

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192472 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.02.09

(51) Int. Cl. C07D 215/54 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.02.07

(54) КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИПЕРИДИНИЛЬНЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ
И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРА C5a

(31) 62/816,726; 19177349.8; 62/873,612

(32) 2019.03.11; 2019.05.29; 2019.07.12

(33) US; EP; US

(86) PCT/EP2020/053171

(87) WO 2020/182384 2020.09.17

(71) Заявитель:
ИНФЛАРКС ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Ли Юн, Го Жэньфэн (US), Ридеман
Нильс Кристоф (DE)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к конденсированному пиперидинильному бициклическому, мета-замещенному пиперидинилу и родственными соединениям, которые модулируют активность рецептора C5a млекопитающих путем непосредственного связывания с рецептором C5a. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к их применению для лечения заболевания или расстройства, вовлекающего патогенную активацию рецепторов C5a.

202192472

A1

A1

202192472

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИПЕРИДИНИЛЬНЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ
СОЕДИНЕНИЯ И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ
В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРА C5a

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к конденсированному пиперидинильному бициклическому соединению, мета-замещенному пиперидинилу и родственными соединениям, которые модулируют активность рецептора C5a млекопитающих путем непосредственного связывания с рецептором C5a. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к их применению для лечения заболевания или расстройства, вовлекающего патогенную активацию рецепторов C5a.

Предшествующий уровень техники

C5a, генерируемый при активации системы комплемента

Система комплемента является важной ветвью врожденного иммунитета и играет критическую роль в защите хозяина от вторжения микробов. Эти функции выполняют функционально связанные белки, которые последовательно обнаруживают, маркируют и устраняют патогены и пораженные патогенами клетки. Белки комплемента в основном присутствуют в плазме циркулирующей крови для выполнения своих функций иммунного надзора. Эти белки неактивны в равновесном состоянии и активируются посредством ферментных каскадов в ответ на инфекции, патогенные механизмы и искусственные триггеры, такие как трансплантация органов.

Белки комплемента активируются тремя каноническими путями, которые различаются начальными механизмами активации. Эти три пути представляют собой классический, альтернативный и лектин-связывающий пути. Классический путь активируется комплексами антител. Альтернативный путь инициируется инородными поверхностями, такими как определенные молекулы, присутствующие на мембране микробов, измененными поверхностями клеток-хозяев в очагах поражения, искусственными поверхностями, встречающимися во время диализа почек. Лектин-связывающий путь запускается связыванием лектинового белка, связывающего маннозу, или фиколина с микробными углеводными структурами. При инициации прогрессирование и амплификация всех трех путей использует один и тот же основной механизм, включающий каскад ферментативного расщепления белков комплемента. Все три пути сходятся в образовании C3 конвертаз, что приводит к протеолизу C3 на биологически активные фрагменты C3a и C3b, которые, в свою очередь, приводят к

расщеплению C5 [1].

C5 представляет собой белок 190 кДа, содержащий альфа-цепь (~120 кДа) и бета-цепь (~75 кДа). Ферментативное расщепление N-конца альфа-цепи дает C5a. Человеческий C5a представляет собой глобулярный белок из 74 аминокислот, содержащий коровую структуру и гибкий C-конец. Сахаридная цепь, конъюгированная с остатком Asn в положении 64, имеет высоко вариабельную структуру, приводящую к молекулярной массе человеческого C5a в диапазоне от 10 кДа до 15 кДа.

Помимо C5a, протеолиз C5 также приводит к образованию C5b, который впоследствии образует C5b-9 (MAC, мембраноатакующий комплекс) с другими компонентами комплемента. C3a, C5a и MAC являются конечными эффекторами активации комплемента. MAC образует транс-клеточные мембранные каналы на патогенах или поврежденных клетках-хозяевах, что приводит к лизису клеток. C3a и C5a считаются анафилатоксинами из-за их мощных провоспалительных эффектов, в которых C5a является намного более мощным, чем C3a.

Функции C5a

C5a является ключевым фактором быстрого врожденного иммунного ответа на инфекции и травмы. C5a вызывает высвобождение гистамина и TNF-альфа. C5a активирует гранулоциты. В частности, C5a стимулирует спектр активности нейтрофилов. В более низких концентрациях C5a является мощным хемоаттрактантом нейтрофилов. В более высоких концентрациях C5a вызывает высвобождение ферментов из гранул, образование окислителей, вызывая окислительный взрыв. C5a стимулирует выработку и высвобождение провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, вызывают расширение сосудов, увеличивают проницаемость сосудов и дополнительно усиливают экстравазацию нейтрофилов. Нейтрофилы – это палка о двух концах. С одной стороны, они защищают от инфекций; с другой стороны, они напрямую вызывают острое или хроническое повреждение тканей при чрезмерной активности C5a.

C5a также играет роль в комплексной регуляции адаптивного иммунитета. C5a участвует во взаимодействиях между антигенпрезентирующими клетками и Т-клетками. C5a может модулировать дифференцировку, выживание и пролиферацию Т-клеток. Например, предполагается, что C5a-опосредованное праймирование и дифференцировка Th-17 клеток и продукция IL-17 являются основными механизмами некоторых аутоиммунных заболеваний [2].

Функции C5a в значительной степени опосредуются C5a рецептором 1.

C5a выполняет свою функцию через свой родственный рецептор, C5a рецептор 1 (C5aR1), и позже идентифицированный C5a рецептор-подобный 2 (C5aR2). Оба рецептора

состоят из семи спиральных трансмембранных доменов и имеют примерно 35% гомологии в первичной последовательности. C5aR1 экспрессируется иммунными клетками, включая гранулоциты и моноциты, а также не-миелоидными иммунными клетками, такими как Т-клетки. C5aR1 также обнаружен в неиммунных клетках многих органов, таких как почки, печень и легкие. C5aR1 представляет собой G-белок-ассоциированный рецептор, и он связан с несколькими G-белок-ассоциированными нисходящими сигнальными путями, такими как пути, опосредованные цАМФ и кальцием. Подходы с потерей функции, включая модели животных с дефицитом C5aR1 и фармакологическое ингибирование, показали, что C5aR1 опосредует многогранные функции C5a в различных патофизиологических контекстах, что требует применения ингибиторов C5aR1, таких как антитела и антагонисты, в фармацевтических разработках и клиниках с целью лечения расстройств, связанных с C5a [3].

C5aR2 локализуется как внутриклеточно, так и на клеточной мембране. Поскольку C5aR2 не связан с G-белками, он исторически рассматривался как нефункциональный рецептор-ловушка и, таким образом, привлекал гораздо меньше внимания по сравнению с C5aR1. Однако накопление экспериментальных наблюдений показало, что C5aR2 может оказывать как провоспалительное, так и противовоспалительное действие в зависимости от биологических условий.

Ось C5a-C5aR1 является многообещающей терапевтической мишенью для различных заболеваний.

C5a был связан с широким спектром заболеваний, включая расстройства, связанные с почками, сердечно-сосудистые нарушения, респираторные заболевания, кожные заболевания, артрит, нейродегенеративные расстройства (болезнь Альцгеймера, деменцию), синдром ишемии-реперфузии, рассеянный склероз, отторжение трансплантата, возрастную макулярную дегенерацию, нейтрофильные дерматозы и рак, но не ограничиваясь ими. В соответствии с этой точкой зрения, доклинические и клинические данные выявили потенциальные преимущества ингибирования взаимодействия C5a-C5aR1 при некоторых расстройствах [4-7].

Таргетинг рецепторов C5a или C5a по сравнению с таргетингом C5 или C3.

В принципе, есть несколько способов блокировать патогенные функции C5a. Его можно заблокировать путем прямой нейтрализации C5a, например, с использованием антитела против C5a, или ингибиторов C5aR1. Этого также можно достичь путем блокирования образования C5a посредством ингибирования расщепления C5, что может быть достигнуто путем таргетинга C5 как такового или его вышележащих активаторов, таких как C3. Однако блокирование функций C5a путем таргетинга его вышележащих

молекул комплемента по своей природе затруднено из-за существования внешних путей. Внешние пути относятся к путям, отличным от трех канонических путей, которые приводят к расщеплению C5 и последующему образованию C5a. Внешние пути используют широкий спектр протеаз, выходящих за пределы области комплемента. Эти протеазы включают протеазы, высвобождаемые микробами, связанные с каскадом коагулянтов или активируемые во время воспалительных реакций и повреждения тканей [8].

Следовательно, способы, нацеленные на C3 или C5, не блокируют расщепление C5 внешними путями и, таким образом, не полностью блокируют образование C5a, что может привести к нарушенным терапевтическим эффектам.

Кроме того, таргетинг рецепторов C5a или C5a по сравнению с таргетингом C5 и C3 имеет другие потенциальные клинические преимущества. Например, ингибирование C5 или C3 блокирует не только C5a, но также C5b и последующее формирование МАС. При этом таргетинг рецепторов C5a или C5a оставляет без изменений генерацию МАС, что может быть преимуществом, поскольку МАС играет важную роль в поддержании гомеостаза благодаря своим микробицидным и опухолевым эффектам. Клинические вмешательства, направленные на рецепторы C5a или C5a, могут нести меньший риск инфекционных осложнений, чем вмешательства, направленные на C5 или C3.

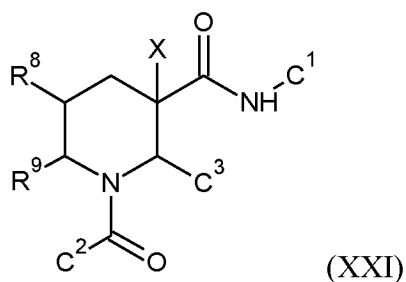
Технические проблемы, лежащие в основе настоящего изобретения

Как объяснялось выше, ось C5a-C5aR1 является многообещающей терапевтической мишенью для лечения различных расстройств. Авторы настоящего изобретения теперь смогли получить новые соединения, которые непосредственно нацелены на рецептор C5a, тем самым избегая недостатков, связанных с таргетингом C5 или C3.

Настоящее изобретение описывает синтез и биологическую активность новых модуляторов C5aR1. Соединения по настоящему изобретению обладают высокой аффинностью связывания с рецептором C5a и, следовательно, также высокой активностью блокирования физиологических эффектов, опосредованных C5a.

Изложение сущности изобретения

В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, имеющему общую формулу (XXI)



и его фармацевтически приемлемым солям, гидратам и ротамерам; где

C^1 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила, где гетероарильная группа имеет 1-3 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S; и где указанные арильные и гетероарильные группы при необходимости замещены 1-3 заместителями R^1 ;

C^2 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила, где гетероарильная группа имеет 1-3 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S; и где указанные арильная и гетероарильная группы при необходимости замещены 1-3 заместителями R^2 ;

C^3 выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила или гетероалкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} циклоалкил- C_{1-4} алкила, арила, арил- C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил- C_{1-4} алкила, гетероциклоалкила или гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, где гетероалкильная группа имеет от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где гетероциклоалкильная группа или часть содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и где гетероарильная группа имеет от 1 до 3 гетероатомов в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S, и каждый C^3 при необходимости замещен 1-3 заместителями R^3 ;

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, $-R^c$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NR^bC(O)_2R^c$, $-NR^a-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, и $-S(O)_2NR^aR^b$; где каждый R^a и R^b независимо выбран из водорода, C_{1-8} алкила и C_{1-8} галоалкила, или, когда присоединены к одному и тому же атому азота, могут быть объединены с атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O или S, и при необходимости замещены одним или двумя оксо; каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила или гетероалкила, C_{1-8} галоалкила, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, и где алифатические и/или циклические части R^a , R^b и R^c при необходимости дополнительно замещены 1-3 галогеновыми, гидроксидными, метильными, амино, алкиламино- и диалкиламино группами; и при необходимости, когда два заместителя R^1 находятся у соседних атомов, они объединяются с образованием конденсированного пяти- или шестичленного карбоциклического или гетероциклического кольца;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, $-NO_2$, $-R^f$, $-CO_2R^d$, $-CONR^dR^e$, $-C(O)R^d$, $-OC(O)NR^dR^e$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NR^eC(O)_2R^f$, $-NR^dC(O)NR^dR^e$, $-NR^dR^e$, $-OR^d$, и $-S(O)_2NR^dR^e$; где каждый из R^d и R^e независимо выбран из водорода, C_{1-8} алкила и C_{1-8} галоалкила, или, когда присоединены к одному и тому же атому азота, могут быть объединены с атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве членов кольца, выбранных из N, O или S, и при необходимости замещены одним или двумя оксо; каждый R^f

независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₈ алкила или гетероалкила, C₁₋₈ галоалкила, C₃₋₆ циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, и где алифатические и/или циклические части R^d, R^e и R^f при необходимости дополнительно замещены 1-3 галогеновыми, гидроксидными, метильными, амино, алкиламино и диалкиламино группами, и, при необходимости, когда две группы R² находятся на соседних атомах, они объединяются с образованием пяти- или шестичленного кольца;

каждый R³ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -Rⁱ, -CO₂R^g, -CONR^gR^h, -C(O)R^g, -C(O)Rⁱ, -OC(O)NR^gR^h, -NR^hC(O)R^g, -NR^hCO₂Rⁱ, -NR^gC(O)NR^gR^h, -NR^gR^h, -OR^g, -OR^j, -S(O)₂NR^gR^h, -X⁴-R^j, -NH-X⁴-R^j, -O-X⁴-R^j, -X⁴-NR^gR^h, -X⁴-NHR^j, -X⁴-CONR^gR^h, -X⁴-NR^hC(O)R^g, -X⁴-CO₂R^g, -O-X⁴-CO₂R^g, -NH-X⁴-CO₂R^g, -X⁴-NR^hCO₂Rⁱ, -O-X⁴-NR^hCO₂Rⁱ, -NHR^j и -NHCH₂R^j, где X⁴ представляет собой C₁₋₄ алкилен; каждый R^g и R^h независимо выбран из водорода, C₁₋₈ алкила или гетероалкила, C₃₋₆ циклоалкила и C₁₋₈ галоалкила, или когда они присоединены к одному и тому же атому азота, они могут быть объединены с атомом азота с образованием четырех-, пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве членов кольца, выбранных из N, O или S, и при необходимости замещены одним или двумя оксо; каждый Rⁱ независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₈ алкила или гетероалкила, C₁₋₈ галоалкила, C₃₋₆ циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и каждый R^j выбран из группы, состоящей из C₃₋₆ циклоалкила, имидазолила, пиримидинила, пирролинила, пирролила, пиперидинила, морфолинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и S,S-диоксо-тетрагидротиопиранила, и где алифатическая и/или циклическая части R^g, R^h, Rⁱ и R^j при необходимости дополнительно замещены 1-3 галогеновыми, метильными, CF₃, гидроксидными, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкильными, -C(O)O-C₁₋₈ алкильными, амино, алкиламино и диалкиламино группами, и при необходимости, когда две группы R³ находятся на соседних атомах, они объединяются с образованием пяти- или шестичленного кольца;

X представляет собой водород или CH₃; и

R⁸ и R⁹ независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галоалкила и C₁₋₈ алкокси, или R⁸ и R⁹ объединены с образованием конденсированного насыщенного или ненасыщенного моно- или полициклического карбоцикла, в котором один или несколько кольцевых атомов углерода могут быть заменены независимо друг от друга на N, S или O,

при условии, что по меньшей мере один из R⁸ и R⁹ не является водородом.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и соединение в соответствии с первым аспектом.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с первым аспектом для применения в медицине.

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с первым аспектом для применения при лечении заболевания или расстройства, включающего патологическую активацию рецепторов C5a.

Это краткое изложение изобретения не обязательно описывает все признаки настоящего изобретения. Другие варианты осуществления станут очевидными из обзора последующего подробного описания.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1. Общая схема синтеза соединений по изобретению. Как правило, соединения по изобретению получают общими синтетическими способами, изложенными в Пути А.

Фиг. 2. Общая схема синтеза соединений формулы (I). Обычно соединения формулы (I) могут быть получены с помощью общих способов синтеза, изложенных в Пути А или Пути В.

Подробное описание изобретения

Определения

Прежде чем настоящее изобретение будет подробно описано ниже, следует понимать, что это изобретение не ограничивается конкретной методологией, протоколами и реагентами, описанными здесь, поскольку они могут варьировать. Также следует понимать, что используемая здесь терминология предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения объема настоящего изобретения, которое будет ограничено только прилагаемой формулой изобретения. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, имеют те же значения, которые обычно понимаются специалистом в области техники, к которой принадлежит это изобретение.

Предпочтительно используемые в настоящей заявке термины имеют определение, как описано в «A multilingual glossary of biotechnological terms: (IUPAC Recommendations)», Leuenberger, H.G.W, Nagel, B. and Kölbl, H. eds. (1995), Helvetica Chimica Acta, CH-4010, Базель, Швейцария).

В этом описании и формуле изобретения, если контекст не требует иного, термин «содержать» и варианты, такие как «содержит» и «содержащий», будут пониматься как подразумевающие включение указанного целого числа, этапа, или группы целых чисел или этапов, но не исключение любого другого целого числа, этапа, или группы целых чисел или этапов.

Несколько документов (например, патенты, заявки на патенты, научные

публикации, спецификации производителя, инструкции, представленные последовательности номеров доступа GenBank и т.д.) цитируются по всему тексту данного описания. Ничто в данном документе не должно толковаться как признание того, что изобретение не имеет права датировать такое раскрытие задним числом на основании предшествующего изобретения. Некоторые из процитированных здесь документов охарактеризованы как «включены посредством ссылки». В случае противоречия между определениями или идеями таких включенных ссылок и определениями или идеями, изложенными в настоящем описании, текст настоящего описания имеет преимущественную силу.

В контексте настоящего изобретения C5a, в частности, относится к C5a человека. Аминокислотную последовательность человеческого C5 можно найти под номером доступа UniProtKB P01031 (CO5_HUMAN).

В контексте настоящего изобретения термин «рецептор C5a» относится к любому потенциальному связывающему лиганду C5a на поверхности клетки, особенно к любому рецепторному белку, с которым C5a может связываться и вызывать реакцию на указанном рецепторе (например, активацию или ингибирование рецептора). Термин «рецептор C5a», в частности, охватывает два рецептора C5aR и C5L2. Альтернативными названиями для C5aR являются C5aR1 и CD88. Альтернативным названием для C5L2 является C5aR2. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к соединению, модулирующему активность рецептора C5a (например, путем связывания с рецептором C5a). В этих контекстах термин «рецептор C5a» может относиться (i) к C5aR или (ii) к C5L2, или (iii) как к C5aR, так и к C5L2. Это означает, что некоторые соединения модулируют активность только одного из рецепторов C5a (т.е. либо C5aR, либо C5L2), в то время как другие соединения модулируют активность обоих рецепторов C5a (т.е. как C5aR, так и C5L2).

В данном контексте первое соединение (например, соединение по изобретению) считается «связывающимся» со вторым соединением (например, с целевым белком), если оно имеет константу диссоциации K_d для указанного второго соединения 1 мМ или менее, предпочтительно 100 мкМ или менее, предпочтительно 50 мкМ или менее, предпочтительно 30 мкМ или менее, предпочтительно 20 мкМ или менее, предпочтительно 10 мкМ или менее, предпочтительно 5 мкМ или менее, более предпочтительно 1 мкМ или менее, более предпочтительно 900 нМ или менее, более предпочтительно 800 нМ или менее, более предпочтительно 700 нМ или менее, более предпочтительно 600 нМ или менее, более предпочтительно 500 нМ или менее, более предпочтительно 400 нМ или менее, более предпочтительно 300 нМ или менее, более

предпочтительно 200 нМ или менее, еще больше предпочтительно 100 нМ или менее, еще более предпочтительно 90 нМ или менее, еще более предпочтительно 80 нМ или менее, еще более предпочтительно 70 нМ или менее, еще более предпочтительно 60 нМ или менее, еще более предпочтительно 50 нМ или менее, еще более предпочтительно 40 нМ или менее, еще более предпочтительно 30 нМ или менее, еще более предпочтительно 20 нМ или менее, и еще более предпочтительно 10 нМ или менее.

Термин «связывание» по изобретению предпочтительно относится к специфическому связыванию. «Специфическое связывание» означает, что соединение (например, белковый лиганд или нуклеиновокислотный аптамер) сильнее связывается с мишенью (например, с целевым белком или целевым эпитопом), для которой оно является специфичным, по сравнению со связыванием с другой мишенью. Соединение сильнее связывается с первой мишенью по сравнению со второй мишенью, если оно связывается с первой мишенью с константой диссоциации (K_d), которая ниже, чем константа диссоциации для второй мишени. Предпочтительно константа диссоциации (K_d) для мишени, с которой специфически связывается соединение, более чем в 10 раз, предпочтительно более чем в 20 раз, более предпочтительно более чем в 50 раз, еще более предпочтительно более чем в 100 раз, в 200 раз, в 500 или в 1000 раз ниже константы диссоциации (K_d) для мишени, с которой соединение не связывается специфически.

Используемый в настоящей заявке термин « K_d » (обычно измеряемый в «моль/л», иногда сокращенно «М») предназначен для обозначения равновесной константы диссоциации конкретного взаимодействия между соединением (например, соединением по изобретению) и молекулой-мишенью.

Способы определения аффинности связывания соединений, то есть определения константы диссоциации K_d , известны рядовому специалисту в данной области техники и могут быть выбраны, например, из следующих способов, известных в данной области техники: технологии на основе поверхностного плазмонного резонанса (SPR), биослойной интерферометрии (BLI), иммуноферментного анализа (ELISA), проточной цитометрии, изотермической титрационной калориметрии (ITC), аналитического ультрацентрифугирования, радиоиммуноанализа (RIA или IRMA) и усиленной хемилюминесценции (ECL). Обычно константу диссоциации K_d определяют при 20°C, 25°C, 30°C или 37°C. Если специально не указано иное, приведенные в настоящей заявке значения K_d определены при 20°C с помощью SPR.

Используемый в настоящей заявке термин «натуральный» применительно к объекту относится к тому факту, что объект может быть найден в природе. Например, полипептидная или полинуклеотидная последовательность, присутствующая в организме

(включая вирусы), которая может быть выделена из источника в природе и которая не была намеренно модифицирована человеком в лаборатории, является натуральной.

Используемый в настоящей заявке термин «пациент» означает любое млекопитающее или птицу, которым может помочь лечение описанным здесь соединением (т.е. ингибитором активности рецептора C5a, описанным в настоящей заявке). Предпочтительно «пациент» выбран из группы, состоящей из лабораторных животных (например, мыши или крысы), домашних животных (включая, например, морскую свинку, кролика, курицу, индейку, свинью, овцу, козу, верблюда, корову, лошадь, осла, кошку или собаку), или приматов, включая мартышек и обезьян (например, африканских зеленых мартышек, шимпанзе, бонобо, горилл) и людей. Особо предпочтительно «пациентом» является человек. Термины «пациент» и «подлежащий лечению субъект» (или кратко «субъект») используются в настоящей заявке взаимозаменяемо.

Используемые в настоящей заявке термины «лечить» или «лечение» заболевания или расстройства означают выполнение одного или нескольких из следующего: (a) уменьшение тяжести и/или продолжительности расстройства; (b) ограничение или предотвращение развития симптомов, характерных для расстройств, подлежащих лечению; (c) подавление обострения симптомов, характерных для излечиваемого (излечиваемых) расстройства (расстройств); (d) ограничение или предотвращение рецидива расстройства (расстройств) у пациентов, у которых ранее отмечалось расстройство (расстройства); и (e) ограничение или предотвращение повторения симптомов у пациентов, у которых ранее были симптомы расстройства (расстройств).

Используемые в настоящей заявке термины «предотвращать», «предотвращение» или «профилактика» заболевания или расстройства означают предотвращение возникновения расстройства у субъекта в течение определенного периода времени. Например, если соединение по настоящему изобретению (или фармацевтическую композицию, содержащую соединение) применяют у субъекта с целью предотвращения заболевания или расстройства, указанное заболевание или расстройство предотвращается, по меньшей мере, в день применения и предпочтительно также в один или несколько дней (например, от 1 до 30 дней; или от 2 до 28 дней; или от 3 до 21 дня; или от 4 до 14 дней; или от 5 до 10 дней) после дня применения.

Используемый в настоящей заявке термин «применение» включает введение *in vivo*, а также введение непосредственно в ткань *ex vivo*, такую как венозные трансплантаты.

«Фармацевтическая композиция» по изобретению может присутствовать в форме

композиции, в которой различные активные ингредиенты и разбавители и/или носители смешаны друг с другом, или может принимать форму комбинированного препарата, где активные ингредиенты присутствуют в частично или полностью отличной форме. Примером такой комбинации или комбинированного препарата является комплект частей.

«Эффективное количество» - это количество терапевтического агента, достаточное для достижения намеченной цели. Эффективное количество данного терапевтического агента будет варьировать в зависимости от таких факторов, как природа агента, способ введения, масса тела и вид животного, получающего терапевтический агент, и цель применения. Эффективное количество в каждом индивидуальном случае может быть определено эмпирически квалифицированным специалистом в соответствии со способами, установленными в данной области техники.

Термин «алкил» сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий указанное число атомов углерода (т.е. C₁-C₈ означает от одного до восьми атомов углерода). Термин «алкенил» относится к ненасыщенной алкильной группе, имеющей одну или несколько двойных связей. Аналогично, термин «алкинил» относится к ненасыщенной алкильной группе, имеющей одну или несколько тройных связей. Термин «циклоалкил» относится к углеводородным кольцам, имеющим указанное количество кольцевых атомов (например, C₃₋₆ циклоалкил) и полностью насыщенным или имеющим не более одной двойной связи между вершинами кольца. «Циклоалкил» также означает бициклические и полициклические углеводородные кольца. Термин «гетероциклоалкил» относится к циклоалкильной группе, которая содержит от одного до пяти гетероатомов, выбранных из N, O и S, где атомы азота и серы при необходимости окислены, а атом (атомы) азота при необходимости кватернизован. Гетероциклоалкил может быть моноциклической, бициклической или полициклической кольцевой системой. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остатку молекулы через кольцевой углерод или гетероатом.

Термин «алкилен» сам по себе или как часть другого заместителя означает двухвалентный радикал, производный от алкана, например -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Обычно алкильная (или алкиленовая) группа будет иметь от 1 до 24 атомов углерода, причем группы, содержащие 10 или меньше атомов углерода, являются предпочтительными в настоящем изобретении. «Низший алкил» или «низший алкилен» представляет собой алкильную или алкиленовую группу с более короткой цепью, обычно имеющую четыре или меньше атомов углерода. Аналогично, «алкенилен» и «алкинилен» относятся к ненасыщенным формам «алкилена», имеющим двойные или тройные связи,

соответственно.

Термин «гетероалкил» сам по себе или в сочетании с другим термином означает, если не указано иное, стабильный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, или циклический углеводородный радикал, или их комбинации, состоящие из указанного числа атомов углерода и от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, и в которых атомы азота и серы при необходимости могут быть окислены, а гетероатом азота при необходимости может быть кватернизован. Гетероатом (гетероатомы) O, N и S может быть размещен в любом внутреннем положении гетероалкильной группы. Аналогичным образом, термины «гетероалкенил» и «гетероалкинил» сами по себе или в сочетании с другим термином означают, если не указано иное, алкенильную группу или алкинильную группу, соответственно, которые содержат указанное количество атомов углерода и имеют от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, и где атомы азота и серы при необходимости могут быть окислены, а гетероатом азота при необходимости может быть кватернизован. Гетероатом (гетероатомы) O, N и S может быть помещен в любое внутреннее положение гетероалкильной группы.

Термин «гетероалкилен» сам по себе или как часть другого заместителя означает двухвалентный радикал, насыщенный, ненасыщенный или полиненасыщенный, производный от гетероалкила. Для гетероалкиленовых групп гетероатомы также могут занимать один или оба конца цепи (например, алкиленокси, алкилендиокси, алкиленамино, алкилендиамино и т.п.).

Термины «алкокси», «алкиламино» и «алкилтио» (или тиаалкокси) используются в их общепринятом смысле и относятся к тем алкильным группам, которые присоединены к остальной части молекулы через атом кислорода, аминогруппу или атом серы, соответственно. Кроме того, для диалкиламиногрупп алкильные части могут быть одинаковыми или разными, а также могут быть объединены с образованием 3-7-членного кольца с атомом азота, к которому каждая из них присоединена.

Термины «гало» или «галоген» сами по себе или как часть другого заместителя означают, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или йода. Кроме того, такие термины, как «галоалкил», включают моногалоалкил и полигалоалкил. Например, термин «C₁₋₄ галоалкил» включает трифторметил и тому подобное.

Термин «арил» означает, если не указано иное, полиненасыщенную, обычно ароматическую углеводородную группу, которая может представлять собой одно кольцо или несколько колец (до трех колец), которые конденсированы вместе или связаны ковалентно. Термин «гетероарил» относится к арильным группам (или кольцам), которые

содержат от одного до пяти гетероатомов, выбранных из N, O и S, где атомы азота и серы при необходимости окислены, а атом (атомы) азота при необходимости кватернизован. Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через гетероатом. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил, нафтил и бифенил, в то время как неограничивающие примеры гетероарильных групп включают хинолинил, хинолил, изохинолил и тому подобное. Заместители для каждой из указанных выше арильных и гетероарильных кольцевых систем выбраны из группы приемлемых заместителей, описанной ниже.

Для краткости термин «арил» при использовании в сочетании с другими терминами (например, арилокси, арилтиокси, арилалкил) включает как арильные, так и гетероарильные кольца, как определено выше. Таким образом, термин «арилалкил» предназначен для включения тех радикалов, в которых арильная группа присоединена к алкильной группе.

Вышеупомянутые термины (например, «алкил», «арил» и «гетероарил») в некоторых вариантах осуществления будут включать как замещенные, так и незамещенные формы указанного радикала. Ниже приведены предпочтительные заместители для каждого типа радикала. Для краткости термины арил и гетероарил будут относиться к замещенным или незамещенным версиям, как указано ниже, в то время как термин «алкил» и родственные алифатические радикалы предназначены для обозначения незамещенных версий, если не указано, что они замещены.

Заместители для алкильных радикалов (включая те группы, которые часто называют алкиленом, алкенилом, алкинилом и циклоалкилом) могут быть различными группами, выбранными из: -галогена, -OR', -NR'R'', -SR', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -CN и -NO₂ в диапазоне от нуля до (2 m' + 1), где m' представляет собой общее число атомов углерода в таком радикале. R', R'' и R''' каждый независимо относится к водороду, незамещенной C₁₋₆ алкильной, незамещенной гетероалкильной, незамещенной арильной, замещенной 1-3 атомами галогена арильной группе, незамещенной C₁₋₆ алкильной, C₁₋₈ алкокси или C₁₋₆ тиалкокси группам, или незамещенным арил-C₁₋₄ алкильным группам. Когда R' и R'' присоединены к одному и тому же атому азота, они могут быть объединены с атомом азота с образованием 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членного кольца. Термин «ацил», используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к алкильному радикалу, в котором два заместителя на атоме углерода, ближайшем к месту присоединения радикала, заменены заместителем =O.

Точно так же заместители для арильной и гетероарильной групп варьируют и обычно выбраны из: -галогена, $-OR'$, $-OC(O)R'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-C(O)R'$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'S(O)_2R''$, $-N_3$, перфтор C_{1-4} алкокси и перфтор (C_{1-4}) алкила, в количестве от нуля до общего числа открытых валентностей в ароматической кольцевой системе; и где R' , R'' и R''' независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-8} алкинила, незамещенного арила и гетероарила, (незамещенный арил)- C_{1-4} алкила и незамещенный арилокси- C_{1-4} алкила. Другие подходящие заместители включают каждый из вышеуказанных арильных заместителей, присоединенный к атому кольца алкиленовой связью из 1-4 атомов углерода.

Два заместителя у соседних атомов арильного или гетероарильного кольца при необходимости могут быть заменены заместителем формулы $-TC(O)-(CH_2)_q-U-$, где T и U независимо представляют собой $-NH-$, $-O-$, $-CH_2-$ или одинарную связь, а q представляет собой целое число от 0 до 2. Альтернативно, два заместителя на соседних атомах арильного или гетероарильного кольца могут быть при необходимости замещены заместителем формулы $-A-(CH_2)_r-B-$, где A и B независимо представляют собой $-CH_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ или одинарную связь, а r представляет собой целое число от 1 до 3. Одна из одинарных связей нового кольца, сформированного таким образом, может быть при необходимости замещена двойной связью. Альтернативно, два заместителя у соседних атомов арильного или гетероарильного кольца могут быть при необходимости замещены заместителем формулы $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t$, где s и t независимо представляют собой целые числа от 0 до 3, а X представляет собой $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)_2NR'-$. Заместитель R' в $-NR'-$ и $-S(O)_2NR'-$ выбран из водорода или незамещенного C_{1-6} алкила.

Используемый в настоящей заявке термин «гетероатом» включает кислород (O), азот (N) и серу (S).

Используемый в настоящей заявке термин «CYCLE» означает насыщенный или ненасыщенный моно- или полициклический карбоцикл, в котором один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) кольцевых атомов углерода могут быть заменены независимо друг от друга на N, S или O. Термин «CYCLE» относится к полностью насыщенным и ненасыщенным кольцевым системам, а также к частично ненасыщенным кольцевым системам, и предназначен для включения всех возможных изомерных форм карбоцикла (например, пирролил включает 1H-пирролил и 2H-пирролил). Примеры, где CYCLE представляет собой моноциклическую или бициклическую арильную группу, включают

фенил и нафтил. Примеры, где CYCLE представляет собой моноциклическую или бициклическую циклоалкильную группу, включают циклопентил и циклогексил, но не ограничиваются ими. Примеры где CYCLE представляет собой моноциклический или бициклический насыщенный гетероцикл, включают тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидротиенил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил и тому подобное, но не ограничиваются ими. Примеры, где CYCLE представляет собой моноциклический, бициклический или трициклический частично насыщенный гетероцикл, включают пирролинил, имидазолинил, пиразолинил и т.п., но не ограничиваются ими. Примеры, где CYCLE представляет собой моноциклический, бициклический или трициклический ароматический гетероцикл, включают пирролил, фуранил, тиенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил и т.п., но не ограничиваются ими.

В настоящем описании используются порядковые номера для дифференцировки различных заместителей в соединениях по изобретению. Такие порядковые номера используются как числа надстрочного индекса или как числа подстрочного индекса, без указания какого-либо конкретного значения использования надстрочного или подстрочного индекса. Другими словами, номера надстрочного индекса и номера подстрочного индекса используются взаимозаменяемо. Например, формулы (I), (XI) и (XXI) все содержат заместители C₁, C₂ и C₃. В некоторых формулах и схемах реакций эти заместители показаны как C₁, C₂ и C₃; в других формулах и схемах реакций эти заместители показаны как C¹, C² и C³. Но C₁ и C¹ - один и тот же заместитель; C₂ и C² - один и тот же заместитель; и C₃ и C³ - один и тот же заместитель.

«Фармацевтически приемлемый» означает одобренный регулирующим органом федерального правительства или правительства штата, или перечисленный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных и, в частности, у людей.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» включает соли активных соединений, которые получают с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей, обнаруженных в соединениях, описанных в настоящей заявке. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислотные функциональные группы, соли присоединения оснований могут быть получены контактированием нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством необходимого основания либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры солей, полученных из фармацевтически приемлемых

неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, трехвалентного железа, двухвалентного железа, лития, магния, трехвалентного марганца, двухвалентного марганца, калия, натрия, цинка и т.п. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, включая замещенные амины, циклические амины, натуральные амины и тому подобное, таких как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперадин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и тому подобные. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, кислотно-аддитивные соли могут быть получены контактированием нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством необходимой кислоты либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, азотная, угольная, моногидрокарбоновая, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросерная, йодоводородная или фосфористая кислоты и т.п., а также соли, полученные из относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомасляная, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, п-толилсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и т.п. Также включены соли аминокислот, таких как аргинин и т.п., и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактуновая кислоты и т.п. (см., например, Berge, SM, et al., «Pharmaceutical Salts», Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Некоторые конкретные соединения по настоящему изобретению содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют превращать соединения в соли присоединения либо основания, либо кислоты.

Нейтральные формы соединений можно регенерировать путем контактирования соли с основанием или кислотой и выделения исходного соединения обычным способом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но в остальном соли эквивалентны исходной форме соединения для целей настоящего изобретения.

В дополнение к солевым формам настоящее изобретение обеспечивает соединения,

которые находятся в форме пролекарства. Пролекарства описанных здесь соединений представляют собой те соединения, которые легко претерпевают химические изменения в физиологических условиях, давая соединения по настоящему изобретению. Кроме того, пролекарства можно превратить в соединения по настоящему изобретению химическими или биохимическими методами в среде *ex vivo*. Например, пролекарства могут медленно превращаться в соединения по настоящему изобретению при помещении в резервуар для трансдермального пластыря с подходящим ферментом или химическим реагентом.

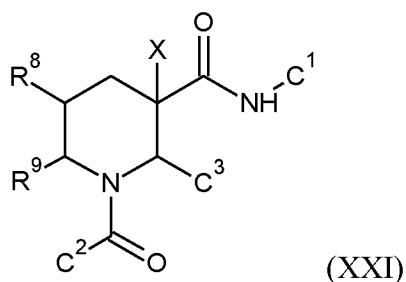
Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. В общем, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам и предназначены для включения в объем настоящего изобретения. Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать во множестве кристаллических или аморфных форм. В общем, все физические формы эквивалентны для применений, предусмотренных настоящим изобретением, и предполагается, что они находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Некоторые соединения по настоящему изобретению обладают асимметричными атомами углерода (оптическими центрами) или двойными связями; предполагается, что рацематы, диастереомеры, геометрические изомеры, региоизомеры и индивидуальные изомеры (например, отдельные энантиомеры) входят в объем настоящего изобретения. Соединения по настоящему изобретению могут также содержать ненатуральные пропорции атомных изотопов у одного или нескольких атомов, которые составляют такие соединения (например, ^2H (то есть дейтерий, D) вместо ^1H). Соединения также могут быть помечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Предполагается, что все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, радиоактивные или нет, входят в объем настоящего изобретения.

Варианты осуществления изобретения

Далее будет описано настоящее изобретение. В следующих разделах более подробно описаны различные аспекты изобретения. Каждый аспект, определенный ниже, может быть объединен с любым другим аспектом или аспектами, если явно не указано иное. В частности, любая особенность, указанная как предпочтительная или выгодная, может быть объединена с любой другой особенностью или признаками, указанными как предпочтительные или выгодные.

В первом аспекте настоящее изобретение направлено на соединение, имеющее общую формулу (XXI)



и его фармацевтически приемлемые соли, гидраты и ротамеры; где

C^1 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила, где гетероарильная группа имеет 1-3 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S; и где указанные арильные и гетероарильные группы при необходимости замещены 1-3 заместителями R^1 ;

C^2 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила, где гетероарильная группа имеет 1-3 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S; и где указанные арильная и гетероарильная группы при необходимости замещены 1-3 заместителями R^2 ;

C^3 выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила или гетероалкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} циклоалкил- C_{1-4} алкила, арила, арил- C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил- C_{1-4} алкила, гетероциклоалкила или гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, где гетероалкильная группа имеет от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где гетероциклоалкильная группа или часть содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и где гетероарильная группа имеет от 1 до 3 гетероатомов в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S, и каждый C^3 при необходимости замещен 1-3 заместителями R^3 ;

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, $-R^c$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NR^bC(O)_2R^c$, $-NR^a-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, и $-S(O)_2NR^aR^b$; где каждый R^a и R^b независимо выбран из водорода, C_{1-8} алкила и C_{1-8} галоалкила, или, когда они присоединены к одному и тому же атому азота, могут быть объединены с атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве членов кольца, выбранных из N, O или S, и при необходимости замещены одним или двумя оксо; каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила или гетероалкила, C_{1-8} галоалкила, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, и где алифатические и/или циклические части R^a , R^b и R^c при необходимости дополнительно замещены 1-3 галогеновыми, гидроксидными, метильными, аминами, алкиламино- и диалкиламино группами; и при необходимости, когда два заместителя R^1 находятся у соседних атомов, они объединяются с образованием конденсированного пяти- или шестичленного карбоциклического или гетероциклического кольца;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, $-NO_2$, $-R^f$, $-CO_2R^d$, $-CONR^dR^e$, $-C(O)R^d$, $-OC(O)NR^dR^e$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NR^eC(O)_2R^f$, $-NR^dC(O)NR^dR^e$, -

$\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{OR}^{\text{d}}$, и $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$; где каждый из R^{d} и R^{e} независимо выбран из водорода, C_{1-8} алкила и C_{1-8} галоалкила, или, когда они присоединены к одному и тому же атому азота, могут быть объединены с атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве членов кольца, выбранных из N, O или S, и при необходимости замещены одним или двумя оксо; каждый R^{f} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила или гетероалкила, C_{1-8} галоалкила, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, и где алифатические и/или циклические части R^{d} , R^{e} и R^{f} при необходимости дополнительно замещены 1-3 галогеновыми, гидроксидными, метильными, аминными, алкиламино и диалкиламино группами, и, при необходимости, когда две группы R^2 находятся на соседних атомах, они объединяются с образованием пяти- или шестичленного кольца;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{R}^{\text{i}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{g}}$, $-\text{CONR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{g}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{i}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$, $-\text{NR}^{\text{h}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{g}}$, $-\text{NR}^{\text{h}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{i}}$, $-\text{NR}^{\text{g}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$, $-\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$, $-\text{OR}^{\text{g}}$, $-\text{OR}^{\text{i}}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$, $-\text{X}^4-\text{R}^{\text{j}}$, $-\text{NH}-\text{X}^4-\text{R}^{\text{j}}$, $-\text{O}-\text{X}^4-\text{R}^{\text{j}}$, $-\text{X}^4-\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$, $-\text{X}^4-\text{NHR}^{\text{j}}$, $-\text{X}^4-\text{CONR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$, $-\text{X}^4-\text{NR}^{\text{h}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{g}}$, $-\text{X}^4-\text{CO}_2\text{R}^{\text{g}}$, $-\text{O}-\text{X}^4-\text{CO}_2\text{R}^{\text{g}}$, $-\text{NH}-\text{X}^4-\text{CO}_2\text{R}^{\text{g}}$, $-\text{X}^4-\text{NR}^{\text{h}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{i}}$, $-\text{O}-\text{X}^4-\text{NR}^{\text{h}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{i}}$, $-\text{NHR}^{\text{j}}$ и $-\text{NHCH}_2\text{R}^{\text{j}}$, где X^4 представляет собой C_{1-4} алкилен; каждый R^{g} и R^{h} независимо выбран из водорода, C_{1-8} алкила или гетероалкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-8} галоалкила, или когда они присоединены к одному и тому же атому азота, они могут быть объединены с атомом азота с образованием четырех-, пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве членов кольца, выбранных из N, O или S, и при необходимости замещены одним или двумя оксо; каждый R^{i} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила или гетероалкила, C_{1-8} галоалкила, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и каждый R^{j} выбран из группы, состоящей из C_{3-6} циклоалкила, имидазолила, пиримидинила, пирролинила, пирролила, пиперидинила, морфолинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и S,S-диоксотетрагидротипиранила, и где алифатическая и/или циклическая части R^{g} , R^{h} , R^{i} и R^{j} при необходимости дополнительно замещены 1-3 галогеновыми, метильными, CF_3 , гидроксидными, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкильными, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-8}$ алкильными, аминными, алкиламино и диалкиламино группами, и, при необходимости, когда две группы R^3 находятся на соседних атомах, они объединяются с образованием пяти- или шестичленного кольца;

X представляет собой водород или CH_3 ; и

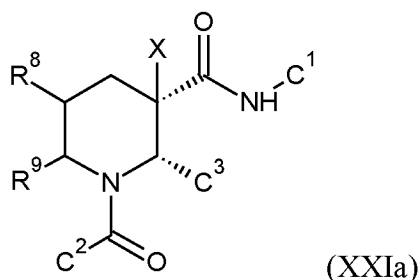
R^8 и R^9 независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галоалкила и C_{1-8} алкокси, или R^8 и R^9 объединены с образованием конденсированного насыщенного или ненасыщенного моно- или полициклического карбоцикла, в котором один или несколько кольцевых атомов углерода

могут быть заменены независимо друг от друга на N, S или O,

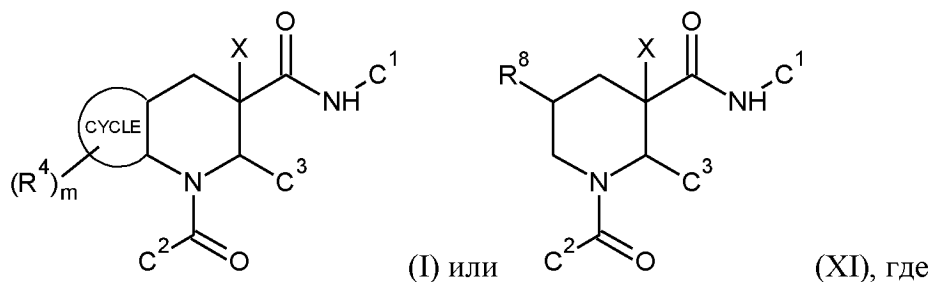
при условии, что по меньшей мере один из R^8 и R^9 не является водородом.

В некоторых вариантах осуществления первого аспекта X представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления первого аспекта соединение имеет формулу (XXIa)



В некоторых вариантах осуществления первого аспекта соединение имеет формулу (Ia) или формулу (XI):



X, C^1 , C^2 и C^3 являются такими, как указано выше;

R^8 в Формуле (XI) также определен выше [что означает, что R^8 выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 галоалкила и C_1 - C_8 алкокси, поскольку в формуле (XI) R^9 представляет собой водород, и поэтому не показан явно, так что R^8 не может быть водородом из-за условия, изложенного выше, и так, что R^8 и R^9 не могут объединяться с образованием конденсированного насыщенного или ненасыщенного моно- или поли-кольцевого карбоцикла];

R^4 выбран из группы, состоящей из циано, галогена, нитро, гидроксильной, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) алкил-OH, (C_1-C_6) -алкил- NR^5R^6 , трифторметила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) тиоалкокси, феноксильной, COR^7 , NR^5R^6 , $NHCO(C_1-C_6)$ алкила, SO_3H , SO_2 (C_1-C_6) алкила и $SO_2NR^5R^6$;

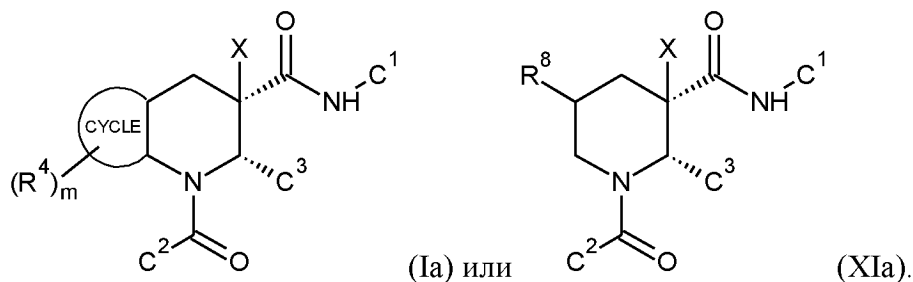
каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C_1-C_6) алкила и (C_3-C_6) циклоалкила;

R^7 независимо представляет собой гидроксильную, (C_1-C_6) алкокси, феноксильную или $-NR^5R^6$; m равно 0-4; и

CYCLE представляет собой насыщенный или ненасыщенный моно- или

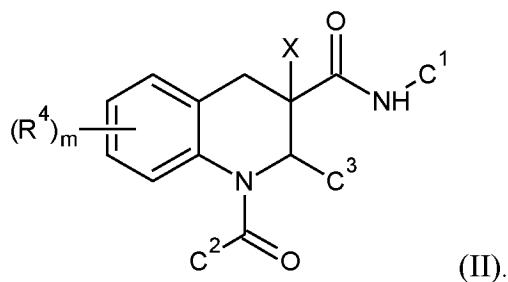
полициклический карбоцикл, в котором один или несколько кольцевых атомов углерода могут быть замещены независимо друг от друга на N, S или O.

В дополнительных вариантах осуществления первого аспекта соединение имеет формулу (Ia) или формулу (XIa):

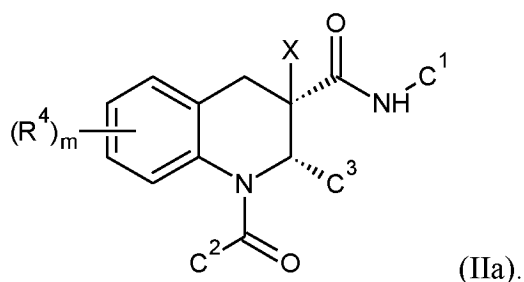


В некоторых вариантах осуществления первого аспекта CYCLE представляет собой насыщенный или ненасыщенный моно- или полициклический карбоцикл, в котором от одного до четырех (предпочтительно от 1 до 3, более предпочтительно 1 или 2, еще более предпочтительно 1) кольцевых атомов углерода могут быть заменены независимо друг от друга на N, S или O.

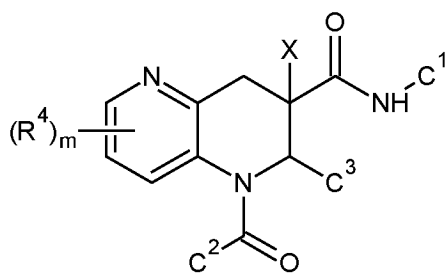
В некоторых вариантах осуществления первого аспекта соединение имеет формулу (II):



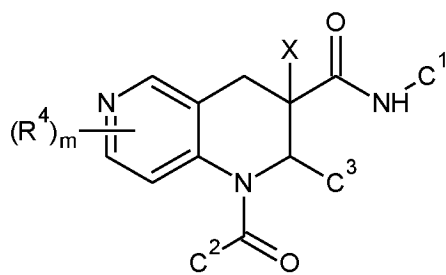
В дополнительных вариантах осуществления первого аспекта соединение имеет формулу (IIa):



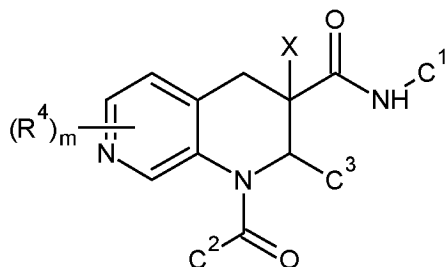
В некоторых вариантах осуществления первого аспекта соединение имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId):



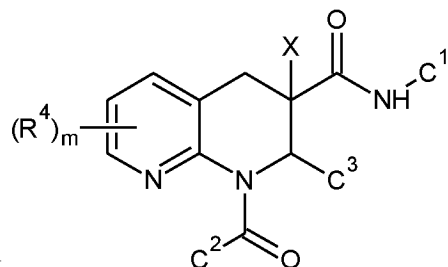
(IIIa),



(IIIb),



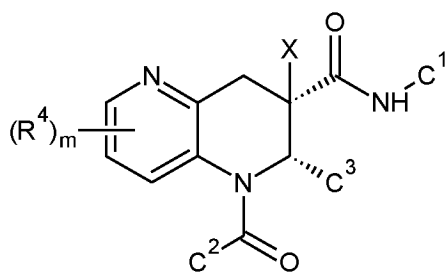
(IIIc), и



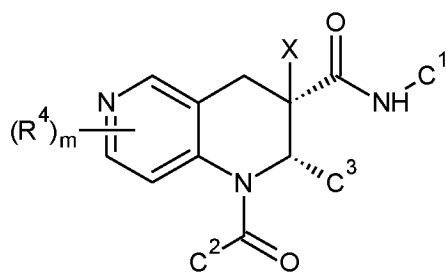
(IIIId).

В дополнительных вариантах осуществления целое число m равно 0. В этих вариантах осуществления нет заместителя R^4 .

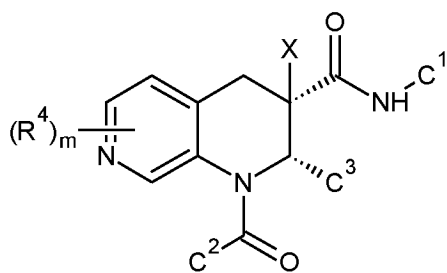
В дополнительных вариантах осуществления первого аспекта соединение имеет формулу, выбранную из группы, состоящей из (IIIe), (IIIf), (IIIg) и (IIIh):



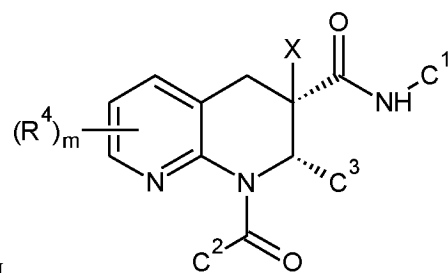
(IIIe),



(IIIf),



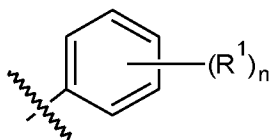
(IIIg), и



(IIIh).

В дополнительных вариантах осуществления целое число m равно 0, т.е. в этих вариантах осуществления нет заместителя R^4 .

В некоторых вариантах осуществления первого аспекта C^1 представляет собой



, где

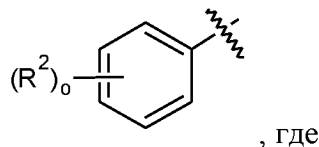
R^1 определен, как указано выше, и

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 или 3, предпочтительно 2.

В дополнительных вариантах осуществления каждый R^1 независимо выбран из

группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₆ алкила, гидроксис(C₁₋₆) алкила и гало(C₁₋₆) алкила. В предпочтительных вариантах осуществления каждый R¹ независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, хлора, метила, -CH₂-ОН и CF₃.

В некоторых вариантах осуществления первого аспекта C² представляет собой

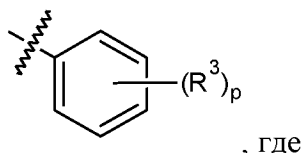


R² является таким, как определено выше, и

о представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 или 3.

В дополнительных вариантах осуществления каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила и галогена. В предпочтительных вариантах осуществления каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из метила, фтора и хлора.

В некоторых вариантах осуществления первого аспекта C³ представляет собой



R³ является таким, как определено выше, и

p представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 или 3.

В предпочтительных вариантах осуществления p равно 1, а R³ представляет собой C₁-C₈ гидроксисалкил (предпочтительно гидроксипентил), C₁-C₈ гидроксисалкокси (предпочтительно гидроксисбутокси) или NHR^j, как определено выше. В других предпочтительных вариантах осуществления R^j выбран из группы, состоящей из C₁-C₈ алкила, C₁-C₈ гидроксисалкила, C₃-C₆ циклоалкила и тетрагидропиранила. В других предпочтительных вариантах осуществления R^j выбран из группы, состоящей из изопропила, гидроксисбутила, циклобутила, циклопентила и тетрагидропиранила.

В некоторых вариантах осуществления первого аспекта R⁸ выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ галоалкила и C₁-C₄ алкокси. В предпочтительных вариантах осуществления R⁸ выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, метила, трифторметила и метокси.

В некоторых вариантах осуществления первого аспекта соединение выбрано из группы, состоящей из INF004, INF011, INF014, INF015, INF022, INF023, INF024, INF025, INF030, INF033, INF034, INF035, INF038, INF039, INF040, INF041, INF045, INF046, INF047, INF048, INF049, INF050, INF051, INF052, INF053, INF055, INF056, INF058,

INF067, INF068, INF069, INF070, INF071, INF072, INF075, INF077 и INF080. Структурные формулы и химические названия этих соединений приведены ниже в главе «С. Результаты» из раздела «Примеры».

Предпочтительно соединения согласно первому аспекту изобретения имеют IC_{50} 1 мкМ или ниже в анализе мобилизации Ca^{2+} . Анализы мобилизации Ca^{2+} хорошо известны в данной области техники. В предпочтительном анализе мобилизации Ca^{2+} используют человеческие моноциты, такие как, например, U-937 (ATCC® CRL-1593.2TM). Анализ мобилизации Ca^{2+} , подходящий для определения IC_{50} , описан в примерах. Предпочтительно соединения имеют IC_{50} 500 нМ или ниже, более предпочтительно 200 нМ или ниже и еще более предпочтительно 100 нМ или ниже в анализе мобилизации Ca^{2+} .

Во втором аспекте настоящее изобретение направлено на фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель и соединение согласно первому аспекту.

В некоторых вариантах осуществления второго аспекта фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или несколько фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ, наполнителей, связующих агентов, lubricantов, глицеролов, дезинтегрантов, адсорбентов и/или консервантов.

В третьем аспекте настоящее изобретение направлено на соединение в соответствии с первым аспектом для использования в медицине.

В четвертом аспекте настоящее изобретение направлено на соединение в соответствии с первым аспектом для применения при лечении заболевания или расстройства, включающего патологическую активацию рецептора C5a.

В альтернативной формулировке четвертый аспект настоящего изобретения направлен на применение соединения согласно первому аспекту для приготовления фармацевтической композиции для лечения заболевания или расстройства, включающего патологическую активацию рецептора C5a.

В другой альтернативной формулировке четвертый аспект настоящего изобретения направлен на способ лечения заболевания или расстройства, включающего патологическую активацию рецептора C5a, где указанный способ включает стадию применения терапевтического количества соединения в соответствии с первым аспектом у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

В некоторых вариантах осуществления четвертого аспекта заболевание или нарушение, включающее патологическую активацию рецептора C5a, выбрано из группы, состоящей из:

- аутоиммунных расстройств,

- воспалительных расстройств или связанных с ними состояний,
- сердечно-сосудистых или цереброваскулярных расстройств,
- ВИЧ-инфекции или СПИДа,
- нейродегенеративных расстройств или связанных с ними заболеваний, и
- раковых или предраковых состояний.

Фармацевтические композиции и способы введения

При практическом применении любого аспекта настоящего изобретения соединение, описанное в настоящей заявке, или фармацевтическую композицию, содержащую соединение, можно вводить пациенту любым путем, установленным в данной области техники, который обеспечивает достаточный уровень соединения у пациента. Его можно вводить системно или местно. Такое введение может быть парентеральным, трансмукозальным, например, пероральным, назальным, ректальным, интравагинальным, сублингвальным, субмукозальным, трансдермальным или ингаляционным. Предпочтительно введение является парентеральным, например, посредством внутривенной или интраперитонеальной инъекции, а также включает внутриартериальное, внутримышечное, внутрикожное и подкожное введение, но не ограничивается этим. Если описанное здесь соединение или фармацевтическую композицию, содержащую соединение, вводят местно, это можно вводить непосредственно в орган или ткань, подлежащие лечению.

Фармацевтические композиции, адаптированные для перорального введения, могут быть представлены в виде капсул или таблеток; в виде порошков или гранул; в виде растворов, сиропов или суспензий (в водных или неводных жидкостях); в виде съедобной пены или взбитых сливок; или в виде эмульсий. Таблетки или твердые желатиновые капсулы могут содержать лактозу, крахмал или их производные, стеарат магния, сахарин натрия, целлюлозу, карбонат магния, стеариновую кислоту или их соли. Мягкие желатиновые капсулы могут содержать растительные масла, воски, жиры, полутвердые или жидкие полиолы и т.д. Растворы и сиропы могут содержать воду, полиолы и сахара.

Активный агент, предназначенный для перорального применения, может быть покрыт или смешан с материалом, который задерживает распад и/или абсорбцию активного агента в желудочно-кишечном тракте (например, можно использовать глицерин моностеарат или глицерин дистеарат). Таким образом, замедленное высвобождение активного агента может быть достигнуто в течение многих часов, и, если необходимо, активный агент может быть защищен от разложения в желудке. Фармацевтические композиции для перорального введения могут быть составлены для облегчения высвобождения активного агента в конкретном участке желудочно-кишечного тракта из-

за определенного pH или ферментативных условий.

Фармацевтические композиции, адаптированные для трансдермального введения, могут быть предоставлены в виде отдельных пластырей, предназначенных для сохранения тесного контакта с эпидермисом реципиента в течение длительного периода времени. Фармацевтические композиции, адаптированные для местного введения, могут быть представлены в виде мазей, кремов, суспензий, лосьонов, порошков, растворов, паст, гелей, спреев, аэрозолей или масел. Для местного введения на кожу, в рот, в глаза или другие внешние ткани предпочтительно использовать мазь или крем для местного применения. При приготовлении мази активный ингредиент можно использовать либо с парафиновой, либо с водорастворимой мазевой основой. Альтернативно, активный ингредиент может быть составлен в виде крема на основе масло-в-воде или вода-в-масле. Фармацевтические композиции, адаптированные для местного введения в глаза, включают глазные капли. В этих композициях активный ингредиент может быть растворен или суспендирован в подходящем носителе, например, в водном растворителе. Фармацевтические композиции, адаптированные для местного введения в ротовую полость, включают леденцы, пастилки и жидкости для полоскания рта.

Фармацевтические композиции, адаптированные для назального введения, могут содержать твердые носители, такие как порошки (предпочтительно с размером частиц в диапазоне от 20 до 500 микрон). Порошки можно вводить таким же образом, как и нюхательный табак, то есть путем быстрого вдыхания через нос из контейнера с порошком, поднесенного близко к носу. Альтернативно, композиции, предназначенные для назального введения, могут включать жидкие носители, например, назальные спреи или назальные капли. Эти композиции могут содержать водные или масляные растворы активного ингредиента. Композиции для введения путем ингаляции могут поставляться в специально адаптированных устройствах, включая, помимо прочего, аэрозоли под давлением, небулайзеры или инсуффляторы, которые могут быть сконструированы таким образом, чтобы обеспечивать заранее определенные дозировки активного ингредиента. Фармацевтические композиции также можно вводить через носовую полость в легкие.

Фармацевтические композиции, адаптированные для ректального введения, могут быть представлены в виде суппозиторий или клизм. Фармацевтические композиции, адаптированные для вагинального введения, могут быть представлены в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев.

Фармацевтические композиции, адаптированные для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные растворы или суспензии для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические вещества и растворенные

вещества, которые делают композиции практически изотоничными с кровью предполагаемого реципиента. Другие компоненты, которые могут присутствовать в таких композициях, включают, например, воду, спирты, полиолы, глицерин и растительные масла. Композиции, адаптированные для парентерального введения, могут быть представлены в контейнерах для однократовой или многократовой формы, например, в запечатанных ампулах и флаконах, и могут храниться в сухом (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, стерильного физиологического раствора для инъекций непосредственно перед применением. Растворы и суспензии для инъекций для немедленного приема могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток.

В предпочтительном варианте осуществления соединение, описанное в настоящей заявке, готовят в соответствии с обычными процедурами в виде фармацевтической композиции, адаптированной для внутривенного введения человеку. Обычно композиции для внутривенного введения представляют собой растворы в стерильном изотоническом водном буфере. При необходимости композиция может также включать солюбилизирующий агент и местный анестетик, такой как лидокаин, для облегчения боли в месте инъекции. Обычно ингредиенты поставляют либо по отдельности, либо в смеси в стандартной лекарственной форме, например, в виде сухого лиофилизированного порошка или безводного концентрата в герметично закрытом контейнере, таком как ампула или саше, с указанием количества активного агента. Если композиция предназначена для применения путем инфузии, она может быть выпущена вместе с бутылкой для инфузии, содержащей стерильную воду или физиологический раствор фармацевтического качества. Если композицию вводят путем инъекции, может быть предоставлена ампула стерильного физиологического раствора, так что ингредиенты могут быть смешаны перед введением.

В другом варианте осуществления, например, описанное здесь соединение или фармацевтическая композиция, содержащая соединение, может быть доставлена в системе с контролируемым высвобождением. Например, соединение можно вводить с использованием внутривенной инфузии, имплантируемого осмотического насоса, трансдермального пластыря, липосом или других способов введения. В одном варианте можно использовать насос (см. Sefton (1987) *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* **14**: 201; Buchwald et al. (1980) *Surgery* **88**:507; Saudek et al. (1989) *N. Eng. J. Med.* **321**: 574). В другом варианте осуществления соединение может быть доставлено в везикуле, в частности в липосомах (см. Langer (1990) *Science* **249**:1527-1533; Treat et al. (1989) in *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, N.Y., 353-

365; WO 91/04014; U.S. 4,704,355). В другом варианте осуществления могут быть использованы полимерные материалы (см. *Medical Applications of Controlled Release* (1974) Langer and Wise (eds.), CRC Press: Boca Raton, Fla.; *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, (1984) Smolen and Ball (eds.), Wiley: N.Y.; Ranger and Peppas (1953) *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* **23**: 61; см. также Levy et al. (1985) *Science* **228**:190; During et al. (1989) *Ann. Neurol.* **25**: 351; Howard et al. (1989) *J. Neurosurg.* **71**: 105).

В еще одном варианте осуществления система с контролируемым высвобождением может быть размещена в непосредственной близости от терапевтической мишени, то есть клеток-мишеней, ткани или органа, таким образом, требуя только часть системной дозы (см., например, Goodson (1984) 115-138 in *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2). Goodson (1984) 115-138 in *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2). Другие системы с контролируемым высвобождением обсуждаются в обзоре Langer (1990, *Science* **249**: 1527-1533).

В конкретном варианте осуществления может быть необходимо вводить соединение, описанное в настоящей заявке, или фармацевтическую композицию, содержащую соединение, локально в область, нуждающуюся в лечении. Это может быть достигнуто, например, без ограничения, местной инфузией во время операции, местным применением, например, в сочетании с перевязкой на рану после операции, путем инъекции, с помощью катетера, с помощью суппозитория, или посредством имплантата, при этом указанный имплантат представляет собой пористый, непористый или гелеобразный материал, включая мембраны, такие как мембраны Silastic™ или волокна.

Выбор предпочтительной эффективной дозы будет определен специалистом в данной области техники на основе рассмотрения нескольких факторов, которые будут известны рядовому специалисту в данной области техники. Такие факторы включают конкретную форму фармацевтической композиции, например, полипептид или вектор, и его фармакокинетические параметры, такие как биодоступность, метаболизм, период полужизни и т.д., которые будут установлены в ходе обычных процедур разработки, обычно используемых для получения разрешения регулирующих органов на фармацевтическое соединение. Дополнительные факторы при рассмотрении дозы включают состояние или заболевание, которое необходимо предотвратить и/или лечить, или пользу, которую необходимо достичь у нормального человека, массу тела пациента, способ введения, является ли введение острым или хроническим, сопутствующие лекарства, и другие факторы, которые, как хорошо известно, влияют на эффективность вводимых фармацевтических агентов. Таким образом, точная дозировка должна быть

определена в соответствии с мнением практикующего врача и факторами для каждого пациента, например, в зависимости от состояния и иммунного статуса отдельного пациента, в соответствии со стандартными клиническими методами.

Способы приготовления различных фармацевтических композиций с определенным количеством активного ингредиента известны специалистам в данной области техники. Примеры способов приготовления фармацевтических композиций см. в Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott, Williams & Wilkins, 21st ed. (2005).

В одном варианте осуществления изобретения соединения по изобретению также можно комбинировать по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом.

Общие процедуры химического процесса и описание чертежей

Как правило, соединения по настоящему изобретению получают общими способами синтеза, изложенными в Пути А (см. фиг. 1).

Что касается пути А, соответствующая кислота может быть связана с амином с использованием связующего агента, такого как НАТУ, и основания, такого как диизопропилэтиламин, или с использованием тионилхлорида и основания, такого как диизопропиламин, в растворителе, таком как дихлорметан. Сочетание в двух положениях пиридинового кольца можно осуществлять посредством реакции сочетания типа Сузуки с подходящим образом замещенным галопиридиновым производным и подходящим образом замещенной бороновой кислотой с использованием катализатора переходных металлов и основания, такого как карбонат калия, в растворителях, таких как водный DMF или толуол. Гидрирование с восстановителем, таким как газообразный водород, и платиновым катализатором в растворителях, таких как этанол, дает требуемый пиперидин. Абсолютная стереохимия может быть установлена множеством методов, с использованием хиральных лигандов или хирального вспомогательного вещества, разделения хиральных диастереомеров, использования хиральных исходных материалов или классического разделения. Ацилирование пиперидина может быть выполнено с использованием соответственно замещенного ацильного производного, где X может быть выбран из подходящей группы, такой как OH, Cl и F, или из любой группы, способной активировать карбонильную группу для добавления амина (например, имидазола). Такому сочетанию может способствовать использование неорганических или органических оснований, активирующих агентов, таких как HBTU, а также катализаторов, таких как DMAP, НОВТ и т.д. Конечные соединения могут быть выделены с использованием методов хиральной хроматографии, таких как сверхкритическая жидкостная

хроматография (SFC), где подвижная фаза представляет собой сверхкритическую жидкость, такую как жидкость в виде диоксида углерода с сорастворителями, такими как метанол, этанол или изопропанол.

Соединения в соответствии с общей формулой (I) могут быть получены общими способами синтеза, изложенными в Пути А или В (см. фиг. 2).

Путь А, показанный на фиг. 2, почти идентичен Пути А, показанному на фиг. 1. Однако этап гидрирования на фиг. 2 также может быть выполнен с восстановителем, таким как цианоборгидрид натрия, в таких растворителях, как THF и метанол, давая необходимый 2,3-цис-пиперидин.

Что касается Пути В, сочетание в двух положениях пиридинового кольца может быть выполнено посредством реакции сочетания типа Сузуки с подходящим образом замещенным галопиридиновым производным и подходящим образом замещенной бороновой кислотой с использованием катализатора переходных металлов и основания, такого как карбонат натрия в растворителях, таких как водный DMF или толуол. Гидролиз полученного сложного эфира основанием, таким как гидроксид лития, в растворителе, таком как водный THF, дает соответствующую кислоту, которую затем можно связать с амином с использованием связующего агента, такого как HATU, и основания, такого как диизопропилэтиламин или NMM, в таком растворителе, как DMF. Гидрирование восстанавливающим агентом, таким как цианоборгидрид натрия, в таких растворителях, как THF и метанол, дает требуемый 2,3-цис-пиперидин. Абсолютная стереохимия также может быть установлена различными способами, с использованием хиральных лигандов или хирального вспомогательного вещества, разделения хиральных диастереомеров, использования хиральных исходных материалов или классического разделения. Ацилирование пиперидина может быть выполнено с использованием соответственно замещенного ацильного производного, где X может быть выбран из подходящей группы, такой как OH, Cl и F, или из любой группы, способной активировать карбонильную группу для добавления амина (например, имидазола). Такому связыванию может способствовать использование неорганических или органических оснований, активирующих агентов, таких как HBTU, а также катализаторов, таких как DMAP, HOBT и т.д. Специалисты в данной области техники поймут, что существуют другие возможные комбинации, которые также приведут к необходимому продукту. Конечные соединения могут быть выделены с использованием методов хиральной хроматографии, таких как сверхкритическая жидкостная хроматография (SFC), где подвижная фаза представляет собой сверхкритическую жидкость, такую как диоксид углерода, с такими сорастворителями, как метанол, этанол или изопропанол.

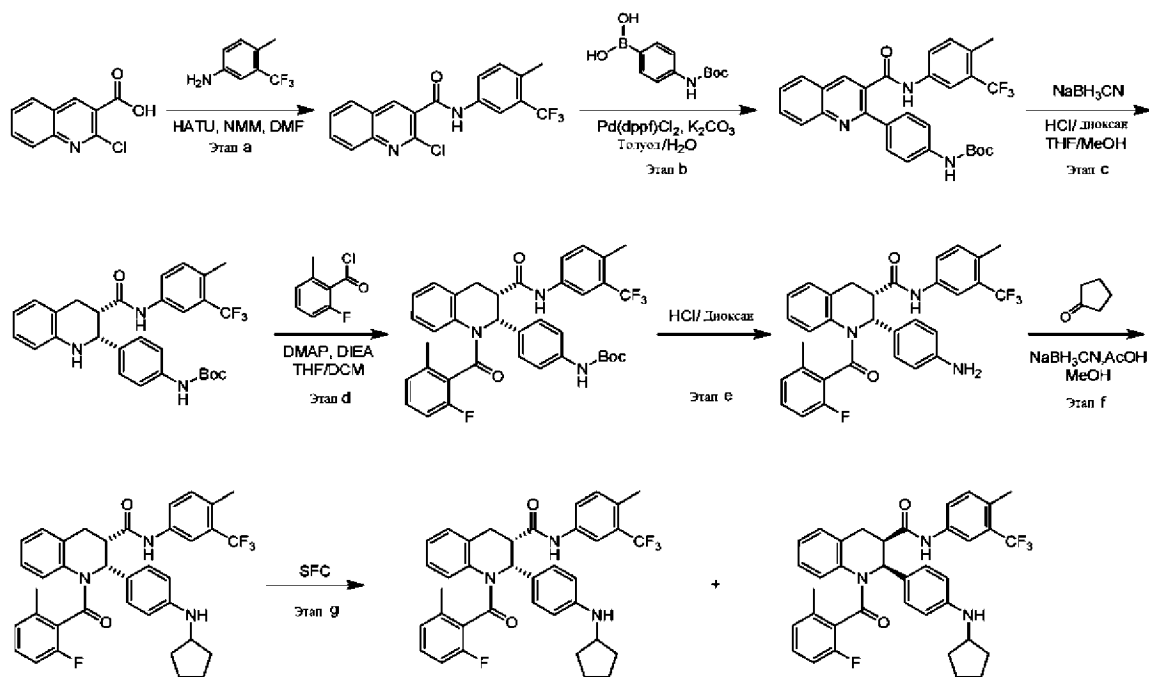
Примеры

Следующие ниже примеры предлагаются для иллюстрации, но не для ограничения заявленного изобретения. Соединения, входящие в объем данного изобретения, можно синтезировать, как описано ниже, с использованием множества реакций, известных специалисту в данной области техники. Специалист в данной области техники также поймет, что для синтеза целевых соединений по настоящему изобретению можно использовать альтернативные способы, и что подходы, описанные в основной части настоящей заявки, не являются исчерпывающими, но действительно обеспечивают широко применимые и практические пути получения представляющих интерес соединений. Некоторые молекулы, заявленные в этом патенте, могут существовать в различных энантиомерных и диастереомерных формах, и заявлены все такие варианты этих соединений. Подробное описание экспериментальных процедур, используемых для синтеза ключевых соединений в этом тексте, приводит к молекулам, которые описываются физическими данными, идентифицирующими их, а также структурными изображениями, связанными с ними. Специалисты в данной области техники также поймут, что во время стандартных процедур обработки часто используются кислоты и основания. Иногда образуются соли исходных соединений.

А. Протоколы химического синтеза.

Пример 1

Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-карбоксиамида (**INF004**)



а) К раствору соединения 2-хлорхиолин-3-карбоновой кислоты (1,00 г; 4,82

ммоль), 4-метил-3-(трифторметил)анилина (1,27 г; 7,22 ммоль; 1,04 мл) и NMM (1,46 г; 14,5 ммоль; 1,59 мл) в DMF (10,0 мл) добавляли NATU (3,66 г; 9,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), экстрагировали EtOAc (200 мл × 2). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc = 8:1 ~ 2:1) с получением 2-хлор-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамида (1,95 г; 4,12 ммоль, выход 85,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: Rt = 0,889 мин, MS+1 = 365,0. ¹H-ЯМР: 400 МГц; DMSO-*d*₆ δ 11,0 (с; 1H); 8,79 (с; 1H); 8,16-8,15 (м; 2H); 8,06 (д; J = 8,0 Гц; 1H); 7,96-7,84 (м; 1H); 7,79-7,73 (м; 1H); 7,49-7,47 (м; 1H); 2,44 (с; 3H) м.д.

б) К смеси соединения 2-хлор-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)хинолин-3-карбоксамида (550 мг; 1,51 ммоль), (4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)бороновой кислоты (530 мг; 2,24 ммоль) и K₂CO₃ (625 мг; 4,52 ммоль) в H₂O (2,00 мл) и толуоле (20,0 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (221 мг; 302 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 10 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме, получая трет-бутил (4-(3-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)хинолин-2-ил)фенил)карбамат (2,90 г; неочищенный) в виде серого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующем этапе. ЖХ-МС: Rt = 1,130 мин, MS+1 = 522,2.

с) К раствору трет-бутил (4-(3-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)хинолин-2-ил)фенил)карбамата (2,20 г; 4,22 ммоль) в THF (7,00 мл) и MeOH (3,50 мл) добавляли NaBH₃CN (3,92 г; 62,4 ммоль). Реакционную смесь доводили до pH 4-6 с помощью 4 н. HCl/диоксана и смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. ТСХ (петролейный эфир: EtOAc = 3:1) показала, что реакция завершилась, и были обнаружены два пятна (Rf = 0,6; 0,65). Реакционную смесь доводили до pH = 7~8 насыщенным NaHCO₃, разбавляли водой (200 мл), экстрагировали EtOAc (120 мл × 2). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали со смесью петролейного эфира: EtOAc = 10:1 (15,0 мл) при 0°C с получением цис-продукта (350 мг; 666 мкмоль, выход 15,8%) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующем этапе.

д) К раствору продукта, полученного выше (350 мг; 666 мкмоль), DIEA (522 мг; 4,04 ммоль; 704 мкл) и DMAP (10 мг; 81,9 мкмоль) в DCM (10,0 мл) и THF (2,00 мл) добавляли 2-фтор-6-метилбензоилхлорид (350 мг; 2,03 ммоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Затем добавляли еще 2-фтор-6-метилбензоилхлорид (350 мг; 2,03 ммоль) и DIEA (522 мг; 4,04 ммоль; 704 мкл) и смесь

перемешивали при 20°C в течение еще 1 часа. ЖХ-МС показала, что ~19,0% цис-соединения ($R_t = 0,953$ мин, $MS+1 = 526,1$) осталось вместе с необходимым соединением (MS ($R_t = 0,996$ мин, $MS-56 + 1 = 606,2$)). Реакцию гасили водой (20,0 мл), экстрагировали EtOAc (20,0 мл $\times$ 2). Органическую фазу промывали рассолом (50,0 мл), отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (0,1% TFA) с получением необходимого соединения (151 мг; выход 33,9%) в виде желтого твердого вещества, которое проверяли с помощью ВЭЖХ ($R_t = 2,799$ мин и ЖХ-МС $R_t = 0,996$ мин, $MS-55 = 606,0$).

е) К раствору соединения, полученного на этапе (d) (150 мг; 227 мкмоль), в EtOAc (2,00 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М; 8,57 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20~25°C в течение 0,5 часа. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась, и было установлено необходимое значение МС ($R_t = 0,836$ мин; $МС + 1 = 562,0$). Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде (20,0 мл), доводили до pH = 8 насыщенным $NaHCO_3$, экстрагировали EtOAc (25,0 мл $\times$ 2). Органическую фазу отделяли, промывали рассолом (50,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением необходимого соединения (129 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества, которое проверяли с помощью ВЭЖХ ($R_t = 2,134$ мин), и сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC) (два пика при 1,231 и 1,521 мин).

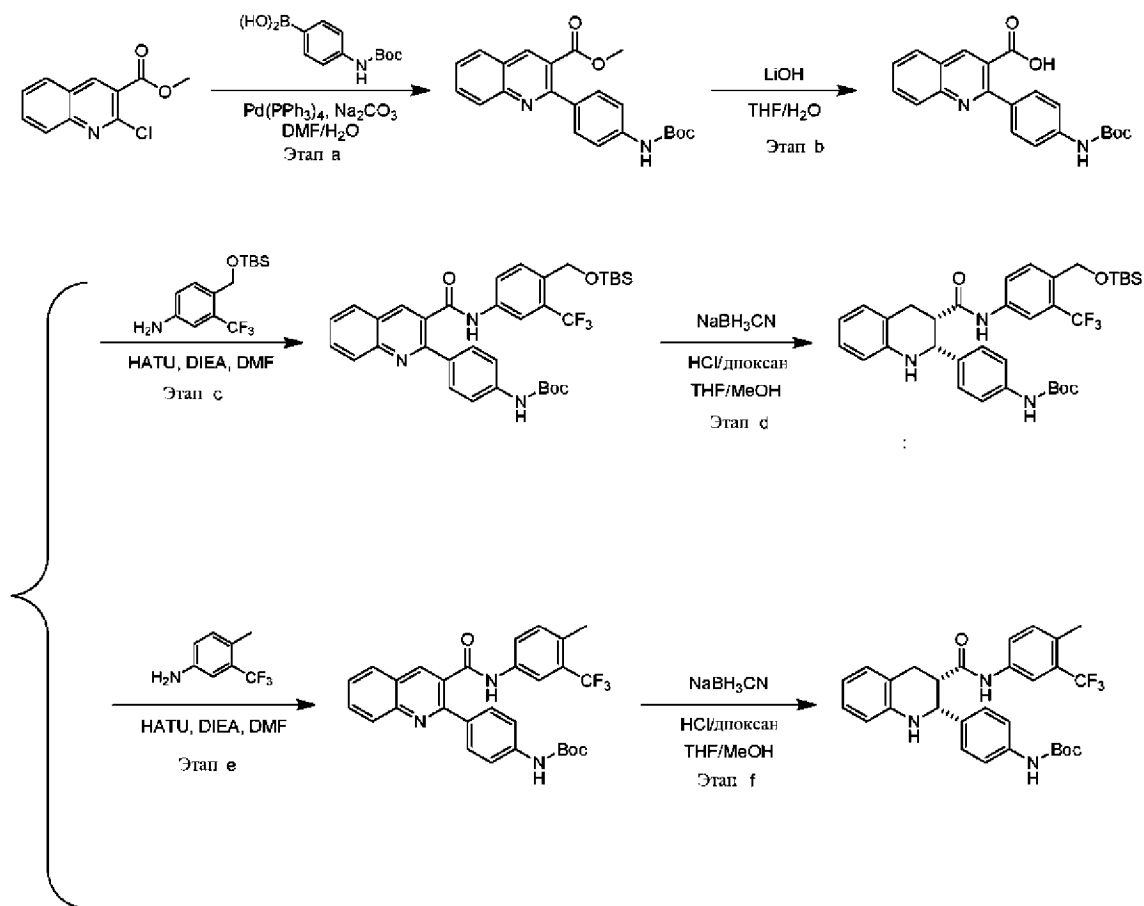
ф) К смеси соединения, полученного на этапе (е) (60 мг; 107 мкмоль) и циклопентанона (60 мг; 713 мкмоль; 63,2 мкл) в MeOH (1,50 мл), добавляли AcOH (8 мг; 133 мкмоль; 7,62 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 1 часа. Затем добавляли $NaBH_3CN$ (35 мг; 557 мкмоль) и смесь перемешивали при 30°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала, что необходимое соединение было получено ($R_t = 0,893$ мин, $MS + 1 = 630,1$). Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли EtOAc (30,0 мл), промывали водой (50,0 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир: EtOAc = 2: 1) с получением необходимого соединения (40 мг; 60,9 мкмоль; выход 57,0%, чистота 95,8%) в виде белого твердого вещества, которое проверяли с помощью ВЭЖХ ($R_t = 2,422$ мин) и сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC) (два пика при 1,780 мин и 2,581 мин).

г) Полученное выше соединение (60 мг; 95,29 мкмоль) очищали с помощью препаративной сверхкритической жидкостной хроматографии (колонок: REGIS (s,s) WHELK-O1 (250 мм $\times$ 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH_3H_2O MeOH]; В %: 35%-35%, 3,3 мин; 30 мин) с получением (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-

метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксамида (6,38 мг; выход 20,8%; чистота 97,8%) в виде почти белого твердого вещества. ^1H -ЯМР: 400 МГц MeOD δ 7,67-7,26 (м, 2H), 7,23-7,03 (м, 6H), 6,92-6,78 (м, 3H), 6,77-6,55 (м, 2H), 6,47-6,28 (м, 3H), 3,59-3,52 (м, 2H), 3,45-3,03 (м, 1H), 3,21-3,03 (м, 1H), 2,65-2,15 (м, 5,5H), 1,91-1,65 (м, 3,5H), 1,64-1,57 (м, 4H), 1,46-1,27 (м, 2H) м.д. ЖХ-МС: Rt = 0,897 мин, MS+1 = 630,1. ВЭЖХ: R = 2,348 мин. SFC: Rt = 1,789 мин. (2S,3R)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксамида также получали в виде почти белого твердого вещества (7,49 мг; выход 24,4%; чистота 97,8%). ^1H -ЯМР: 400 МГц MeOD. δ 7,67-7,26 (м, 2H), 7,23-7,03 (м, 6H), 6,92-6,78 (м, 3H), 6,77-6,55 (м, 2H), 6,47-6,28 (м, 3H), 3,59-3,52 (м, 2H), 3,45-3,03 (м, 1H), 3,21-3,03 (м, 1H), 2,65-2,15 (м, 5,5H), 1,91-1,65 (м, 3,5H), 1,64-1,57 (м, 4H), 1,46-1,27 (м, 2H) м.д. ЖХ-МС: R = 0,897 мин, MS + 1 = 630,1. ВЭЖХ: R = 2,346 мин. SFC: Rt = 2,604 мин.

Пример 2

Синтез (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксамида (INF015)



а) К раствору метил 2-хлорхинолин-3-карбоксилата (25,0 г; 112 ммоль) в DMF (250

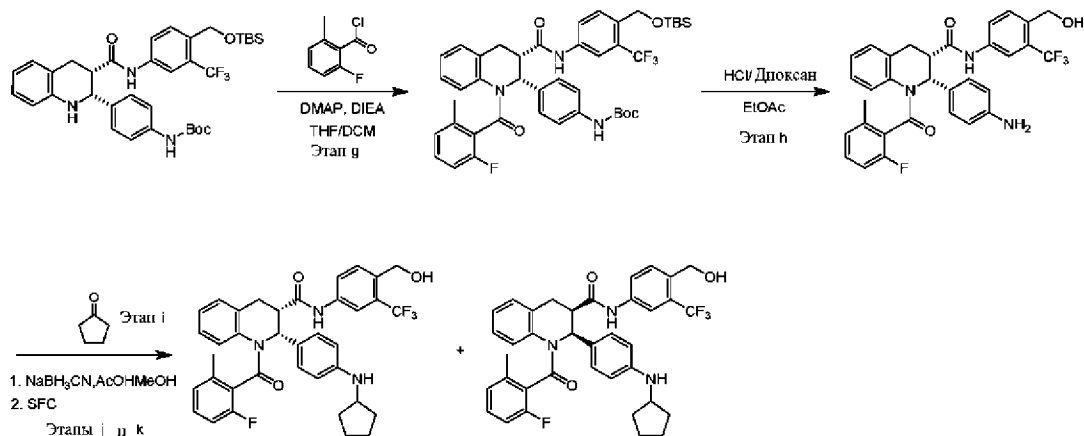
мл) добавляли [4-(трет-бутоксикарбониламино)фенил]бороновую кислоту (32,0 г; 135 ммоль). Затем добавляли Na_2CO_3 (35,8 г; 338 ммоль) в H_2O (100 мл), а затем добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13,0 г; 11,2 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в атмосфере N_2 в течение 5 часов. Затем добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (8,25 г; 11,2 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 5 часов. ЖХ-МС показала, что осталось небольшое количество исходного материала, но образовался новый основной пик ($R_t = 0,975$ мин, $\text{MS}+1 = 379,0$). Реакционную смесь разбавляли H_2O (1,20 л) и экстрагировали EtOAc 600 мл ($300 \text{ мл} \times 2$). Объединенные органические слои промывали 600 мл рассола ($300 \text{ мл} \times 2$), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 2:1). Метил-2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)хинолин-3-карбоксилат (30,0 г; 77,6 ммоль; выход 68,8%) получали в виде твердого вещества желтого цвета, что подтверждено ЖХ-МС $R_t = 0,973$ мин, $\text{MS}+1 = 379,1$.

b) Смесь метил-2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)хинолин-3-карбоксилата (24,0 г; 63,4 ммоль) и $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (7,98 г; 190 ммоль) в THF (240 мл) и H_2O (100 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 15°C в течение 3 часов в атмосфере N_2 . ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1:1) показала, что исходный материал ($R_f = 0,5$) был полностью израсходован и образовалось одно новое пятно ($R_f = 0,05$). Реакционную смесь доводили до pH 3 ~ 4 с помощью HCl (1 М), твердое вещество фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)хинолин-3-карбоновой кислоты. (15,7 г; 43,2 ммоль; выход 68,1%) в виде белого твердого вещества, что подтверждено ЖХ-МС, $R_t = 0,857$ мин, $\text{MS}+1 = 365,0$.

с) К смеси 2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)хинолин-3-карбоновой кислоты (4,50 г; 12,4 ммоль), 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(трифторметил)анилина (5,66 г; 18,5 ммоль; 2,13 мл) и DIEA (3,99 г; 30,9 ммоль; 5,38 мл) в DMF (40,0 мл) добавляли NATU (6,10 г; 16,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $20 \sim 30^\circ\text{C}$ в течение 15 часов. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась с образованием необходимого продукта (МС ($R_t = 1,036$ мин, $\text{MS}+1 = 652,2$)). Реакционную смесь выливали в воду (200 мл), и выпадал осадок грязно-белого цвета. Смесь фильтровали. Осадок на фильтре растирали с петролейным эфиром: $\text{EtOAc} = 4:1$ (50,0 мл), получая трет-бутил (4-(3-(((4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)хинолин-2-ил)фенил)карбамат (6,50 г; 9,97 ммоль; выход 80,7%) в виде почти белого твердого вещества, что подтверждено ЖХ-МС: $R_t = 1,036$ мин. $\text{MS}+1 = 652,2$ и ^1H -ЯМР: 400 МГц $\text{DMSO}-d_6$ $\delta = 10,9$ (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,11-8,09 (м, 2H), 8,05

(с, 1H), 8,04-7,87 (м, 2H), 7,71-7,69 (м, 4H), 7,68-7,53 (м, 2H), 4,81 (с, 2H), 1,47 (с, 9H), 0,91 (с, 9H), 0,10 (с, 6H) м.д.

d) К смеси трет-бутил (4-(3-((4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)хинолин-2-ил)фенил)карбамата (6,50 г; 9,97 ммоль) в THF (60 мл) и MeOH (30,0 мл) добавляли NaBH_3CN (2,51 г; 39,9 ммоль) при 15°C. Смесь доводили до pH 5-6 с помощью HCl/диоксана (4 M). Смесь перемешивали при 15 ~ 30°C в течение 1 часа. ТСХ (петролейный эфир: EtOAc = 3:1) показала, что реакция завершилась, и были обнаружены два пятна ($R_f = 0,7$ и $0,6$). Доводили pH реакционной смеси до 8 ~ 9 насыщенным NaHCO_3 , а затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (100 мл), экстрагировали EtOAc (200 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с петролейным эфиром: EtOAc = 6: 1 (70 мл) с получением необходимого цис-соединения (4,20 г; 5,89 ммоль; выход 59,1%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХ-МС: $R_t = 1,336$ мин. MS+1 = 656,6. ВЭЖХ: $R_t = 5,241$ мин. ^1H -ЯМР: 400 МГц CDCl_3 $\delta = 8,61$ (с, 1H), 7,63 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,33 (дд, $J = 1,8, 8,4$ Гц, 1H), 7,13 - 7,11 (м, 4H), 7,28 - 7,10 (м, 2H), 6,79 - 6,76 (м, 2H), 6,49 (с, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,71 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,38 (дд, $J = 6,8, 16,9$ Гц, 1H), 3,24 (тд, $J = 3,4, 6,7$ Гц, 1H), 3,16 - 3,11 (м, 1H), 1,51 (с, 9H), 0,94 (с, 9H), 0,06 (с, 6H) м.д.



g) К смеси 2-фтор-6-метилбензоилхлорида (1,05 г; 6,10 ммоль; 336 мкл) в DCM (5,00 мл) добавляли раствор соединения, полученного выше на этапе (d) (800 мг; 1,22 ммоль), DMAP (45 мг; 368 мкмоль) и DIEA (960 мг; 7,43 ммоль; 1,29 мл) в THF (10,0 мл) при 15°C. Реакционную смесь перемешивали при 15 ~ 25°C в течение 30 часов. ЖХ-МС показала, что 13,1% исходного материала ($R_t = 1,235$ мин) осталось вместе с необходимым продуктом, MS ($R_t = 1,271$ мин). Реакционную смесь гасили водой (50,0 мл), экстрагировали DCM (100 мл), органическую фазу отделяли, промывали рассолом (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением

необходимого соединения (1,80 г, неочищенное) в виде черного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС: R = 1,271 мин. МС+46 = 837,4.

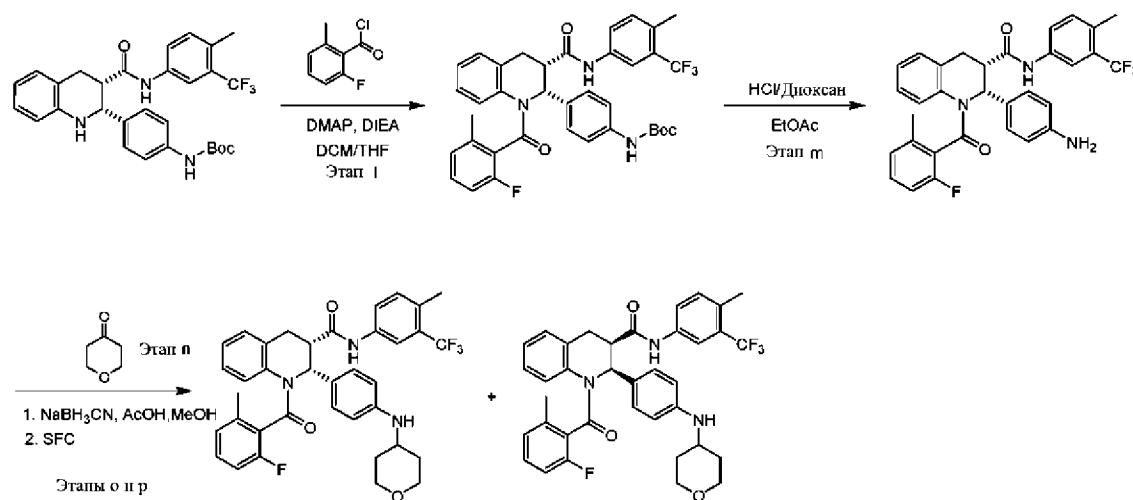
h) К смеси соединения, полученного выше на этапе (g) (1,80 г; 2,27 ммоль) в EtOAc (15,0 мл), добавляли HCl/ диоксан (4 М; 15,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась, и были достигнуты необходимые показатели МС (Rt = 0,860 мин). Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% TFA) с получением целевого соединения (126 мг; 13,6% выход за 2 этапа) в виде желтой пены, что подтверждали с помощью ЖХ-МС. ЖХ-МС: Rt = 0,860 мин. MS + 1 = 578,2.

i, j, k) К смеси соединения, полученного выше на этапе (h) (53 мг; 91,8 мкмоль) и цикlopентанона (62 мг; 737 мкмоль; 65,3 мкл) в MeOH (1,00 мл), добавляли AcOH (1 мг; 16,7 мкмоль; 0,95 мкл) (этап i)). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа перед добавлением NaBH₃CN (30 мг; 478 мкмоль), и смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 часа (этап j)). ЖХ-МС показала, что реакция завершилась, и были достигнуты необходимые показатели МС (Rt = 0,929 мин). Реакционную смесь гасили водой (10,0 мл), экстрагировали EtOAc (20,0 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (условия TFA). Собранную подвижную фазу концентрировали в вакууме, и в остатке доводили pH до 8 с помощью NaHCO₃ (твердого) и экстрагировали EtOAc (20,0 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. На этапе (k) остаток разделяли с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 мм × 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O MeOH]; B%: 25% -25%, 4,9 мин 60 мин) с получением целевого соединения, (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-карбоксамид (10 мг; 14,3 мкмоль; выход 31,1%, в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС: Rt = 0,828 мин. MS+1 = 646,1. ВЭЖХ: Rt = 2,138 мин. SFC: Rt = 1,356 мин. ¹H-ЯМР: 400 МГц DMSO -d₆. Δ = 10,7 (с, 1H), 8,11-8,01 (м, 1H), 7,98-7,96 (м, 1H), 7,87-7,85 (м, 1H), 7,50-6,82 (м, 2H), 6,57-6,53 (м, 1H), 6,42-6,31 (м, 2H), 5,60-5,38 (м, 2H), 4,67 (с, 2H), 3,67- 3,47 (м, 2H), 3,35-3,14 (м, 2H), 2,51 (с, 2H), 2,02 (с, 1H), 1,87-1,86 (м, 2H), 1,67-1,55 (м, 4H), 1,45- 1,40 (м, 2H) м.д. F ЯМР: 400 МГц DMSO -d₆. Δ = -59,138, -116,17 м.д. (2S,3R)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-карбоксамид был также получен (10 мг; 15,33 мкмоль; выход 33,4%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХ-МС Rt = 0,828 мин. MS+1 = 646,2. ВЭЖХ: R = 2,142 мин. SFC: Rt = 1,485

мин. ^1H -ЯМР: 400 МГц DMSO- d_6 . δ = 10,60 (шир. с, 1H), 7,92 (шир. д, J = 9,5 Гц, 1H), 7,87 - 7,77 (м, 1H), 7,75 - 7,63 (м, 1H), 7,44 - 6,65 (м, 8H), 6,58 - 6,46 (м, 1H), 6,41 - 6,26 (м, 2H), 5,58 - 5,26 (м, 2H), 4,62 (шир. с, 2H), 3,55 (м, 2H), 3,30 - 2,97 (м, 2H), 2,47 (с, 2H), 1,97 (с, 1H), 1,82 (м, 2H), 1,67-1,41 (м, 4H), 1,34 (м, 2H) м.д. F-ЯМР: DMSO - d_6 400 МГц. δ = -59,135; -116,17 м.д.

Пример 3

Синтез (2R,3S)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксамида (INF011)



Путем замены 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-(трифторметил)анилина в Примере 2, на этапе с выше, на 4-метил-3-(трифторметил)анилин (этап е), получили необходимый продукт трет-бутил (4-(3-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)хинолин-2-ил)фенил)карбамат (5,20 г; 9,97 ммоль; выход 80,7%). Затем восстановление продукта (этап f) дает цис-трет-бутил (4-(3-((4-метил-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил)фенил)карбамат (3,10 г; 5,78 ммоль; выход 58,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: R_t = 1,181 мин. MS+1 = 526,5. ВЭЖХ: R_t = 4,132 мин. ^1H -ЯМР: CDCl_3 400 МГц. δ = 8,50 (с, 1H), 7,45 - 7,42 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 4H), 7,13 (т, J = 7,9 Гц, 3H), 6,85 - 6,75 (м, 2H), 6,47 (с, 1H), 4,71 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,39 - 3,37 (м, 1H), 3,24 - 3,21 (м, 1H), 3,16 - 3,11 (м, 1H), 2,39 (д, J = 1,2 Гц, 3H), 1,52 (с, 9H) м.д.

1) К раствору 2-фтор-6-метилбензоилхлорида (1,32 г; 7,65 ммоль) в DCM (30,0 мл) добавляли раствор цис-трет-бутил (4-(3-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)карбамоил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил)фенил)карбамата (1,00 г; 1,90 ммоль), DIEA (1,24 г; 9,59 ммоль; 1,67 мл) и DMAP (80 мг; 655 мкмоль) в DCM (30 мл) при 15°C. Реакционную смесь перемешивали при 15 ~ 30°C в течение 10 часов. ЖХ-МС показала, что 14%

исходного материала ($R_t = 1,081$ мин) осталось вместе с необходимым продуктом. МС ($R_t = 1,132$ мин). Реакцию гасили водой (100 мл), экстрагировали EtOAc (100 мл $\times$ 2). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (0,1% TFA) с получением целевого соединения (1,00 г; 1,51 ммоль; выход 79,4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $R = 1,132$ мин. MS+23 = 684,2.

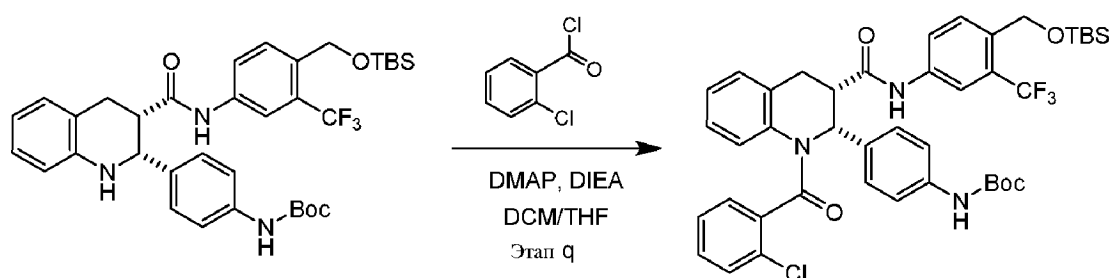
m) К раствору соединения, полученного выше на этап (1) (1,00 г; 1,51 ммоль) в EtOAc (5,00 мл), добавляли HCl/диоксан (4 М; 5,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась, и были достигнуты необходимые показатели МС ($R_t = 0,908$ мин). Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (50,0 мл), промывали насыщенным NaHCO_3 (50,0 мл), разделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением целевого вещества (803 мг; 1,43 ммоль; выход 94,6%) в виде желтой пены. ЖХ-МС: $R_t = 0,908$ мин. MS+1 = 562,2.

n, o, p) К смеси соединения, полученного выше на этапе (m) (200 мг; 356 мкмоль) и тетрагидропиран-4-она (286 мг; 2,86 ммоль; 262 мкл) в MeOH (2,00 мл), добавляли AcOH (3 мг; 50,0 мкмоль; 2,86 мкл) (этап n). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа. Затем добавляли NaBH_3CN (115 мг; 1,83 ммоль) (этап o) и смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась и было получено необходимое соединение. МС ($R_t = 0,985$ мин). Реакционную смесь гасили водой (50,0 мл), экстрагировали EtOAc (50,0 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток разделяли с помощью SFC (колонок: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 мм $\times$ 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH_3 H_2O МЕОН]; В%: 25% -25%, 4,3 мин: 60 мин) (этап p) с получением (2R,3S)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-карбоксамид (8 мг; 12,1 мкмоль; выход 6,78%) в виде белого твердого вещества, что подтверждено ЖХ-МС, $R_t = 0,885$ мин. МС + 1 = 646,3. ВЭЖХ: $R = 2,261$ мин. SFC: $R_t = 0,763$ мин. ^1H -ЯМР: 400 МГц DMSO-d₆. $\Delta = 10,55$ (шир. с, 1H), 7,91 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,77 - 7,61 (м, 1H), 7,43 - 7,13 (м, 5H), 7,05 - 6,95 (м, 1H), 6,91 - 6,69 (м, 3H), 6,55 - 6,26 (м, 4H), 5,45 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 3,80 (широкий д, J = 11,6 Гц, 2H), 3,63 - 3,49 (м, 1H), 3,31 - 2,99 (м, 4H), 2,46 (с, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,96 (с, 1H), 2,01 - 1,93 (м, 1H), 1,80 - 1,70 (м, 2H), 1,31-1,24 (м, 2H) м.д. ^{19}F -ЯМР: 400 МГц DMSO-d₆ $\delta = -60,48, -116,19$. (2S,3R)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-карбоксамид также был получен (8 мг; 12,0 мкмоль; выход 6,76%) в

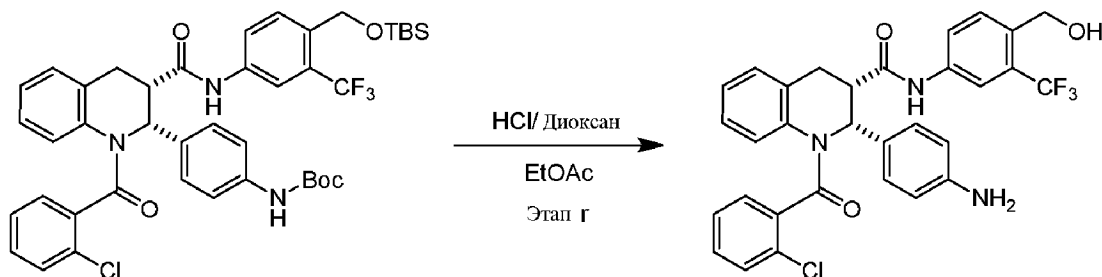
виде белого твердого вещества, что было подтверждено с помощью ЖХ-МС: $R_t = 0,884$ мин, $MS+1 = 646,2$. ВЭЖХ: $R_t = 2,265$ мин. SFC: $R_t = 2,263$ мин. 1H -ЯМР: 400 МГц DMSO- d_6 $\delta = 10,55$ (шир. С, 1H), 7,91 (шир. Д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 7,77 - 7,61 (м, 1H), 7,43 - 7,13 (м, 5H), 7,05 - 6,95 (м, 1H), 6,91 - 6,69 (м, 3H), 6,55 - 6,26 (м, 4H), 5,45 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,80 (широкий д, $J = 11,6$ Гц, 2H), 3,63 - 3,49 (м, 1H), 3,31 - 2,99 (м, 4H), 2,46 (с, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,96 (с, 1H), 2,01 - 1,93 (м, 1H), 1,80 - 1,70 (м, 2H), 1,31-1,24 (м, 2H) м.д. ^{19}F - ЯМР: 400 МГц DMSO- d_6 $\delta = -60,48, -116,19$.

Пример 4

Синтез (2R,3S)-1-(2-хлорбензоил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-карбоксамид (INF014)

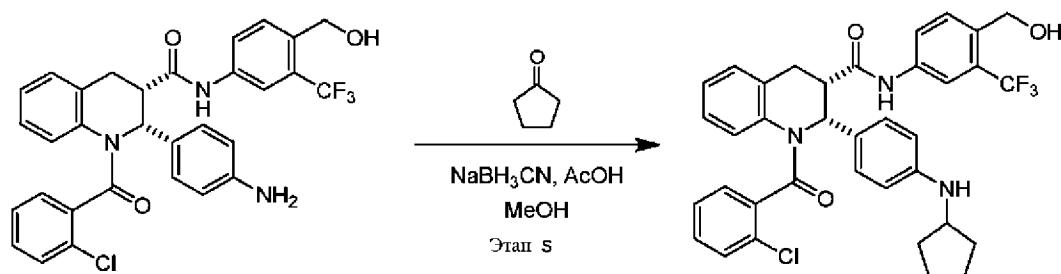


q) К раствору 2-хлорбензоилхлорида (400 мг; 2,29 ммоль; 336 мкл) в DCM (7,50 мл) добавляли раствор соединения, полученного выше в Примере 2, этап (d) (300 мг; 457 мкмоль), DMAP (8 мг; 65,5 мкмоль) и DIEA (360 мг; 2,79 ммоль; 485 мкл) в DMFA (1,50 мл) при 15°C. Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 10 часов. ЖХ-МС показала, что 3,5% исходного материала ($R_t = 1,232$ мин) осталось вместе с необходимым соединением (МС ($R_t = 1,273$ мин)). Реакционную смесь гасили водой (50,0 мл) и экстрагировали EtOAc (60,0 мл $\times$ 2). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% TFA) с получением целевого соединения (206 мг; 259 мкмоль; выход 56,7%) в виде желтой пены. ЖХ-МС: $R = 1,273$ мин. $MS+23 = 816,3$.

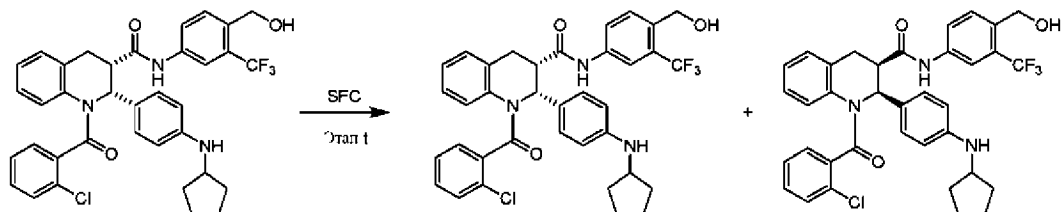


г) К раствору соединения, полученного выше на этапе (q) (206 мг; 297 мкмоль) в EtOAc (3,00 мл), добавляли HCl/диоксан (4 М; 3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась, и было получено

необходимое соединение. МС ($R = 0,891$ мин). Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали насыщенным NaHCO_3 (50,0 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением целевого соединения (151 мг; 260 мкмоль; выход 87,7%) в виде желтой пены. ЖХ-МС: $R_t = 0,891$ мин. $\text{MS}+1 = 580,1$.



s) К раствору соединения, полученного выше на этапе (r) (153 мг; 264 мкмоль) и цикlopentanона (220 мг; 2,62 ммоль; 232 мкл) в MeOH (2,00 мл) добавляли AcOH (5 мг; 83,3 мкмоль; 4,76 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа перед добавлением NaBH_3CN (85 мг; 1,35 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась и было получено необходимое соединение. МС ($R_t = 0,908$ мин). Реакционную смесь гасили водой (10,0 мл), экстрагировали EtOAc (20,0 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (TFA) с получением целевого соединения (73 мг; 107 мкмоль; выход 40,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $R_t = 0,908$ мин. $\text{MS} + 1 = 648,4$. ВЭЖХ: $R = 2,035$ мин. SFC: $R_t = 0,614$ и $1,031$ мин.

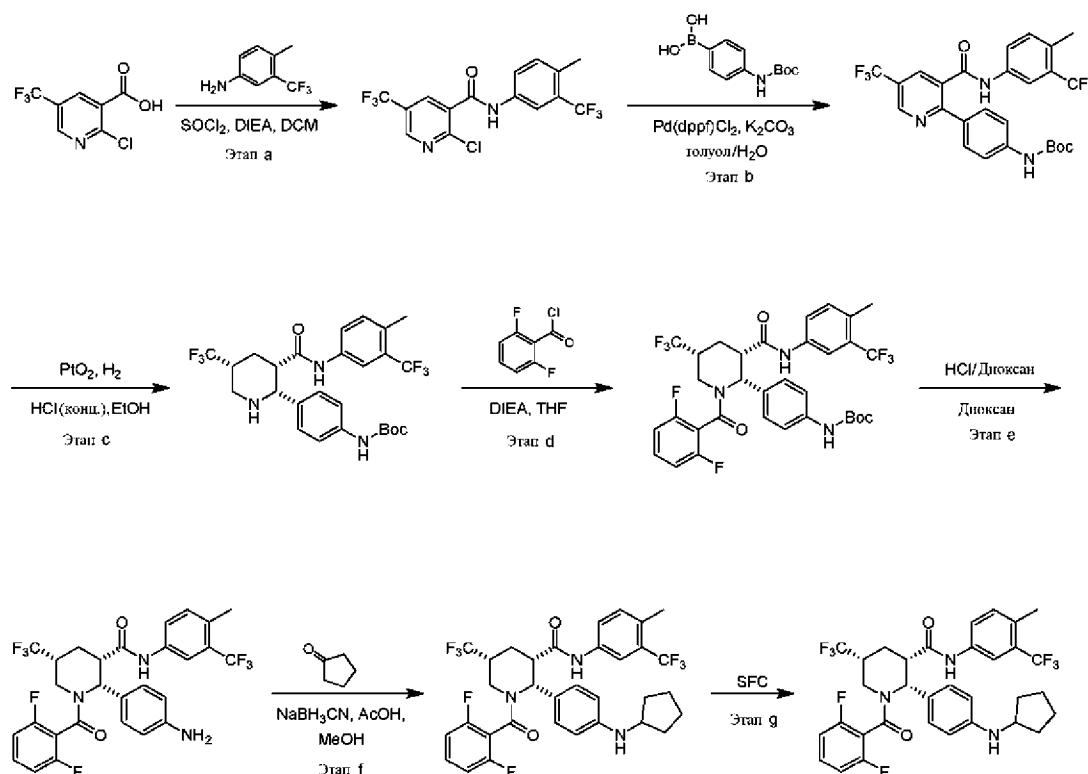


t) Соединение, полученное выше на этапе (s) (73 мг; 112 мкмоль; 1,00 экв.), разделяли с помощью SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм $\times$ 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH_3 H_2O ЕТОН]; В% : 55% -55%, 3,2 мин: 40 мин) с получением (2R,3S)-1-(2-хлорбензоил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксамида (7 мг; 10,3 мкмоль; выход 18,2%) в виде белого твердого вещества, что подтверждено ЖХ-МС: $R_t = 0,827$ мин. $\text{MS}+1 = 648,1$. ВЭЖХ: $R = 2,061$ мин. SFC: $R_t = 0,618$ мин. ^1H -ЯМР: $\text{DMSO}-d_6$ 400 МГц. $\delta = 10,6$ (шир. с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,84 (шир. д., $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,70 (шир. д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,64 - 7,06 (м, 5H), 7,00 (шир. с, 1H), 6,89 - 6,52 (м, 3H), 6,46 (шир. д, $J = 8,3$ Гц,

1H), 6,29 (шир. д, J = 8,6 Гц, 2H), 5,48 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 5,41 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,62 (шир. д, J = 5,4 Гц, 2H), 3,68 (шир. с, 1H), 3,60 - 3,47 (м, 1H), 3,31 - 2,99 (м, 2H), 1,92 - 1,73 (м, 2H), 1,68 - 1,42 (м, 4H), 1,36-1,31 (м, 2H) м.д. ¹⁹F-ЯМР: 400 МГц DMSO-d₆ δ = -59,15. (2S,3R)-1-(2-хлорбензоил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксамид также был получен (7 мг; 10,8 мкмоль; выход 19,2%) в виде белого твердого вещества, что было подтверждено с помощью ЖХ-МС: Rt = 0,826 мин. MS+1 = 648,1. ВЭЖХ: R = 2,056 мин. SFC: Rt = 1,010 мин. ¹H-ЯМР: DMSO-d₆ 400 МГц. δ = 10,6 (шир. с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,84 (шир. д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,70 (шир. д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,64 - 7,06 (м, 5H), 7,00 (шир. с, 1H), 6,89 - 6,52 (м, 3H), 6,46 (шир. д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,29 (шир. д, J = 8,6 Гц, 2H), 5,48 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 5,41 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,62 (шир. д, J = 5,4 Гц, 2H), 3,68 (шир. с, 1H), 3,60 - 3,47 (м, 1H), 3,31 - 2,99 (м, 2H), 1,92 - 1,73 (м, 2H), 1,68 - 1,42 (м, 4H), 1,36-1,31 (м, 2H) м.д. ¹⁹F-ЯМР: 400 МГц DMSO -d₆ δ = -59,15.

Пример 5

Синтез (2R,3S,5R)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2,6-дифторбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-карбоксамида (INF056)



а) Смесь 2-хлор-5-(трифторметил)никотиновой кислоты (15,0 г; 66,5 ммоль; 1,00 экв.) в SOCl₂ (49,2 г; 413 ммоль; 30,0 мл; 6,22 экв.) перемешивали при 90°C в течение 1 часа, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в DCM (20,0 мл), и этот раствор затем добавляли к раствору соединения 4-метил-3-

(трифторметил)анилина (11,1 г; 63,2 ммоль; 9,07 мл; 0,95 экв.) в DIEA (25,8 г; 199 ммоль; 34,7 мл; 3,00 экв.) и DCM (100 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 10 часов. ЖХ-МС показала, что была получена нужная масса (RT = 1,015 мин, M+H+: 383). Реакционную смесь гасили добавлением NaHCO₃ (насыщ.) (100 мл), а затем экстрагировали EtOAc (250 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (200 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением необходимого соединения (25,0 г, неочищенного) в виде желтого твердого вещества.

b) К смеси соединения, полученного выше (25,0 г; 65,3 ммоль; 1,00 экв.) и (4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенил)бороновой кислоты (17,0 г; 71,7 ммоль; 1,10 экв.) в толуоле (250 мл) добавляли раствор K₂CO₃ (18,1 г; 131 ммоль; 2,01 экв.) в H₂O (50,0 мл) и Pd(dppf)Cl₂ (2,39 г; 3,27 ммоль; 0,05 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала один основной пик с нужной массой (RT = 1,092 мин, M+H+: 540). Реакционную смесь гасили добавлением H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт растирали с EtOAc (100 мл) при 25°C в течение 30 минут до необходимого соединения (29,0 г; 53,7 ммоль; выход 82,3%) в виде желтого твердого вещества.

c) К смеси соединения, полученного выше (6,00 г; 11,1 ммоль; 1,00 экв.) в EtOH (300 мл), добавляли PtO₂ (300 мг; 1,32 ммоль; 1,19e-1 экв.) и HCl (2,04 г; 20,1 ммоль; 2,00 мл; чистота 36,0%; 1,81 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов в атмосфере H₂ (15 ф./кв. дюйм). ЖХ-МС показала, что была получена необходимая масса (RT = 0,908 мин, M+H+: 546). ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 3/1) показала образование двух новых пятен (R_f = 0,5, 0,4). Остаток выливали в NaHCO₃ (100 мл) (насыщ.) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (300 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (50,0 мл × 2), сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 5/1) с получением необходимого соединения (3,00 г; 5,50 ммоль; выход 49,4%) в виде белого твердого вещества.

d) К смеси соединения, полученного выше (400 мг; 733 мкмоль; 1,00 экв.) в THF (6,00 мл) добавляли DIPEA (482 мг; 3,73 ммоль; 649 мкл; 5,09 экв.) и 2,6-дифторбензоилхлорид (518 мг; 2,93 ммоль; 370 мкл; 4,00 экв.) на одну порцию в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. ЖХ-МС показала, что

была получена необходимая масса ($R_T = 1,129$ мин, $M+H^+$: 686). ТСХ (петролейный эфир/ этилацетат = 3/1) показала образование нового пятна ($R_f = 0,43$). Реакционную смесь гасили добавлением H_2O (10,0 мл), а затем экстрагировали EtOAc (20,0 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (10,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/ этилацетат = от 100/1 до 10/1) с получением необходимого соединения (400 мг, 583 мкмоль, выход 79,6%) в виде белого твердого вещества.

е) К смеси соединения, полученного выше (200 мг; 291 мкмоль; 1,00 экв.) в диоксане (2,00 мл), добавляли HCl/ диоксан (4 М; 5,00 мл; 68,5 экв.) одной порцией. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. ЖХ-МС показала, что была получена необходимая масса ($R_T = 0,959$ мин; $M+H^+$: 586). Реакционную смесь гасили добавлением $NaHCO_3$ (насыщ.) (100 мл), а затем экстрагировали EtOAc (50,0 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (20,0 мл $\times$ 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением необходимого соединения (170 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества.

ф) К смеси полученного выше соединения (170 мг; 290 мкмоль; 1,00 экв.) и цикlopentanона (73,0 мг; 867 мкмоль; 76,8 мкл; 2,99 экв.) в MeOH (5,00 мл) добавляли AcOH (2,00 мг; 33,3 мкмоль; 1,90 мкл; 0,012 экв.) одной порцией. Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 минут, затем к реакционной смеси добавляли $NaBH_3CN$ (36,0 мг; 572 мкмоль; 1,97 экв.). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 11,5 часов. ЖХ-МС показала, что была получена необходимая масса ($R_T = 1,052$ мин; $M+H^+$: 654). Реакционную смесь гасили $NaHCO_3$ (насыщ.) (10,0 мл), а затем экстрагировали EtOAc (20,0 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (10,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Gemini-NX C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA) - ACN]; В%: 52% -82%, 7 мин) с получением необходимого соединения (150 мг; 229 мкмоль; выход 79,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

г) Полученное выше соединение (150 м; 229 мкмоль; 1,00 экв.) очищали с помощью SFC (колонок: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 мм * 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH_3H_2O МЕОН]; В%: 25% - 25%, 3,65 мин; 238 мин). (2R,3S,5R)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2,6-дифторбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-карбоксамид (8,00 мг; 12,1 мкмоль; выход 10,5%; чистота 99,0%) получали в виде почти белого твердого вещества. 1H -ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6). δ

10,49 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,70 - 7,60 (м, 2H), 7,35 - 7,24 (м, 3H), 7,12 (д, J = 8,4 Гц, 1,5H), 6,47 - 6,42 (м, 2,5H), 5,63 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 3,62 - 3,60 (м, 1H), 3,42 - 3,32 (м, 1H), 3,20 - 3,09 (м, 2H), 2,75 - 2,52 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,20 - 2,06 (м, 2H), 1,87 - 1,85 (м, 2H), 1,64 - 1,63 (м, 2H), 1,52 - 1,50 (м, 2H), 1,39 - 1,36 (м, 2H) м.д. F-ЯМР: (400 МГц, DMSO-d6) δ - 60,528, -71,493, -114,098 м.д. ЖХ-МС: RT = 1,042 мин, M+H⁺: 654. ВЭЖХ: RT = 3,437 мин. SFC: RT = 0,878 мин. (2S,3R,5S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2,6-дифторбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-карбоксамид (8,00 мг; 12,2 мкмоль; выход 10,6%; чистота 100%) также получали в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР: (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,49 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,70-7,60 (м, 2H), 7,35-7,24 (м, 3H), 7,12 (д, J = 8,4 Гц, 1,5H), 6,47 - 6,42 (м, 2,5H), 5,63 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 3,62 - 3,60 (м, 1H), 3,42 - 3,32 (м, 1H), 3,20 - 3,09 (м, 2H), 2,75 - 2,52 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,20 - 2,06 (м, 2H), 1,87 - 1,85 (м, 2H), 1,64 - 1,63 (м, 2H), 1,52 - 1,50 (м, 2H), 1,39 - 1,36 (м, 2H м.д.). F ЯМР: (400 МГц, DMSO-d6) δ -60,528, -71,493, -114,098 м.д. ЖХ-МС: RT = 1,046 мин, M+H⁺: 654. ВЭЖХ: RT = 3,440 мин. SFC: RT = 1,422 мин.

Соединения (2R,3S,5R)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-карбоксамид (INF056) и (2R,3S,5R)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2,6-диметилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-карбоксамид (**INF053**) получали аналогичным способом.

В. Биологические анализы

Анализ мобилизации кальция ²⁺

Клетки U937 (ATCC® CRL-1593.2) культивировали в среде RPMI1640 с добавлением с 10% эмбриональной телячьей сывороткой в стандартном инкубаторе для клеточных культур. За день до проведения анализа к культурам клеток добавляли дибутирил-цАМФ (рабочая концентрация 0,5 мМ). На следующий день клетки центрифугировали и ресуспендировали в RPMI 1640 до концентрации 40 000 клеток на 50 мкл. 40 000 клеток помещали в одну лунку 96-луночного планшета, покрытого поли-D-лизином, на два часа для обеспечения адгезии клеток. После прикрепления клеток в каждую лунку добавляли цитоплазматический индикатор кальция ²⁺ (набор для анализа FLIPR Calcium 6, Molecular Devices) и инкубировали в течение 75 минут при 37°C. Тестируемые соединения разбавляли с помощью роботизированного манипулятора для жидкости. Наконечники роботизированного манипулятора жидкости меняли после каждого этапа перемешивания. Тестируемые соединения добавляли в культуры клеток в различных концентрациях (от 0,01 нМ до 100 мкМ) в течение 15 минут при 37°C. Затем планшеты для культивирования клеток инкубировали при комнатной температуре в

течение 30 минут перед помещением в ридере планшетов Flexstation-3 (Molecular Devices). Flexstation-3 был запрограммирован для добавления рекомбинантного белка C5a в различных концентрациях (от 1 нМ до 10 нМ) в планшеты для культивирования клеток и для отслеживания изменения интенсивности флуоресценции, которая коррелирует с концентрацией кальция в цитоплазме. Анализ также выполняли на присутствие компонентов крови человека или животных, таких как человеческая или бычья плазма или сыворотка.

Анализ хемотаксиса

Клетки U937 культивировали в среде RPMI1640 с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки в стандартном инкубаторе для культивирования клеток. За день до проведения анализа к культурам клеток добавляли дибутирил-цАМФ (рабочая концентрация 0,5 мМ). На следующий день клетки центрифугировали и ресуспендировали в RPMI 1640 до концентрации 50 000 клеток на 20 мкл. Клетки инкубировали с соединениями в различных концентрациях (от 0,01 нМ до 100 мкМ) в течение 30 минут при 37°C. 50 000 клеток в 20 мкл RPMI1640 добавляли в одну лунку верхних камер 96-луночного планшета для хемотаксиса (планшеты для хемотаксиса, содержащие клеточные фильтры с размером пор 8 микрометров, были приобретены у Neugorprobe). C5a или другие хемоаттрактанты с предпочтительной концентрацией в 29 мкл буфера HBSS добавляли в нижние камеры. Клетки, мигрировавшие в нижние камеры через один-три часа, окрашивали с помощью Cell Titer Glo (Invitrogen) и количественно оценивали с помощью FlexStation® 3. Анализ также выполняли на присутствие компонентов крови человека или животных, таких как человеческая или бычья плазма или сыворотка.

Бета-аррестинный анализ

U2OS (номер ATCC HTB-96), линию клеток остеосаркомы, использовали для создания генно-инженерных клеточных линий, которые сверхэкспрессируют два типа гибридных белков в одних и тех же клетках: (а) гибридный белок TEV-C5aR1, который состоит из протеазы вируса гравировки табака (TEV), гибридизованной с человеческим C5aR1 дикого типа или человеческими мутантами C5aR1. Мутанты C5aR1 несут аминокислотные мутации, которые, как предполагалось, опосредуют взаимодействие между C5aR1 и тестируемыми соединениями. (b) гибридный белок, Luc-аррестин, который состоит из β -аррестина-2, неактивной пермутантной люциферазы и пептида, составляющего сайт расщепления протеазой TEV. Пептид расположен между β -аррестином-2 и люциферазой.

Сконструированные клеточные линии U2OS использовали для определения

активности C5aR1 и определения того, в какой степени тестируемые соединения могут модулировать активность C5aR1 дикого типа или мутантного C5aR1. В принципе, связывание C5a с C5aR1-частью TEV-C5aR1 на поверхности клетки активирует C5aR1, что приводит к связыванию внутриклеточной части TEV-C5aR1 с luc-аррестином внутри клеток, что позволяет TEV расщеплять пептид, связывающий бета-аррестин и люциферазу. Это расщепление превращает неактивную люциферазу в активную люциферазу, которая катализирует добавленные субстраты люциферазы и, таким образом, генерирует сигналы люминесценции. Интенсивность сигналов люминесценции коррелирует с активностью C5aR1.

Экспериментально сконструированные клетки U2OS культивировали в среде Маккоя с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки в стандартном инкубаторе для культивирования клеток. Тестируемые соединения добавляли в среду для культивирования клеток и инкубировали в течение 30 минут, затем добавляли C5a в среду для культивирования клеток и инкубировали в течение от одного до трех часов. Затем клетки лизировали реагентами, содержащими субстраты люциферазы, такими как One-glo или Bright-glo (Promega). Единицы люминесценции (RLU) регистрировали с использованием считывающего ридера люминесценции для планшетов, такого как FlexStation® 3 (Molecular Devices).

C5a-индуцированная экспрессия CD11b в анализе цельной крови

Свежие образцы периферической крови получают у добровольцев. 100 мкл цельной крови инкубируют с тестируемыми соединениями с различными концентрациями (от 0,01 нМ до 10 мкМ) в течение 20 минут при 37°C, а затем инкубируют с C5a с предпочтительной концентрацией в диапазоне от 1 нМ до 30 нМ в течение 20 минут при 37°C. Образцы готовят к иммуноокрашиванию с последующим FACS-анализом экспрессии CD11b лейкоцитами. Образцы инкубируют с антителом против CD11b (BioLegend) на льду в течение 30 минут в защищенном от света месте. Один миллилитр буфера для лизиса красных клеток (Miltenyi) добавляют к 100 мкл образца крови и инкубируют при комнатной температуре в течение 10 минут. Образцы промывают с использованием окрашивающего буфера FACS и ресуспендируют в буфере FACS. Образцы анализируют с помощью FACS (Beckman Coulter) на предмет экспрессии CD11b на клеточной поверхности.

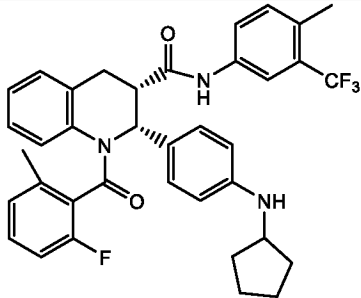
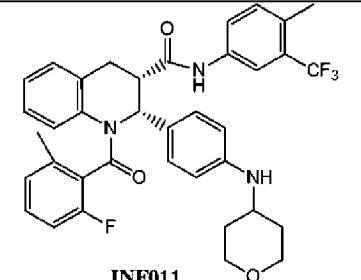
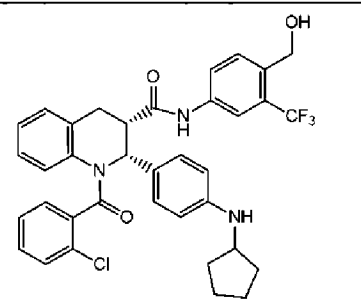
Анализ нейтропении у животных

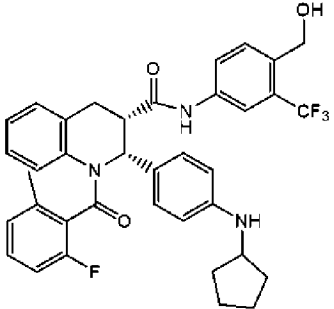
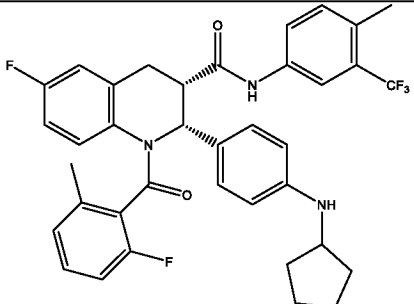
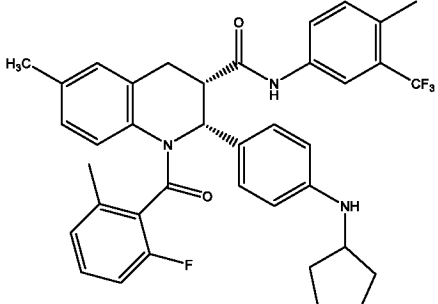
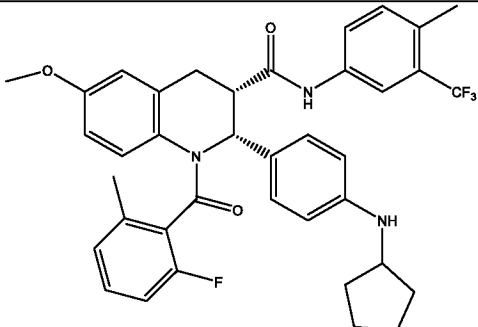
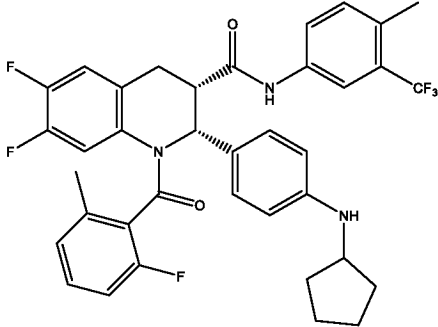
Животных (мыши, крысы или монгольские песчанки) акклиматизируют в течение не менее трех дней перед использованием в экспериментах. Тестируемые соединения (от 1 до 30 мг/кг) вводят перорально или внутривенно. Через один-три часа животных

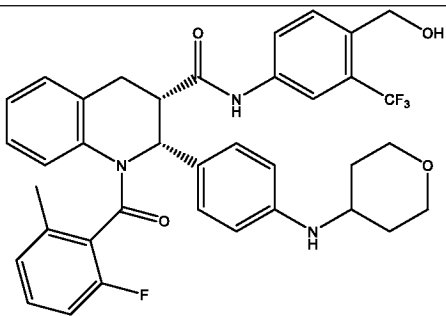
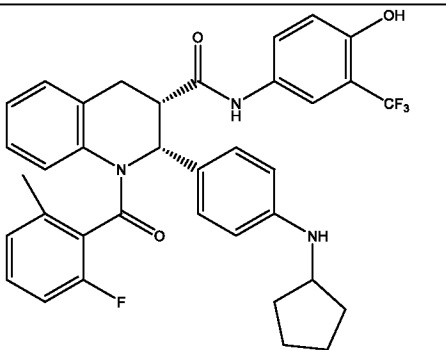
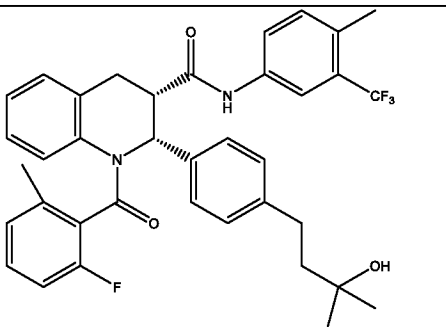
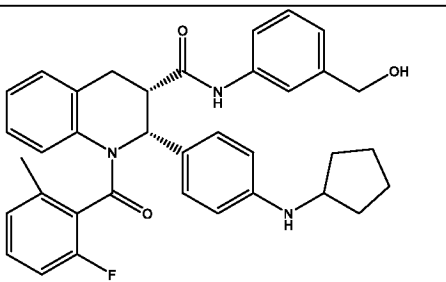
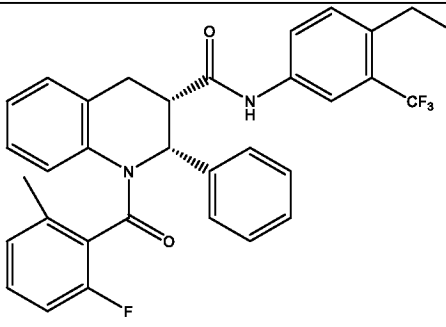
анестезируют с использованием стандартной процедуры, такой как интраперитонеальное введение кетамина и ксилазина. Животных катетеризируют для внутривенного введения C5a и забора крови. C5a растворяют в физиологическом растворе и вводят внутривенно в дозах от 30 мкг/кг до 120 мкг/кг. Образцы крови собирают несколько раз в течение 30 минут после введения C5a. Образцы крови собирают с помощью пробирок с гепарином. Дифференциал лейкоцитов, например, количество нейтрофилов в собранных образцах крови, анализируют автоматическим анализатором клеток крови (Siemens).

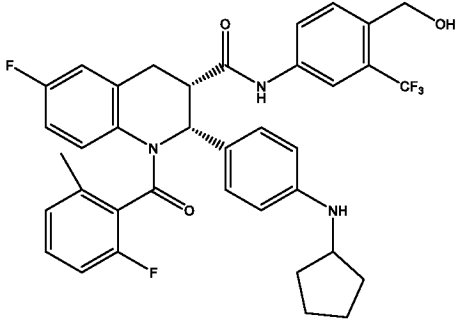
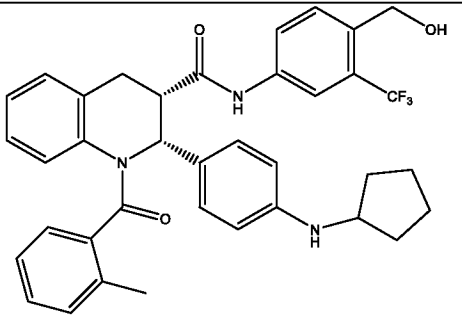
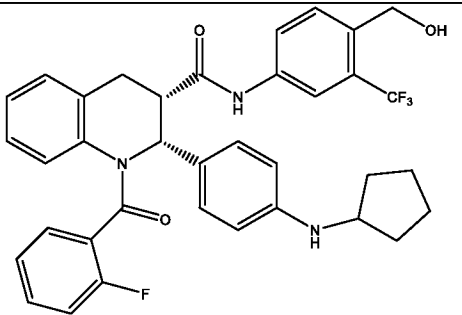
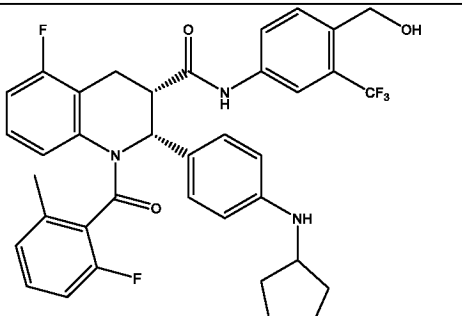
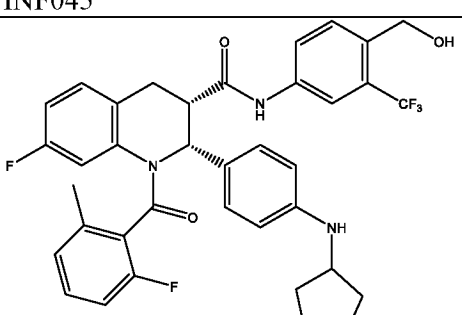
С. Результаты

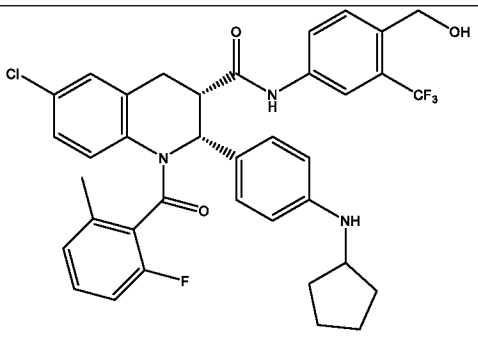
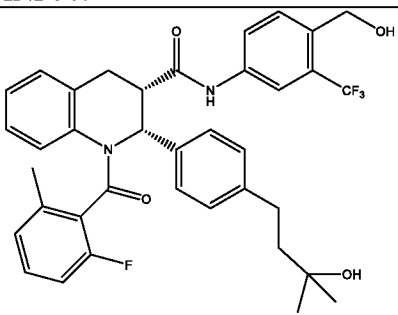
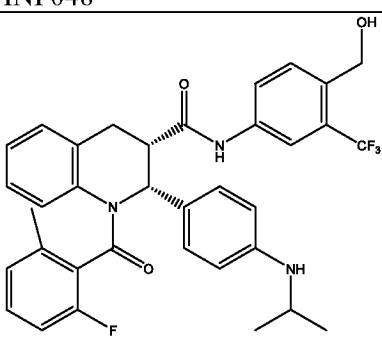
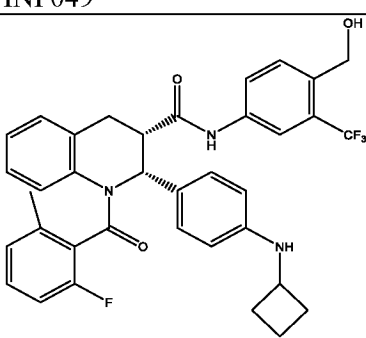
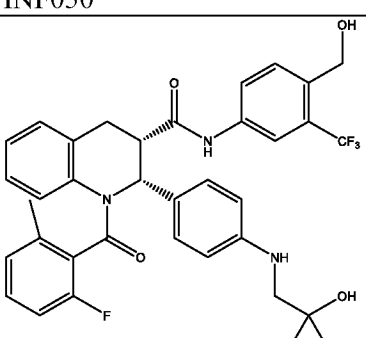
Концентрации полумаксимального ингибирования, то есть IC_{50} , определяли в биологических анализах, таких как анализ мобилизации кальция. Используя анализ мобилизации кальция, с помощью метода подбора наилучшей кривой доза-ответ определяли следующие значения IC_{50} . Кривые строили с использованием процентного ингибирования C5a-индуцированной мобилизации кальция в зависимости от различных концентраций соединений.

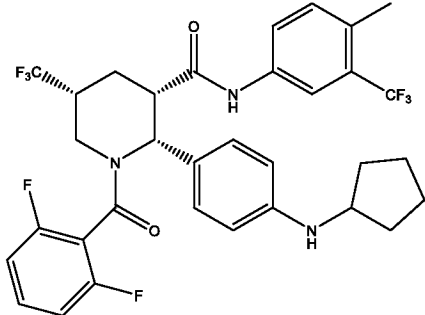
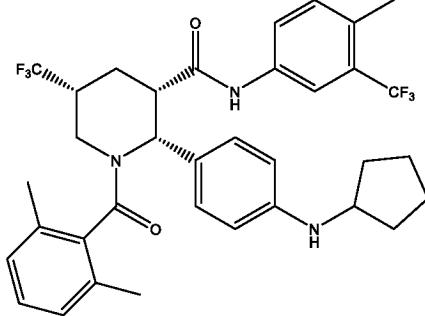
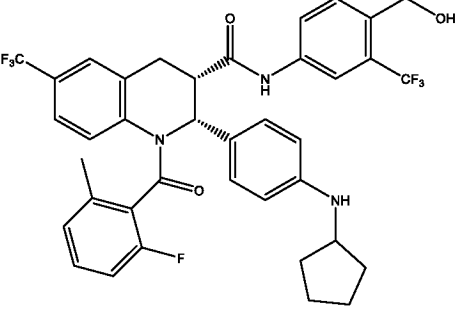
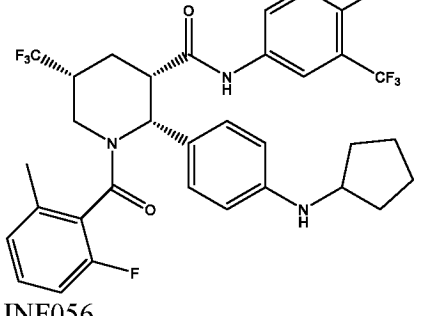
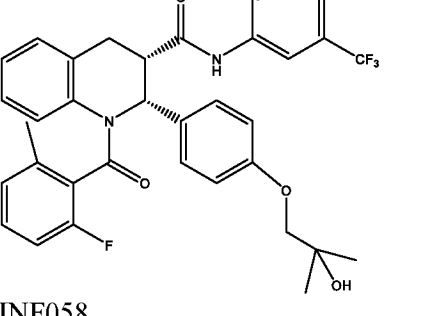
Химическая структура и краткое наименование соединения	IC_{50}
 INF004	$< 10 \text{ нМ}$
 INF011	$100 \text{ нМ} - 1 \text{ мкМ}$
 INF014	$100 \text{ нМ} - 1 \text{ мкМ}$

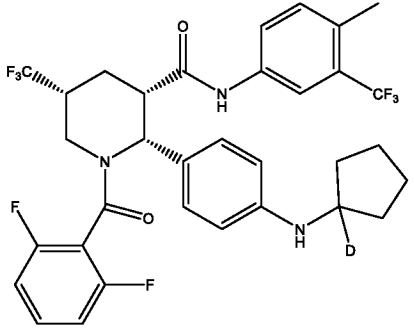
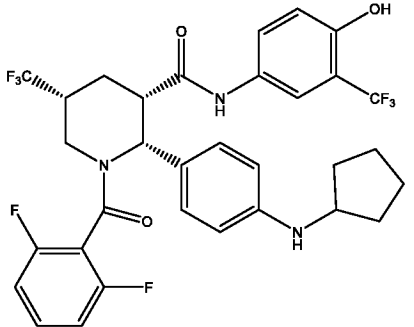
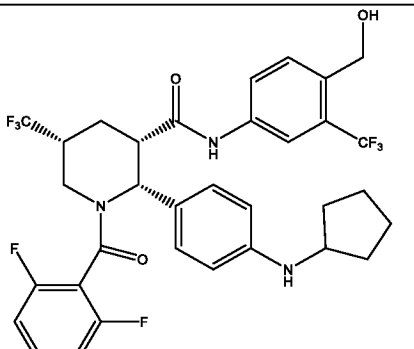
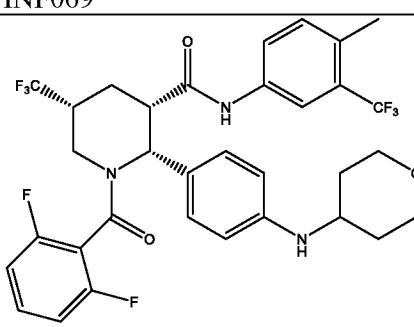
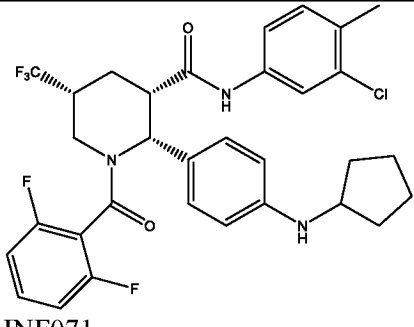
 INF015	< 10 нМ
 INF022	< 10 нМ
 INF023	< 10 нМ
 INF024	< 10 нМ
 INF025	10 нМ – 100 нМ

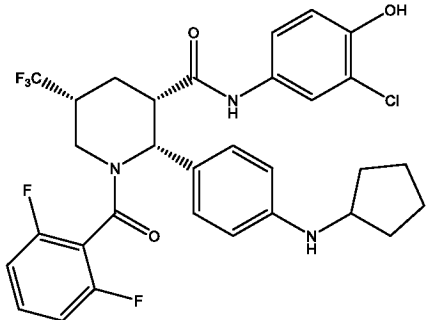
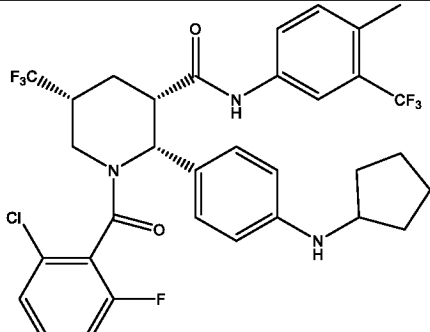
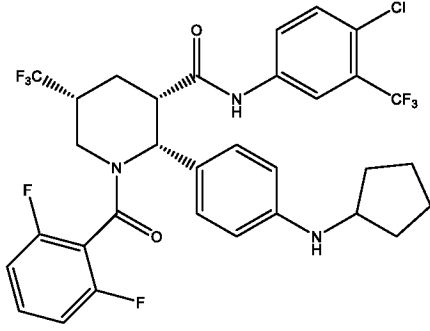
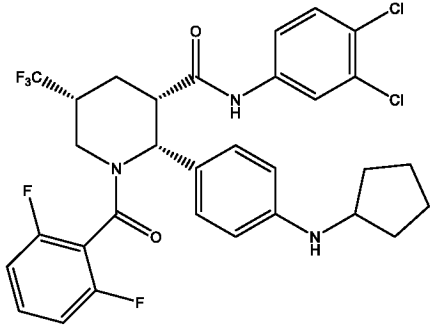
 INF030	1 μM – 10 μM
 INF033	< 10 nM
 INF034	10 nM – 100 nM
 INF035	1 μM – 10 μM
 INF038	100 nM – 1 μM

 INF039	< 10 нМ
 INF040	100 нМ – 1 мкМ
 INF041	100 нМ – 1 мкМ
 INF045	< 10 нМ
 INF046	100 нМ – 1 мкМ

 INF047	10 нМ – 100 нМ
 INF048	10 нМ – 100 нМ
 INF049	100 нМ – 1 мкМ
 INF050	10 нМ – 100 нМ
 INF051	1 мкМ – 10 мкМ

 INF052	< 10 нМ
 INF053	< 10 нМ
 INF055	10 нМ – 100 нМ
 INF056	10 нМ – 100 нМ
 INF058	1 мкМ – 10 мкМ

 INF067	< 10 нМ
 INF068	< 10 нМ
 INF069	100 нМ – 1 мкМ
 INF070	10 нМ – 100 нМ
 INF071	< 10 нМ

 INF072	10 нМ – 100 нМ
 INF075	1 мкМ – 10 мкМ
 INF077	100 нМ – 1 мкМ
 INF080	100 нМ – 1 мкМ

INF004: (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксамид

INF011: (2R,3S)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-2-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксамид

INF014: (2R,3S)-1-(2-хлорбензоил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксамид

INF015: (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксамид

INF022: (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-6-фтор-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-карбоксамид

INF023: (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-6-метил-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-карбоксамид

INF024: (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-6-метокси-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-карбоксамид

INF025: (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-6,7-дифтор-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-карбоксамид

INF030: (2R,3S)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-карбоксамид

INF033: (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-гидрокси-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-карбоксамид

INF034: (2R,3S)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-(4-(3-гидрокси-3-метилбутил)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-карбоксамид

INF035: (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(3-(гидроксиметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-карбоксамид

INF038: (2R,3S)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенил)-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-карбоксамид

INF039: (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-6-фтор-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-карбоксамид

INF040: (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенил)-1-(2-метилбензоил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-карбоксамид

INF041: (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фторбензоил)-N-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-карбоксамид

INF045: (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-5-фтор-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-карбоксамид

INF046: (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-7-фтор-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-3-карбоксамид

INF047: (2R,3S)-6-хлор-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)

-N-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксамид

INF048: (2R,3S)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-(4-(3-гидрокси-3-метилбутил)фенил)-N-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксамид

INF049: (2R,3S)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенил)-2-(4-(изопропиламино)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксамид

INF050: (2R,3S)-2-(4-(циклобутиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксамид

INF051: (2R,3S)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-(4-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)фенил)-N-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксамид

INF052: (2R,3S,5R)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2,6-дифторбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-карбоксамид

INF053: (2R,3S,5R)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2,6-диметилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-карбоксамид

INF055: (2R,3S)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенил)-6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксамид

INF056: (2R,3S,5R)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-карбоксамид

INF058: (2R,3S)-1-(2-фтор-6-метилбензоил)-2-(4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксамид

INF067: (2R,3S,5R)-2-(4-((циклопентил-1-d)амино)фенил)-1-(2,6-дифторбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-карбоксамид

INF068: (2R,3S,5R)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2,6-дифторбензоил)-N-(4-гидрокси-3-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-карбоксамид

INF069: (2R,3S,5R)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2,6-дифторбензоил)-N-(4-(гидроксиметил)-3-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-карбоксамид

INF070: (2R,3S,5R)-1-(2,6-дифторбензоил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-2-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)фенил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-карбоксамид

INF071: (2R,3S,5R)-N-(3-хлор-4-метилфенил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2,6-дифторбензоил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-карбоксамид

INF072: (2R,3S,5R)-N-(3-хлор-4-гидроксифенил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-

1-(2,6-дифторбензоил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-карбоксамид

INF075: (2R,3S,5R)-1-(2-хлор-6-фторбензоил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)фенил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-карбоксамид

INF077: (2R,3S,5R)-N-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-1-(2,6-дифторбензоил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-карбоксамид

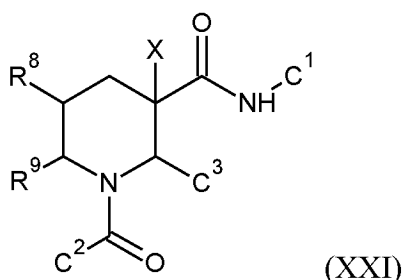
INF080: (2R,3S,5R)-2-(4-(циклопентиламино)фенил)-N-(3,4-дихлорфенил)-1-(2,6-дифторбензоил)-5-(трифторметил)пиперидин-3-карбоксамид

Ссылки

1. Merle, N.S., et al., *Complement System Part I - Molecular Mechanisms of Activation and Regulation*. Front Immunol, 2015. 6: p. 262.
2. Schatz-Jakobsen, J.A., et al., *Structural and functional characterization of human and murine C5a anaphylatoxins*. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr, 2014. 70(Pt 6): p. 1704-17.
3. Klos, A., et al., *International Union of Basic and Clinical Pharmacology. [corrected]. LXXXVII. Complement peptide C5a, C4a, and C3a receptors*. Pharmacol Rev, 2013. 65(1): p. 500-43.
4. Ricklin, D., et al., *The renaissance of complement therapeutics*. Nat Rev Nephrol, 2018. 14(1): p. 26-47.
5. Tesar, V. and Z. Hruskova, *Avacopan in the treatment of ANCA-associated vasculitis*. Expert Opin Investig Drugs, 2018. 27(5): p. 491-496.
6. Li, G., et al., *Neuroprotective effects of argatroban and C5a receptor antagonist (PMX53) following intracerebral haemorrhage*. Clin Exp Immunol, 2014. 175(2): p. 285-95.
7. Nunez-Cruz, S., et al., *Genetic and pharmacologic inhibition of complement impairs endothelial cell function and ablates ovarian cancer neovascularization*. Neoplasia, 2012. 14(11): p. 994-1004.
8. Riedemann, N.C., et al., *Controlling the anaphylatoxin C5a in diseases requires a specifically targeted inhibition*. Clin Immunol, 2017. 180: p. 25-32.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (XXI)



и его фармацевтически приемлемые соли, гидраты и ротамеры; где

C¹ выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила, где гетероарильная группа имеет 1-3 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S; и где указанные арильные и гетероарильные группы при необходимости замещены 1-3 заместителями R¹;

C² выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила, где гетероарильная группа имеет 1-3 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S; и где указанные арильная и гетероарильная группы при необходимости замещены 1-3 заместителями R²;

C³ выбран из группы, состоящей из C₁₋₈ алкила или гетероалкила, C₃₋₈ циклоалкила, C₃₋₈ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, арила, арил-C₁₋₄ алкила, гетероарила, гетероарил-C₁₋₄ алкила, гетероциклоалкила или гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила, где гетероалкильная группа имеет от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где гетероциклоалкильная группа или часть содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и где гетероарильная группа имеет от 1 до 3 гетероатомов в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S, и каждый C³ при необходимости замещен 1-3 заместителями R³;

каждый R¹ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -R^c, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -NR^bC(O)R^a, -NR^bC(O)₂R^c, -NR^a-C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -OR^a, и -S(O)₂NR^aR^b; где каждый R^a и R^b независимо выбран из водорода, C₁₋₈ алкила и C₁₋₈ галоалкила, или, когда они присоединены к одному и тому же атому азота, могут быть объединены с атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве членов кольца, выбранных из N, O или S, и при необходимости замещены одним или двумя оксо; каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₈ алкила или гетероалкила, C₁₋₈ галоалкила, C₃₋₆ циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, и где алифатические и/или циклические части R^a, R^b и R^c при необходимости дополнительно замещены 1-3 галогеновыми, гидроксидными, метильными, амино, алкиламино- и диалкиламино группами; и при необходимости, когда два заместителя R¹ находятся у соседних атомов, они объединяются с образованием конденсированного пяти- или

шестичленного карбоциклического или гетероциклического кольца;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{R}^f$, $-\text{CO}_2\text{R}^d$, $-\text{CONR}^d\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})_2\text{R}^f$, $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{NR}^d\text{R}^e$, $-\text{OR}^d$, и $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^e$; где каждый из R^d и R^e независимо выбран из водорода, C_{1-8} алкила и C_{1-8} галоалкила, или, когда они присоединены к одному и тому же атому азота, могут быть объединены с атомом азота с образованием пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве членов кольца, выбранных из N, O или S, и при необходимости замещены одним или двумя оксо; каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила или гетероалкила, C_{1-8} галоалкила, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, и где алифатические и/или циклические части R^d , R^e и R^f при необходимости дополнительно замещены 1-3 галогеновыми, гидроксидными, метильными, аминами, алкиламинами и диалкиламинами группами, и, при необходимости, когда две группы R^2 находятся на соседних атомах, они объединяются с образованием пяти- или шестичленного кольца;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{R}^i$, $-\text{CO}_2\text{R}^g$, $-\text{CONR}^g\text{R}^h$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^g$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^g$, $-\text{NR}^h\text{CO}_2\text{R}^i$, $-\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{OR}^g$, $-\text{OR}^j$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{X}^4-\text{R}^j$, $-\text{NH}-\text{X}^4-\text{R}^j$, $-\text{O}-\text{X}^4-\text{R}^j$, $-\text{X}^4-\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{X}^4-\text{NHR}^j$, $-\text{X}^4-\text{CONR}^g\text{R}^h$, $-\text{X}^4-\text{NR}^h\text{C}(\text{O})\text{R}^g$, $-\text{X}^4-\text{CO}_2\text{R}^g$, $-\text{O}-\text{X}^4-\text{CO}_2\text{R}^g$, $-\text{NH}-\text{X}^4-\text{CO}_2\text{R}^g$, $-\text{X}^4-\text{NR}^h\text{CO}_2\text{R}^i$, $-\text{O}-\text{X}^4-\text{NR}^h\text{CO}_2\text{R}^i$, $-\text{NHR}^j$ и $-\text{NHCH}_2\text{R}^j$, где X^4 представляет собой C_{1-4} алкилен; каждый R^g и R^h независимо выбран из водорода, C_{1-8} алкила или гетероалкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-8} галоалкила, или когда они присоединены к одному и тому же атому азота, они могут быть объединены с атомом азота с образованием четырех-, пяти- или шестичленного кольца, имеющего от 0 до 2 дополнительных гетероатомов в качестве членов кольца, выбранных из N, O или S, и при необходимости замещены одним или двумя оксо; каждый R^i независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила или гетероалкила, C_{1-8} галоалкила, C_{3-6} циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила; и каждый R^j выбран из группы, состоящей из C_{3-6} циклоалкила, имидазолила, пиримидинила, пирролинила, пирролила, пиперидинила, морфолинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и S,S-диоксотетрагидротиопиранила, и где алифатическая и/или циклическая части R^g , R^h , R^i и R^j при необходимости дополнительно замещены 1-3 галогеновыми, метильными, CF_3 , гидроксидными, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкильными, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-8}$ алкильными, аминами, алкиламинами и диалкиламинами группами, и при необходимости, когда две группы R^3 находятся на соседних атомах, они объединяются с образованием пяти- или шестичленного кольца;

X представляет собой водород или CH_3 ; и

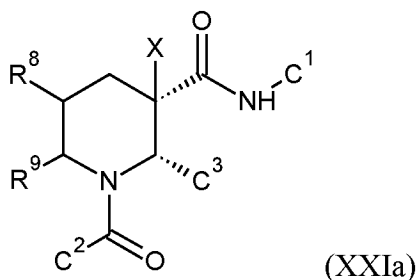
R^8 и R^9 независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из водорода,

галогена, C_1 - C_8 алкила, C_1 - C_8 галоалкила и C_1 - C_8 алкокси, или R^8 и R^9 объединены с образованием конденсированного насыщенного или ненасыщенного моно- или полициклического карбоцикла, в котором один или несколько кольцевых атомов углерода могут быть заменены независимо друг от друга на N, S или O,

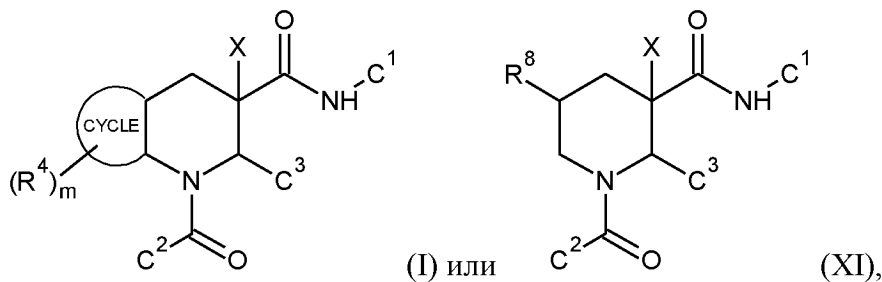
при условии, что по меньшей мере один из R^8 и R^9 не является водородом.

2. Соединение по п. 1, где X представляет собой водород.

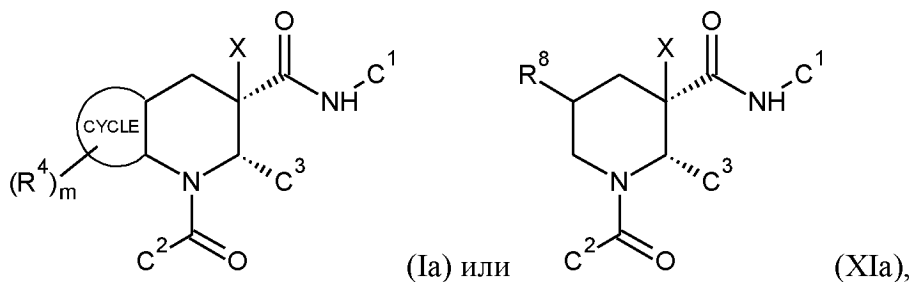
3. Соединение по пп. 1 или 2, имеющее формулу (XXIa)



4. Соединение по любому из пп. 1-3, имеющее формулу (I) или формулу (XI):



предпочтительно имеет формулу (Ia) или формулу (XIa):



где

R^4 выбран из группы, состоящей из циано, галогена, нитро, гидроксила, $(C_1$ - C_6)алкила, $(C_3$ - C_6)циклоалкила, $(C_1$ - C_6)алкил-OH, $(C_1$ - C_6)-алкил- NR^5R^6 , трифторметила, $(C_1$ - C_6) алкокси, $(C_1$ - C_6)тиоалкокси, фенокси, COR^7 , NR^5R^6 , $NHCO(C_1$ - C_6)алкила, SO_3H , $SO_2(C_1$ - C_6)алкила и $SO_2NR^5R^6$;

каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $(C_1$ - C_6)алкила и $(C_3$ - C_6)циклоалкила;

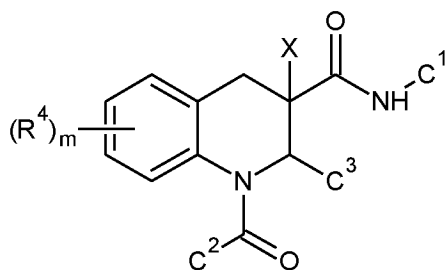
R^7 независимо представляет собой гидроксил, $(C_1$ - C_6)алкокси, фенокси или $-NR^5R^6$;

m равно 0-4; и

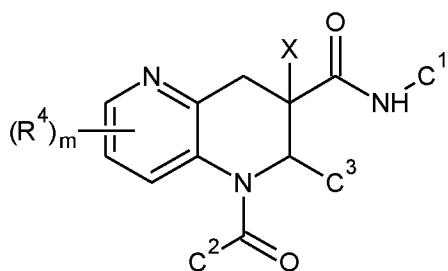
CYCLE представляет собой насыщенный или ненасыщенный моно- или

полициклический карбоцикл, в котором один или несколько кольцевых атомов углерода могут быть заменены независимо друг от друга на N, S или O.

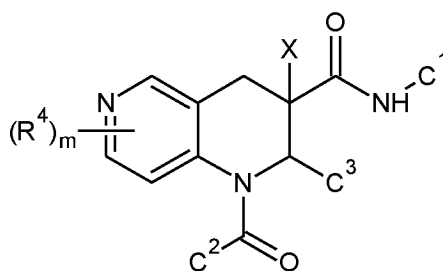
5. Соединение по любому из пп. 1-4, имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из (II), (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId):



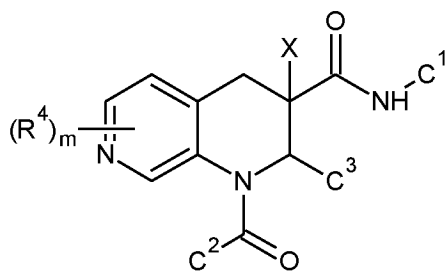
(II),



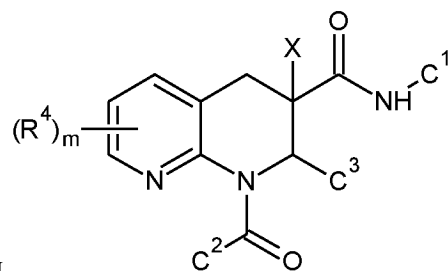
(IIIa),



(IIIb),

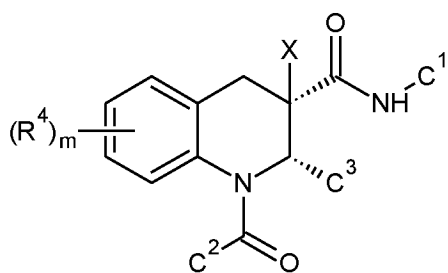


(IIIc) и

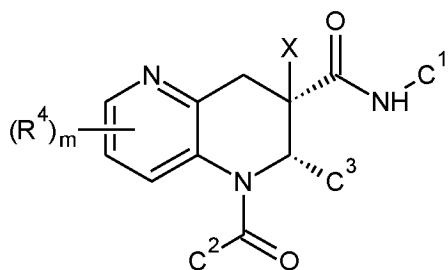


(IIId),

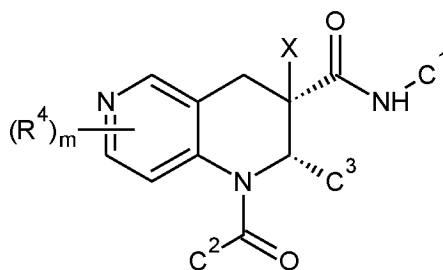
предпочтительно имеющее формулу, выбранную из группы, состоящей из (IIa), (IIIe), (IIIf), (IIIg) и (IIIh):



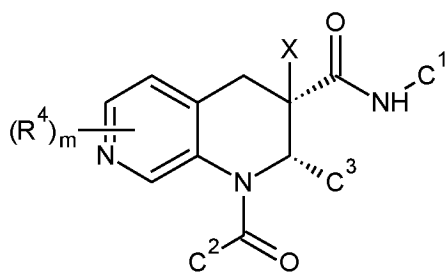
(IIa),



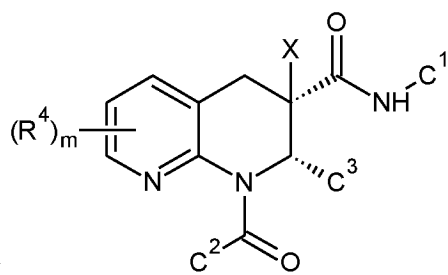
(IIIe),



(IIIf),

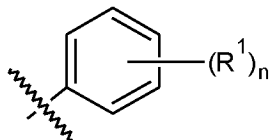


(IIIg) и



(IIIh).

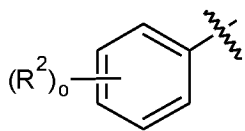
6. Соединение по любому из пп. 1-5, где C¹ представляет собой



, где

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 или 3.

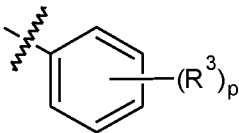
7. Соединение по любому из пп. 1-6, где C² представляет собой



, где

o представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 или 3.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где C³ представляет собой

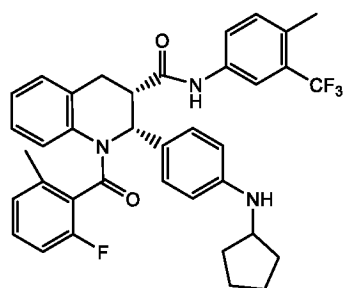


, где

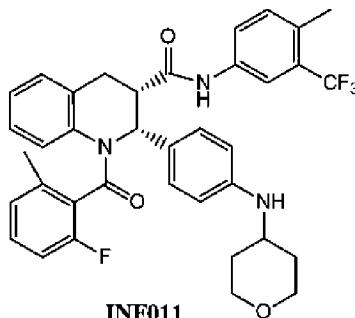
p представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 или 3.

9. Соединение по любому из пп. 1-4, 6, 7 или 8, где R⁸ выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ галоалкила и C₁-C₄ алкокси; предпочтительно из группы, состоящей из фтора, хлора, метила, трифторметила и метокси.

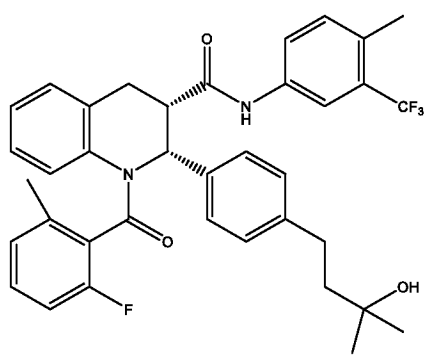
10. Соединение по любому из пп. 1-8, выбранное из группы, состоящей из:



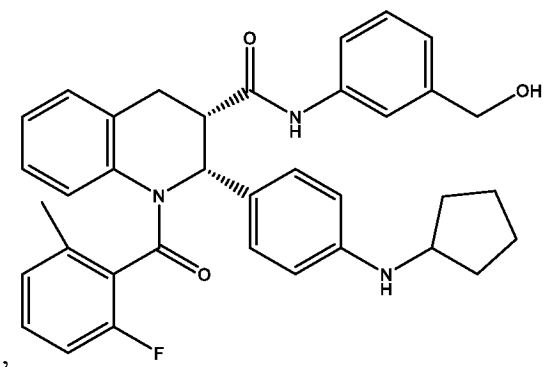
INF004



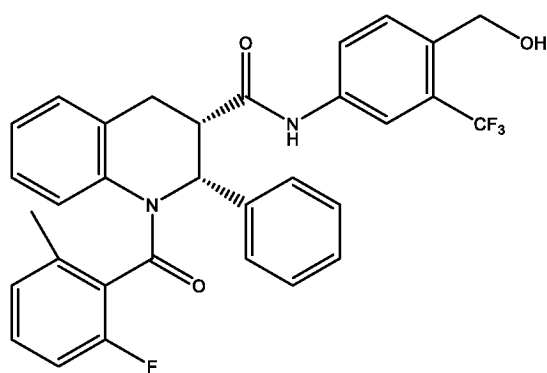
INF011



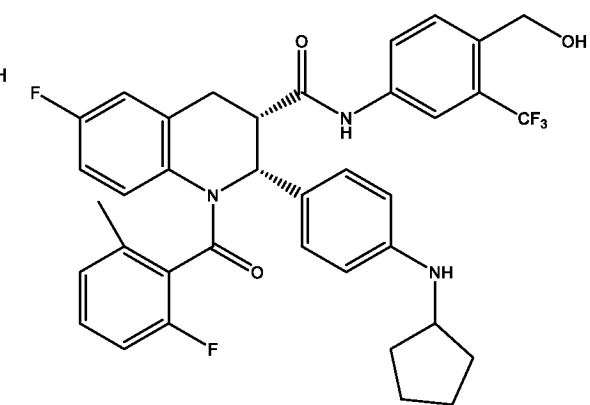
INF034



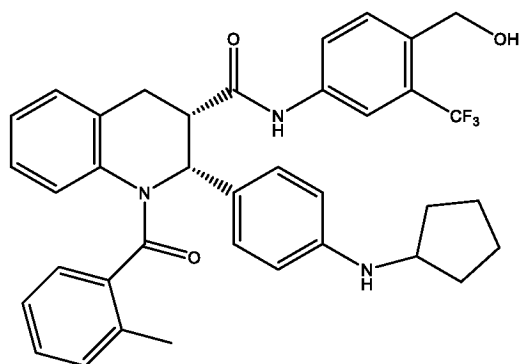
INF035,



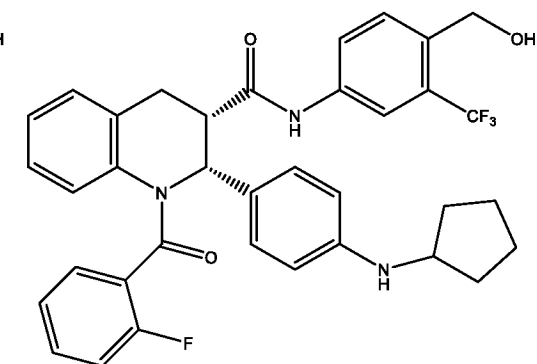
INF038



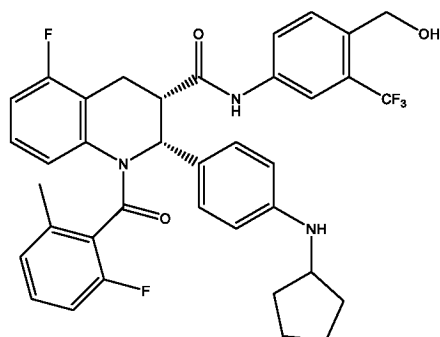
INF039,



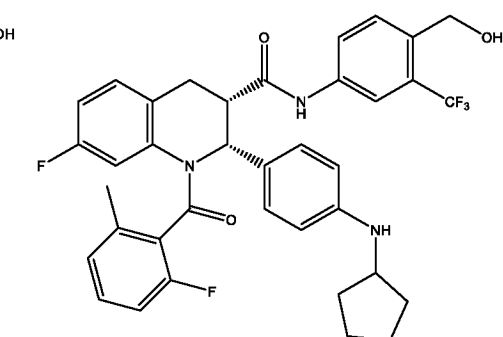
INF040



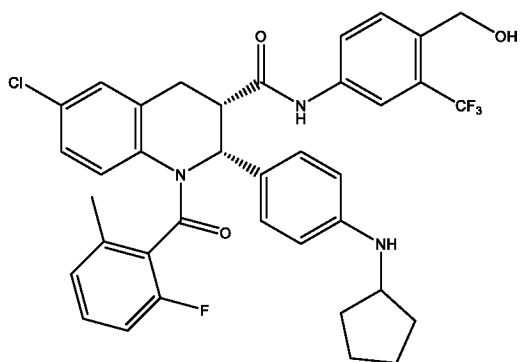
INF041,



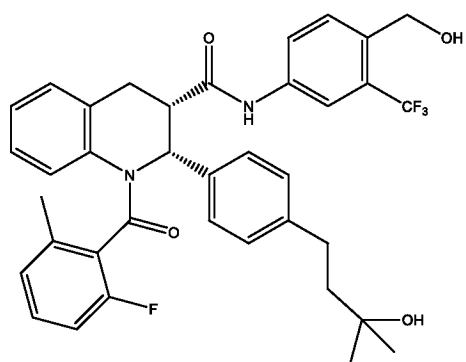
INF045



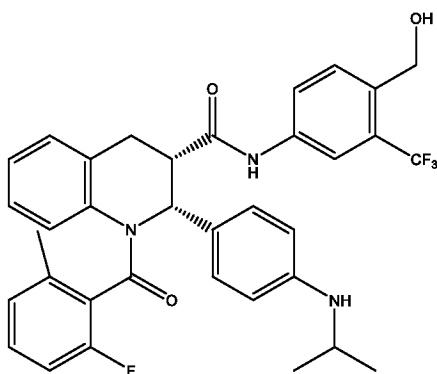
INF046,



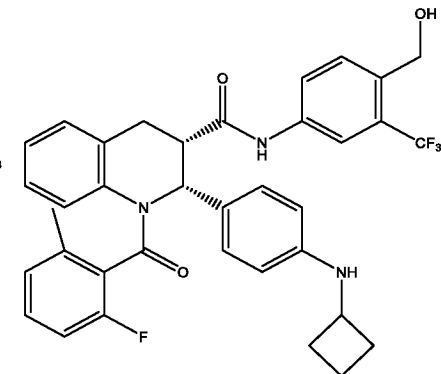
INF047



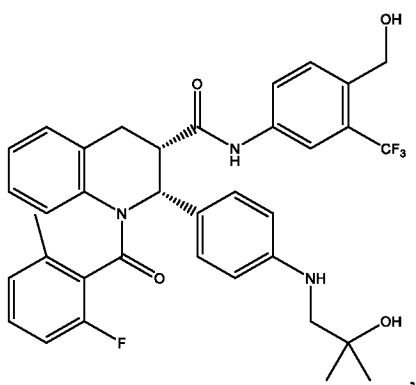
INF048,



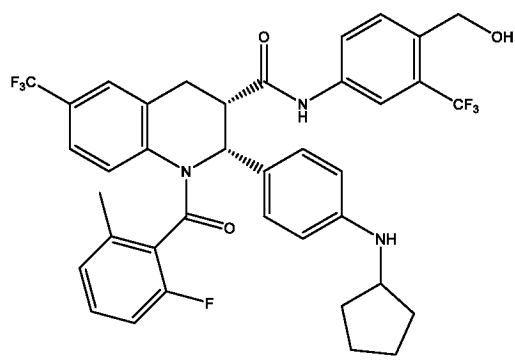
INF049



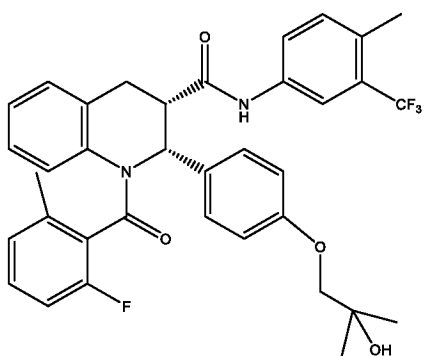
INF050,



INF051

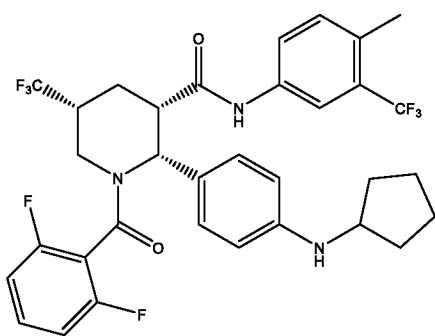


INF055, и

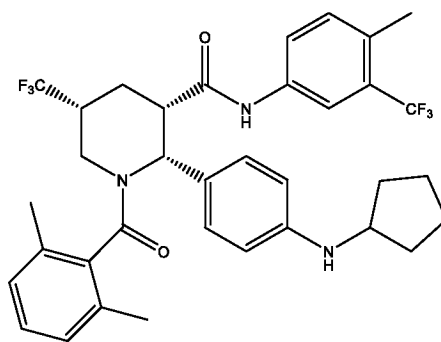


INF058.

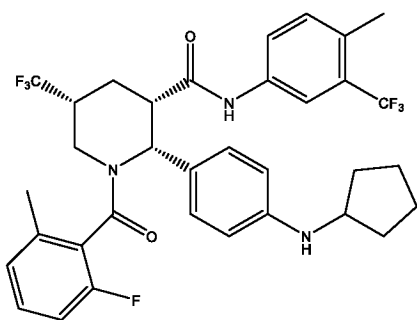
11. Соединение по любому из пп. 1-4, 6, 7, 8 или 9, выбранное из группы, состоящей из:



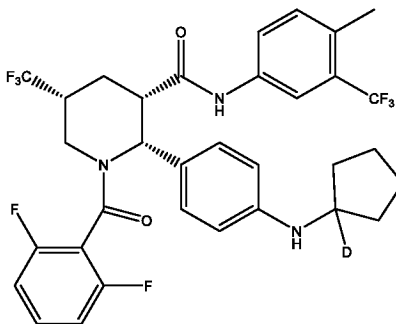
INF052



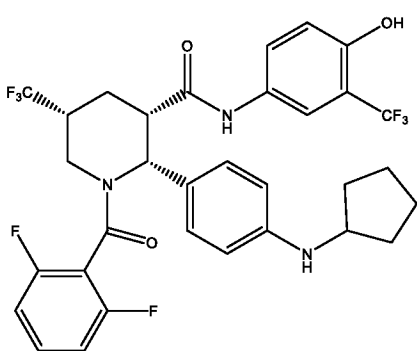
INF053,



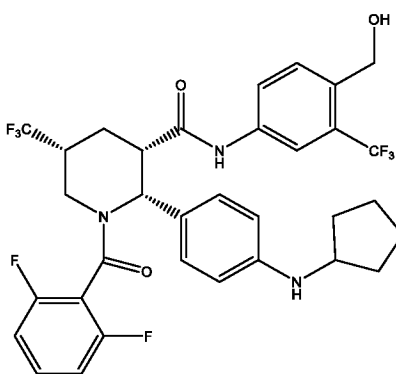
INF056



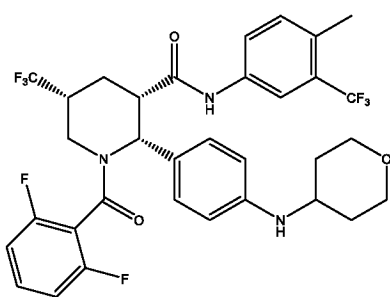
INF067,



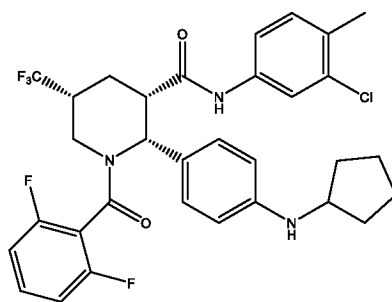
INF068



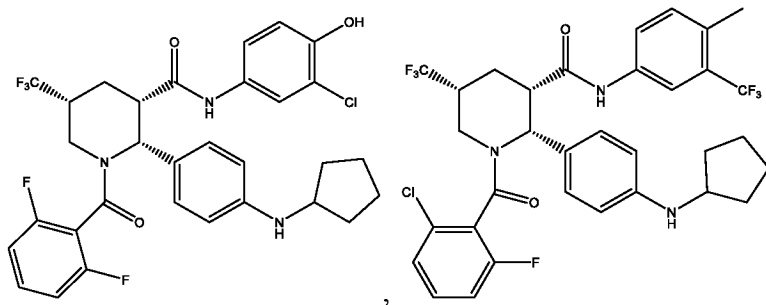
INF069,



INF070

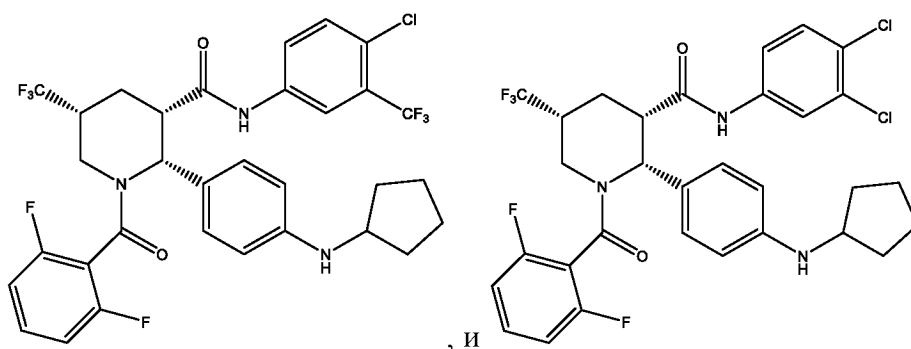


INF071,



INF072

INF075,



INF077

INF080.

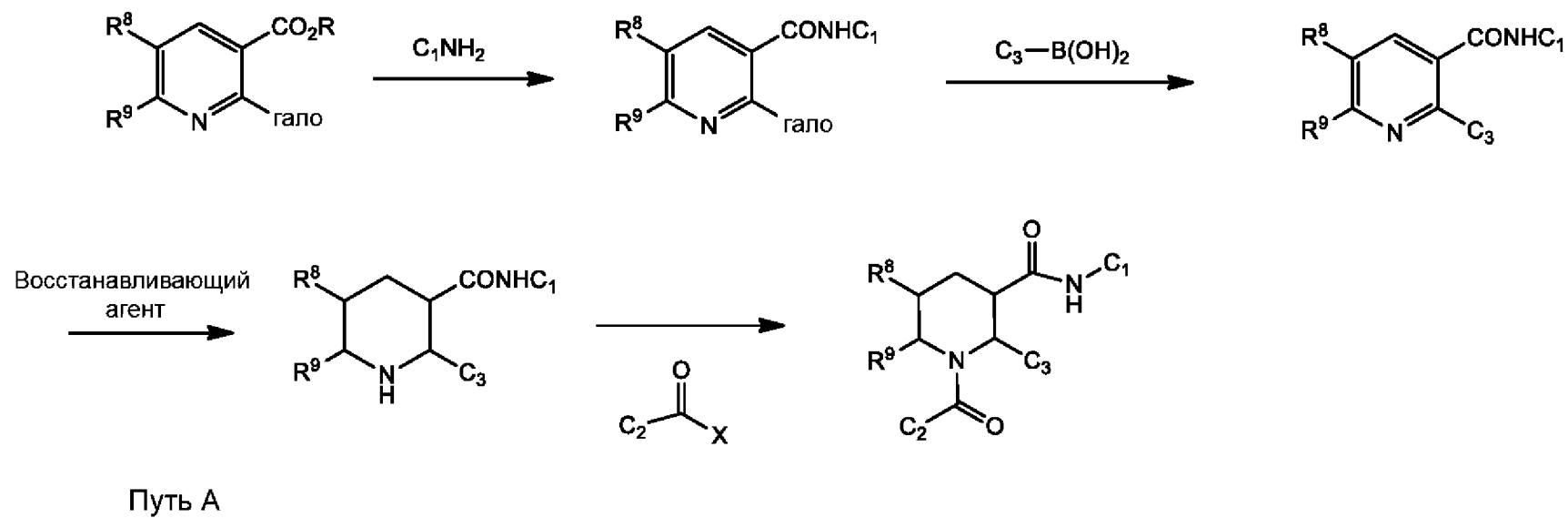
12. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение по любому из пп. 1-11.

13. Соединение по любому из пп. 1-11 для применения в медицине.

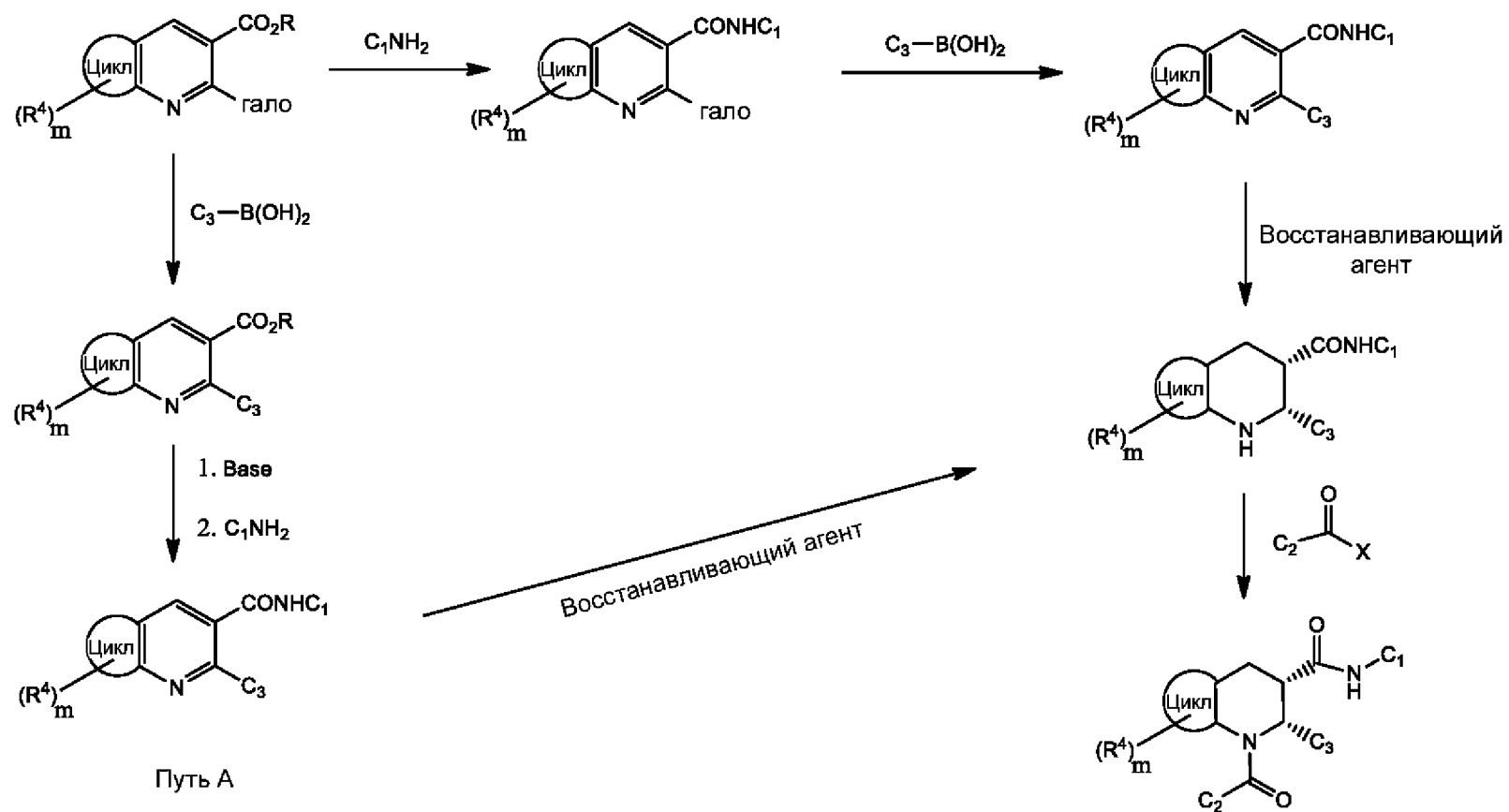
14. Соединение по любому из пп. 1-11 для применения при лечении заболевания или расстройства, вовлекающего патологическую активацию рецептора C5a.

15. Соединение для применения по п. 14, где заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из:

- аутоиммунных расстройств,
- воспалительных расстройств или связанных с ними состояний,
- сердечно-сосудистых или цереброваскулярных расстройств,
- ВИЧ-инфекции или СПИД,
- нейродегенеративных расстройств или связанных с ними заболеваний, и
- раковых или предраковых состояний.



Фиг. 1



Путь А

Для INF011 и INF014

Фиг. 2

Путь В

Для INF004 и INF015