примеров.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений по п. 1-10 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

12. Способ ингибирования активности казеинкиназы RIPK1 у пациента, при этом способ предусматривает стадию, на которой вводят пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное количество одного или нескольких соединений по пп. 1-10.

13. Способ лечения заболевания, при этом способ предусматривает стадию, на которой вводят субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений по п. 12, при котором заболевание выбрано из воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, ревматоидного артрита (RA) и сердечной недостаточности.