

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290575 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.01(22) Дата подачи заявки
2020.08.28(51) Int. Cl. C07D 417/14 (2006.01)
C07C 59/255 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ПИРАЗОЛА, СОСТАВЫ НА ИХ ОСНОВЕ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ И/ИЛИ СОСТАВОВ

(31) 62/894,547

(32) 2019.08.30

(33) US

(86) PCT/US2020/048528

(87) WO 2021/041898 2021.03.04

(71) Заявитель:
РИГЕЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

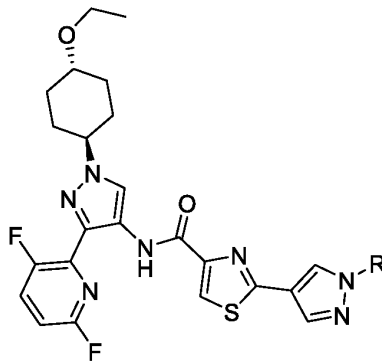
(72) Изобретатель:

Чоу Лу, Дюан Мэтт, Дарвиш Ихаб, Шо
Саймон, Бхамидипати Сомашекхар,
Тейлор Ванесса, Чэнь Янь, Фань
Дачжун, Ло Чжушоу (US)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) В данном документе раскрыты варианты осуществления соединения пиразола формулы I



Также раскрыты композиции, содержащие соединение, и способ получения композиции. Композиция может содержать носитель, такой как полимер, и/или композиция может представлять собой высушенный распылением состав. Также раскрыт способ применения соединения и/или композиции. Соединение и/или композиция могут быть применимы для ингибирования белка IRAK и/или ослабления интенсивности проявлений, лечения и/или предупреждения у субъекта заболевания или состояния, ассоциированного с IRAK.

A1

202290575

202290575

A1

СОЕДИНЕНИЯ ПИРАЗОЛА, СОСТАВЫ НА ИХ ОСНОВЕ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ И/ИЛИ СОСТАВОВ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Настоящая заявка испрашивает приоритет по более ранней дате подачи предварительной заявки на патент США № 62/894547, поданной 30 августа 2019 года, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

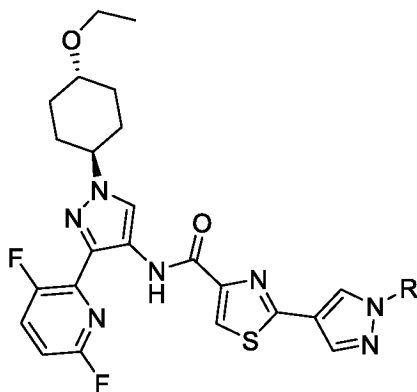
Настоящее изобретение относится к соединениям, составам на их основе и вариантам осуществления способа применения соединений и/или составов, как, например, для ингибирования киназы, ассоциированной с рецептором интерлейкина (IRAK), и/или доставки ингибитора IRAK субъекту и для лечения заболеваний и состояний, связанных с IRAK.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Киназы, ассоциированные с рецептором интерлейкина-1 (IRAK), являются важными медиаторами в процессах передачи сигналов, таких как процессы передачи сигналов от Toll-подобных рецепторов (TLR) и рецептора интерлейкина-1 (IL-1R). IRAK были вовлечены в модулирование сетей передачи сигналов, которые контролируют воспаление, апоптоз и клеточную дифференцировку. В геноме человека были идентифицированы четыре гена IRAK (IRAK1, IRAK2, IRAK3 и IRAK4), и исследования выявили их различные незаменимые биологические роли. Было показано, что IRAK1 и IRAK4 проявляют киназную активность.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе раскрыты соединения и композиции, содержащие такие соединения, которые применимы в качестве, помимо прочего, ингибиторов киназ, таких как ингибиторы IRAK, и/или применимы для доставки ингибитора IRAK субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления соединения представляют собой пролекарства и/или соли соединений, являющихся ингибиторами IRAK. Определенные раскрытые варианты осуществления относятся к соединениям, имеющим формулу I:



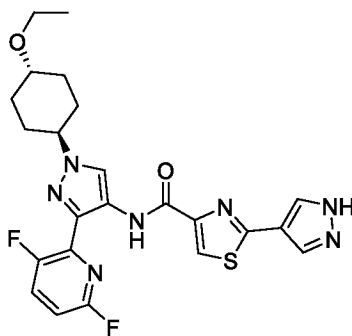
Формула I,

где R представляет собой водород, алифатическую группу, ацил, гетероциклил, сложный эфир карбоновой кислоты, амид, алкилфосфорамидат или алкилфосфат, такой как алкил, ацил, сложный эфир карбоновой кислоты, амид, неароматический гетероциклил, алкилфосфорамидат или алкилфосфат. В качестве альтернативы R представляет собой водород, и соединение представляет собой соль. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой C₁₋₄-алкилфосфат, C₁₋₄-алкилфосфорамидат, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-ацил, -C(O)O-C₁₋₆-алифатическую группу, -C(O)N(R^b)₂ или 5- или 6-членный неароматический гетероциклил. И каждый R^b независимо представляет собой H, незамещенный C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкил, замещенный -N(R^g)₂, сложный эфир карбоновой кислоты или 5- или 6-членный неароматический гетероциклил, или два R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆-неароматический гетероциклильный фрагмент, необязательно прерывающийся одним или двумя -O- или -N(R^g), где R^g представляет собой H или C₁₋₄-алкил. R может представлять собой C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный 5- или 6-членным неароматическим гетероциклилом, OH, -OC(O)-R^a, -N(R^b)₂, -OC(O)-R^c, карбоксилем или их комбинацией, где R^a представляет собой 5-членный неароматический гетероциклил, арил, замещенный -CH₂N(R^b)₂, C₃₋₆-циклоалкил, замещенный карбоксилем, C₁₋₆-алкокси, незамещенный C₁₋₆-алкил или C₁₋₆-алкил, замещенный одним или несколькими из N(R^b)₂, карбоксила, сложного эфира карбоновой кислоты, -OC₁₋₆-ацила, -NHC(O)(NH₂)C₁₋₆-алкила или -(OCH₂CH₂)₁₋₈N(R^b)₂. И -OC(O)-R^c получен из аминокислоты, где фрагмент -OC(O)- в -OC(O)-R^c соответствует кислотному фрагменту в аминокислоте, и R^c содержит -N(R^b)₂ или азотсодержащий неароматический гетероциклил.

Аминокислота может быть встречающейся в природе аминокислотой, и/или может быть выбрана из глицина, валина, аланина, лейцина, изолейцина, метионина, фенилаланина, триптофана, тирозина, серина, треонина, аспарагина, глутамина, аргинина, гистидина, лизина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, цистеина или пролина.

В качестве альтернативы R может представлять собой C₁₋₆ацильный фрагмент, необязательно замещенный -C(O)O-C₁₋₄алкилом, -C(O)O-C₁₋₄алкил-N(R^b)₂, N(R^b)₂, -NHC(O)C₁₋₄алкилом или их комбинацией. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой 5- или 6-членный неароматический гетероциклический фрагмент, необязательно замещенный гидроксилем, гидроксиметилем или их комбинацией. Но в других вариантах осуществления R представляет собой -C(O)O-C₁₋₆алкил, необязательно замещенный -OC(O)C₁₋₄алкилом или N(R^b)₂, или R представляет собой -C(O)O-C₃₋₆циклоалкил, необязательно замещенный C₁₋₄алкилом.

В определенных вариантах осуществления R представляет собой водород, и соль представляет собой гидрохлоридную, цитратную, гемицитратную, гемитартратную, тартратную, бензолсульфонатную, мезилатную, натриевую, гемисукцинатную или сукцинатную соль. Но в других вариантах осуществления R не представляет собой соль и/или соединение может быть пролекарством



В данном документе также раскрыты варианты осуществления композиции, содержащей соединение и фармацевтически приемлемый носитель. Композиция может представлять собой высушенную распылением композицию, содержащую носитель и соединение формулы I. Однако, в отношении высушенной распылением композиции, R может представлять собой H, алифатическую группу, ацил, гетероциклический, сложный эфир карбоновой кислоты, амид, алкилфосфорамидат или алкилфосфат, как, например, H, алкил, ацил, сложный эфир карбоновой кислоты, амид, неароматический гетероциклический, алкилфосфорамидат или алкилфосфат. Как правило, соединение формулы I не представлено в форме соли, если оно высушено распылением. Например, подходящие соединения для высушенных распылением составов, раскрытые в данном документе, включают соединения формулы I, где R представляет собой водород, алифатическую группу, ацил, гетероциклический, сложный эфир карбоновой кислоты или амид.

Носитель может представлять собой полимер, например, производное целлюлозы, виниловый полимер, лактидный полимер, сахар или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления производное целлюлозы представляет собой ацетосукцинат

гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC) или их комбинацию; виниловый полимер представляет собой поли(винилпирролидон) (PVP), сополимер винилпирролидона и винилацетата (PVPVA) или их комбинацию; лактидный полимер представляет собой полилактид (PLA), сополимер лактида и гликолида (PLGA) или их комбинацию; или сахар представляет собой сахарозу, трегалозу или их комбинацию. В определенных вариантах осуществления носитель представляет собой ацетосукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы и может представлять собой ацетосукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы класса М и/или высшего класса.

Композиция может содержать эффективное количество соединения формулы I, как, например, от 1% до 50% вес/вес по отношению к носителю или от 10% до 35% вес/вес по отношению к носителю. Дополнительно или в качестве альтернативы высушенная распылением композиция может дополнительно содержать ароматизатор, стабилизатор, наполнитель или их комбинацию. И в любом варианте осуществления композиция является аморфной и/или может иметь температуру стеклования от 100°C до 120°C, как, например, от 105°C до 110°C или от 107°C до 110°C.

В определенных вариантах осуществления композиция содержит 20% раскрытого(раскрытых) соединения(соединений) и 80% HPMCAS-MF.

В данном документе также раскрыты варианты осуществления способа получения высушенной распылением композиции. Способ может включать образование смеси соединения формулы I, носителя и растворителя и высушивание распылением смеси с образованием высушенного распылением состава, содержащего соединение и носитель.

Варианты осуществления способа применения раскрытых соединений и/или композиций, содержащих соединения, также раскрыты. Способ может включать введение соединения из композиции, содержащей соединение, субъекту, как, например, введение эффективного количества соединения или композиции субъекту, нуждающемуся в этом. Способ может представлять собой способ лечения заболевания или состояния, при котором показан ингибитор IRAK. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание, воспалительное нарушение, сердечно-сосудистое заболевание, нейродегенеративное нарушение, аллергическое нарушение, полиорганную недостаточность, заболевание почек, нарушение агрегации тромбоцитов, рак, трансплантационные реакции, нарушение подвижности сперматозоидов, дефицит эритроцитов, отторжение трансплантата, повреждение легких, респираторное

заболевание, ишемическое состояние, бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, нарушение иммунной регуляции или их комбинацию.

Способ может включать введение второго терапевтического средства. Второе терапевтическое средство может представлять собой обезболивающее средство, антибиотик, антикоагулянт, антитело, противовоспалительное средство, иммунодепрессант, агонист гуанилатциклазы С, средство, усиливающее секрецию в кишечнике, противовирусное средство, противораковое средство, противогрибковое средство или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство вводят по сути одновременно с соединением или композицией. В других вариантах осуществления второе терапевтическое средство вводят последовательно в любом порядке с соединением или композицией, и соединение или композицию и второе терапевтическое средство можно вводить таким образом, чтобы эффективный период времени у соединения или композиции перекрывался с эффективным периодом времени у второго терапевтического средства.

Кроме того, раскрыты варианты осуществления способа ингибирования белка IRAK, включающие приведение белка IRAK в контакт с эффективным количеством раскрытого соединения или композиции, содержащей соединение. И в некоторых вариантах осуществления белок IRAK присутствует у субъекта.

Вышеизложенное и другие цели, признаки и преимущества настоящего изобретения станут более очевидными из следующего подробного описания, которое следует со ссылками на прилагаемые фигуры.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1 представляет собой график зависимости процентного изменения массы от целевой относительной влажности (RH) при динамической сорбции паров (DVS), иллюстрирующий изменение массы одного варианта осуществления раскрытого высушенного распылением состава при 25°C в различных условиях относительной влажности. На графике представлены две изотермы: 1 представляет собой график сорбции, иллюстрирующий изменение массы с увеличением шагов относительной влажности; и 2 представляет собой график десорбции, иллюстрирующий изменение массы с уменьшением шагов относительной влажности.

Фиг. 2 представляет собой цифровое изображение, демонстрирующее изображение, полученное с помощью микроскопии в поляризованном свете (PLM) одного варианта

осуществления раскрытого высушенного распылением состава при 400-кратном увеличении.

Фиг. 3 представляет собой графическое представление зависимости интенсивности от угла рассеяния, иллюстрирующее рентгеновскую порошковую дифрактограмму одного варианта осуществления раскрытого высушенного распылением состава.

Фиг. 4 представляет собой графическое представление зависимости массы и теплового потока от температуры, на котором представлены графики как термогравиметрии (TGA), так и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) одного варианта осуществления высушенного распылением состава, иллюстрирующие изменение массы и теплового потока дисперсии при разных температурах.

Фиг. 5 представляет собой график зависимости реверсивного теплового потока от температуры при модулированной DSC (mDSC), иллюстрирующий тепловой поток для одного варианта осуществления высушенного распылением состава и демонстрирующий, что температура стеклования (T_g) для этого варианта осуществления составляет $108,3^\circ\text{C}$.

Фиг. 6 представляет собой график зависимости процентного изменения массы от целевой относительной влажности при DVS, иллюстрирующий изменение массы одного варианта осуществления кристаллического образца соединения I-1 при 25°C в различных условиях относительной влажности. На графике представлены две изотермы: 1 представляет собой график сорбции, иллюстрирующий изменение массы с увеличением шагов относительной влажности; и 2 представляет собой график десорбции, иллюстрирующий изменение массы с уменьшением шагов относительной влажности.

Фиг. 7 представляет собой цифровое изображение, демонстрирующее изображение PLM кристаллического образца соединения I-1 при 400-кратном увеличении.

Фиг. 8 представляет собой графическое представление зависимости интенсивности от угла рассеяния, иллюстрирующее рентгеновскую порошковую дифрактограмму кристаллического образца соединения I-1.

Фиг. 9 представляет собой графическое представление зависимости массы и теплового потока от температуры, на котором представлены графики как термогравиметрии (TGA), так и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллического образца соединения I-1, иллюстрирующие изменение массы и теплового потока дисперсии при разных температурах.

Фиг. 10 представляет собой график зависимости реверсивного теплового потока от температуры при mDSC, иллюстрирующий тепловой поток для кристаллического образца

соединения I-1 и демонстрирующий, что температура стеклования (T_g) для данного кристаллического образца составляет $106,1^\circ\text{C}$.

Фиг. 11 представляет собой графическое представление зависимости концентрации в плазме крови от времени в часах, иллюстрирующее отдельные значения концентрации в плазме крови и среднюю концентрацию в плазме крови, полученные в результате введения соединения I-1 в качестве сокристалла сукцината (соединение I-106) каждому из трех субъектов, при этом результаты нормализованы относительно дозы 5 мг/кг соединения I-1.

Фиг. 12 представляет собой графическое представление зависимости концентрации в плазме крови от времени в часах, иллюстрирующее отдельные значения концентрации в плазме крови и среднюю концентрацию в плазме крови, полученные в результате введения соединения I-1 в качестве сокристалла фосфата (соединение I-104) каждому из трех субъектов, при этом результаты нормализованы относительно дозы 5 мг/кг соединения I-1.

Фиг. 13 представляет собой графическое представление зависимости концентрации в плазме крови от времени в часах, иллюстрирующее отдельные значения концентрации в плазме крови и среднюю концентрацию в плазме крови, полученные в результате введения соединения I-1 в качестве сокристалла гентизата (соединение I-105) каждому из трех субъектов, при этом результаты нормализованы относительно дозы 5 мг/кг соединения I-1.

Фиг. 14 представляет собой графическое представление зависимости концентрации в плазме крови от времени в часах, иллюстрирующее отдельные значения концентрации в плазме крови и среднюю концентрацию в плазме крови, полученные в результате введения соединения I-1 в качестве сокристалла тартрата (соединение I-11) каждому из трех субъектов, при этом результаты нормализованы относительно дозы 5 мг/кг соединения I-1.

Фиг. 15 представляет собой графическое представление зависимости концентрации в плазме крови от времени, иллюстрирующее концентрацию соединения I-1 в плазме крови у каждого из трех субъектов и среднюю концентрацию в плазме крови в результате введения дозы одного варианта осуществления раскрытого высушенного распылением состава, достаточной для обеспечения дозы 5 мг/кг соединения I-1.

Фиг. 16 представляет собой графическое представление зависимости концентрации в плазме крови от времени, иллюстрирующее концентрацию метаболита соединения I-1 в плазме крови у каждого из трех субъектов и среднюю концентрацию в плазме крови в

результате введения дозы одного варианта осуществления раскрытого высушенного распылением состава, достаточной для обеспечения дозы 5 мг/кг соединения I-1.

Фиг. 17 представляет собой графическое представление зависимости концентрации в плазме крови от времени, иллюстрирующее концентрацию соединения I-1 в плазме крови у каждого из трех субъектов и среднюю концентрацию в плазме крови в результате введения 5 мг/кг соединения I-1 в качестве исходного раствора, разбавленного апельсиновым соком.

Фиг. 18 представляет собой графическое представление зависимости концентрации в плазме крови от времени, иллюстрирующее концентрацию метаболита соединения I-1 в плазме крови у каждого из трех субъектов и среднюю концентрацию в плазме крови в результате введения 5 мг/кг соединения I-1 в качестве исходного раствора, разбавленного апельсиновым соком.

Фиг. 19 представляет собой таблицу с фармакокинетическими данными для одного варианта осуществления раскрытого высушенного распылением состава и состава на основе органического раствора/органического сока.

Фиг. 20 представляет собой график изотермы DVS для калиевой соли соединения I-18.

Фиг. 21 представляет собой график изотермы DVS для аргининовой соли соединения I-18.

Фиг. 22 представляет собой график изотермы DVS для холиновой соли соединения I-18.

Фиг. 23 представляет собой график изотермы DVS для трис-соли соединения I-18.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Определения

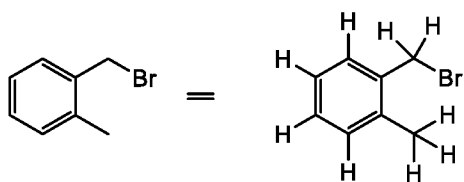
Следующие объяснения терминов приведены для лучшего описания настоящего изобретения и для обеспечения средним специалистам в данной области руководства по практическому осуществлению настоящего изобретения. Как используется в данном документе, "содержащий" означает "включающий", и формы единственного числа включают ссылки во множественном числе, если из контекста явно не следует иное. Термин "или" относится к одному элементу из определенных альтернативных элементов или комбинации двух или более элементов, если контекст явно не указывает на иное.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понимает средний специалист в той

области техники, к которой относится настоящее изобретение. Хотя в практическом осуществлении или испытании настоящего изобретения можно применять способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, что описаны в данном документе, подходящие способы и материалы описаны ниже. Материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения. Другие признаки настоящего изобретения очевидны из следующего подробного описания и формулы изобретения.

Если не указано иное, все числа, выражающие количества компонентов, значения молекулярной массы, процентного содержания и т. д., которые применяются в описании или формуле изобретения, следует понимать как модифицируемые термином "приблизительно". Следовательно, если неявным или явным образом не указано иное, изложенные численные параметры представляют собой приближенные величины, которые могут зависеть от искомых необходимых свойств и/или пределов обнаружения в стандартных условиях/способах тестов. При прямом и явном различии вариантов осуществления из обсуждаемого уровня техники числа из вариантов осуществления не представляют собой приближенные величины, если не указано слово "приблизительно".

При изображении или описании химических структур, если явным образом не указано иное, предполагается, что при всех атомах углерода содержится атом водорода, так что каждый атом углерода соответствует валентности, равной четырем. Например, в структуре, показанной слева на схеме ниже, предполагается наличие девяти атомов водорода. В структуре, показанной справа, изображены девять атомов водорода.



Иногда конкретный атом в структуре описывается в текстовой формуле как имеющий атом водорода или атомы водорода, например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Среднему специалисту в данной области будет понятно, что вышеупомянутые описательные методики являются общепринятыми в различных областях химии для обеспечения краткости и простоты описания органических структур.

Среднему специалисту в данной области будет понятно, что определения могут быть объединены для дополнительного описания конкретного соединения. Например, гидроксиалифатическая группа относится к алифатической группе, замещенной гидроксигруппой ($-\text{OH}$), и галогеналкиларил относится к арильной группе, замещенной

алкильной группой, где алкильная группа также замещена галогеном, и при этом точкой присоединения к исходной структуре служит арильный фрагмент, поскольку арил является основным названием заместителя.

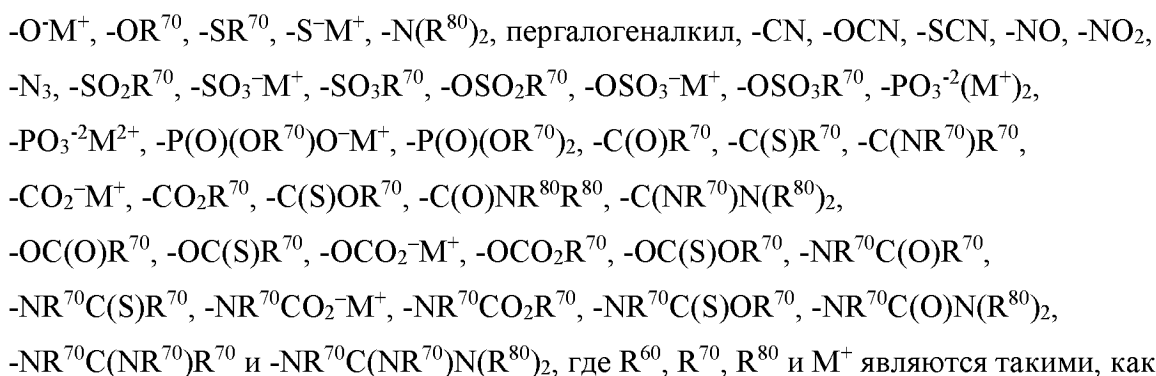
Используемый в данном документе термин "замещенный" относится ко всем последующим модификаторам в термине, например, в термине "замещенный арил-С₁₋₈алкил" замещение может иметь место в части "С₁₋₈алкил", части "арил" или в обеих частях арил-С₁₋₈алкильной группы. Также в качестве примера алкил включает замещенные циклоалкильные группы.

Термин "замещенный" при использовании для модификации указанных группы или фрагмента означает, что по меньшей мере один, а возможно, два или более, атомов водорода указанных группы или фрагмента независимо заменены одинаковыми или разными группами-заместителями, определенными ниже. В конкретном варианте осуществления группа, фрагмент или заместитель могут быть замещенными или незамещенными, если они прямо не определены как "незамещенные" либо "замещенные". Соответственно, любая из групп, указанных в данном документе, может быть незамещенной или замещенной. В конкретных вариантах осуществления заместитель может быть или не быть явно определенным как замещенный, но все равно он считается необязательно замещенным. Например, заместитель, представляющий собой "алкил", может быть незамещенным или замещенным, но "незамещенный алкил" не может быть замещенным.

"Заместители" или "группы-заместители" для замещения одного или нескольких атомов водорода при насыщенных атомах углерода в указанных группе или фрагменте представляют собой, если не указано иное, -R⁶⁰, галоген, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -N(R⁸⁰)₂, галогеналкил, пергалогеналкил, -CN, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃⁻M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃⁻M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(O⁻)₂M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂⁻M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)N(R⁸⁰)₂, -C(NR⁷⁰)(R⁸⁰)₂, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂⁻M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂⁻M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ и -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂, где R⁶⁰ представляет собой С₁₋₆алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 ОН; каждый R⁷⁰ независимо для каждого случая представляет собой водород или R⁶⁰; каждый R⁸⁰ независимо для каждого случая представляет собой R⁷⁰, или в качестве альтернативы две группы R⁸⁰ вместе с атомами азота, с которым они связаны, образуют от 3- до 7-членный неароматический гетероцикл, который необязательно включает от 1 до 4 одинаковых или разных дополнительных гетероатомов, выбранных из О, N и S, среди

которых N необязательно замещен H или C₁-C₃алкилом; и каждый M⁺ представляет собой противоион с суммарным единичным положительным зарядом. Каждый M⁺ независимо для каждого случая представляет собой, например, ион щелочного металла, такой как K⁺, Na⁺, Li⁺; ион аммония, такой как ⁺NH₄ или ⁺N(R⁶⁰)₄; протонированный ион аминокислоты, такой как противоион встречающейся в природе аминокислоты, такой как ион лизина (например, ион L-лизина) или ион аргинина, такой как ион L-аргинина; аминсахар, такой как меглюмин; или ион щелочноземельного металла, такой как [Ca²⁺]_{0,5}, [Mg²⁺]_{0,5} или [Ba²⁺]_{0,5} (нижний индекс "0,5" означает, например, что один из противоионов для данных ионов двухвалентных щелочноземельных металлов может представлять собой ионизированную форму соединения по настоящему изобретению, а другой – типичный противоион, такой как хлорид, или два ионизированных соединения могут служить в качестве противоионов для таких ионов двухвалентных щелочноземельных металлов, или дважды ионизированное соединение может служить в качестве противоиона для таких ионов двухвалентных щелочноземельных металлов). В качестве конкретных примеров - N(R⁸⁰)₂ включает -NH₂, -NH-алкил, -NH-пирролидин-3-ил, N-пирролидинил, N-пиперазинил, 4N-метилпиперазин-1-ил, N-морфолинил и т. п. Любые два атома водорода при одном атоме углерода могут быть заменены на =O, =NR⁷⁰, =N-OR⁷⁰, =N₂ или =S.

Группы-заместители для замещения атомов водорода при ненасыщенных атомах углерода в группах, содержащих ненасыщенные атомы углерода, представляют собой, если не указано иное, -R⁶⁰, галоген,



определено ранее, при условии, что в случае замещенного алкена или алкина заместители не представляют собой -O[·]M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰ или -S[·]M⁺.

Группы-заместители для замены атомов водорода при атомах азота в группах, содержащих такие атомы азота, представляют собой, если не указано иное, -R⁶⁰, -O[·]M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S[·]M⁺, -N(R⁸⁰)₂, пергалогеналкил, -CN, -NO, -NO₂, -S(O)₂R⁷⁰, -SO₃[·]M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OS(O)₂R⁷⁰, -OSO₃[·]M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -PO₃²⁻(M⁺)₂, -PO₃²⁻M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O[·]M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -

$C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ и $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, где R^{60} , R^{70} , R^{80} и M^+ являются такими, как определено ранее.

В одном варианте осуществления группа, которая замещена, имеет 1 заместитель, 2 заместители, заместители или 4 заместителя.

Кроме того, в вариантах осуществления, где группа или фрагмент замещены замещенным заместителем, включение таких замещенных заместителей ограничено тремя, за счет чего предотвращается образование полимеров. Таким образом, в группе или фрагменте, содержащих первую группу, которая является заместителем для второй группы, которая сама по себе является заместителем для третьей группы, присоединенной к исходной структуре, первая (крайняя) группа может быть замещена только незамещенными заместителями. Например, в группе, содержащей -(арил-1)-(арил-2)-(арил-3), арил-3 может быть замещен только заместителями, которые сами по себе не замещены.

"Ацил" относится к группе $-C(O)R$, где R представляет собой H, алифатическую группу, гетероалифатическую группу, гетероциклическую группу или арил. Иллюстративные ацильные фрагменты включают без ограничения $-C(O)H$, $-C(O)$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ галогеналкил- $-C(O)$ циклоалкил, $-C(O)$ алкенил, $-C(O)$ циклоалкенил, $-C(O)$ арил, $-C(O)$ гетероарил или $-C(O)$ гетероциклил. Конкретные примеры включают $-C(O)H$, $-C(O)Me$, $-C(O)Et$ или $-C(O)$ циклопропил.

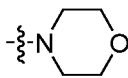
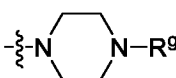
"Алифатическая группа" относится к группе или фрагменту по сути на основе углеводорода, включая **алкильную, алкенильную, алкинильную** группы, их циклические варианты, такие как циклоалкил, циклоалкенил или циклоалкинил, и дополнительно включая организованные структуры с прямой и разветвленной цепью, а также все стерео- и позиционные изомеры. Если явно не определено иное, алифатическая группа содержит от одного до двадцати пяти атомов углерода; например, от одного до пятнадцати, от одного до десяти, от одного до шести или от одного до четырех атомов углерода, и циклическая алифатическая группа содержит от трех до двадцати пяти атомов углерода; например, от трех до пятнадцати, от трех до десяти, от трех до шести или от трех до четырех атомов углерода.

"Алкил" относится к насыщенной алифатической гидрокарбильной группе, имеющей от 1 до 25 атомов углерода, как правило, от 1 до 10 атомов углерода, как, например, от 1 до 6 атомов углерода (C_{1-6} алкил) или от 1 до 4 атомов углерода (C_{1-4} алкил). Алкильный фрагмент может быть замещенным или незамещенным. Данный термин

включает в качестве примера линейные и разветвленные гидрокарбильные группы, такие как метил (CH_3), этил ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), н-пропил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), изопропил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), н-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), изобутил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$), втор-бутил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$), трет-бутил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), н-пентил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) и неопентил ($-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

"Алкокси" относится к группе -О-алкил.

"Амино" относится к группе $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$ или $-\text{NRR}$, где каждый R независимо выбран из H, алифатической группы, арила или гетероциклической группы, или две группы R вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо. Примеры таких гетероциклических колец включают кольца, где две группы R вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо из $-(\text{CH}_2)_{2-5}-$, необязательно прерывающихся одной или двумя группами, содержащими

гетероатом, такими как $-\text{O}-$ или $-\text{N}(\text{R}^g)$, как, например, в группе  и , при этом R^g представляет собой R^{70} , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{60}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{80})_2$.

"Амид" относится к группе, представляющей собой $-\text{N}(\text{H})$ ацил или $-\text{C}(\text{O})$ амино.

"Аралифатическая группа" относится к арильной группе, присоединенной к исходной структуре посредством алифатического фрагмента. Аралифатическая группа включает аралкильные или арилалкильные группы, такие как бензил и фенилэтил.

"Арил" относится к ароматической группе из, если не указано иное, 5-15 атомов кольца, содержащей одно кольцо (например, фенил) или несколько конденсированных колец, среди которых по меньшей мере одно кольцо представляет собой ароматическое кольцо (например, нафтил). Что касается групп, содержащих несколько колец, по меньшей мере одно из которых является ароматическим и одно таковым не является, такие группы, тем не менее, называются "арил" при условии, что точкой присоединения к остальной части соединения служит атом ароматической части арильной группы. Арильные группы могут быть моноциклическими, бициклическими, трициклическими или тетрациклическими. Если не определено иное, арильная группа может быть замещенной или незамещенной.

"Карбоксил," "карбокси" или "карбоксилат" относятся к $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-$ или их солям.

Комбинация. Комбинация содержит два или более компонента, которые вводятся таким образом, что эффективный период времени у по меньшей мере одного компонента перекрывается с эффективным периодом времени у по меньшей мере одного другого

компонента. Комбинация или ее компонент может представлять собой композицию. В некоторых вариантах осуществления эффективные периоды времени у всех вводимых компонентов перекрываются друг с другом. В иллюстративном варианте осуществления комбинации, содержащей три компонента, эффективный период времени у вводимого первого компонента может перекрываться с эффективными периодами времени у второго и третьего компонентов, но эффективные периоды времени у второго и третьего компонентов независимо могут перекрываться или могут не перекрываться друг с другом. В другом иллюстративном варианте осуществления комбинации, содержащей три компонента, эффективный период времени у вводимого первого компонента перекрывается с эффективным периодом времени у второго компонента, но не третьего компонента; и эффективный период времени у второго компонента перекрывается с эффективными периодами времени у первого и третьего компонентов. Комбинация может представлять собой композицию, содержащую компоненты, композицию, содержащую один или несколько компонентов и другой отдельный компонент (или компоненты), или композицию(композиции), содержащие оставшийся(оставшиеся) компонент(компоненты), или комбинация может представлять собой два или более отдельных компонентов. В некоторых вариантах осуществления два или более компонента могут содержать один и тот же компонент, вводимый два или более раза, два или более разных компонента, вводимых по сути одновременно или последовательно в любом порядке, или их комбинацию.

"Сложный эфир карбоновой кислоты" или **"сложный карбоксиэфир"** относится к группе $-C(O)OR$, где R представляет собой алифатическую группу, гетероалифатическую группу и гетероциклическую группу, включая арил и гетероарил.

"Циклоалифатический" относится к циклической алифатической группе, содержащей одно кольцо (например, циклогексил) или несколько колец, как, например, в конденсированной, мостиковой или спироциклической системе, по меньшей мере одно из которых является алифатическим, при условии, что точкой присоединения служит атом алифатической части циклоалифатической группы. Циклоалифатическая группа включает насыщенные и ненасыщенные системы, в том числе **циклоалкил**, **циклоалкенил** и **циклоалкинил**. Иллюстративные циклоалифатические группы включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил или циклогексенил.

"Гетероалифатический" относится к алифатическим соединению или группе, содержащим по меньшей мере один гетероатом и по меньшей мере один атом углерода,

т. е. один или несколько атомов углерода из алифатического соединения или группы, содержащих по меньшей мере два атома углерода, были заменены атомом, имеющим по меньшей мере одну неподеленную пару электронов, как правило, азота, кислорода, фосфора, кремния или серы. Гетероалифатические соединения или группы могут быть замещенными или незамещенными, разветвленными или неразветвленными, хиральными или ахиральными и/или ациклическими или циклическими, такими как гетероциклоалифатическая группа.

"Гетероцикл" и "гетероцикл" относятся к ароматическим и неароматическим кольцевым системам и более конкретно относятся к стабильному фрагменту в виде от трех- до пятнадцатичленного кольца, содержащего атомы углерода и по меньшей мере один гетероатом, как, например, от одного до пяти. Гетероциклический фрагмент может представлять собой моноциклический фрагмент или может содержать несколько колец, как, например, в бициклической или трициклической кольцевой системе, при условии, что по меньшей мере одно из колец содержит гетероатом. Такой фрагмент с несколькими кольцами может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы, а также спироциклические системы; и атомы азота, фосфора, углерода, кремния или серы в гетероциклическом фрагменте могут быть необязательно окислены до различных степеней окисления. Для удобства подразумевается, что атомы азота, в частности, но не исключительно, таковые, определенные как атомы азота, входящие в состав ароматического кольца, включают их соответствующую N-оксидную форму, даже если она явно не определена как таковая в конкретном примере. Кроме того, атомы азота, входящие в состав кольца, могут быть необязательно кватернизированы. Гетероцикл включает **гетероарил** или ароматические гетероциклические фрагменты и неароматические гетероциклические фрагменты, которые представляют собой гетероциклические кольца, которые частично или полностью насыщены. Примеры гетероциклических групп включают без ограничения азетидинил, оксетанил, акридинил, бензодиоксолил, бензодиоксанил, бензофуранил, карбазоил, циннолинил, диоксоланил, индолизинил, нафтиридинил, пергидроазепинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, хиनाзолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетразоил, тетрагидроизохинолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, пирролил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолил, пиразолидинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолил, оксазолинил, оксазолидинил,

триазолил, изоксазолил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолил, тиазолинил, тиазолидинил, изотиазолил, хинуклидинил, изотиазолидинил, индолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, хинолил, изохинолил, декагидроизохинолил, бензимидазолил, тиadiaзолил, бензопиранил, бензотиазолил, бензоксазолил, фурил, диазабициклогептан, диазапан, diaзепин, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тиенил, бензотиенил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, диоксафосфоланил и оксадиазолил.

"Гидроксил" относится к группе –ОН.

"Фармацевтически приемлемый наполнитель" относится к веществу, отличному от активного ингредиента или его пролекарства, которое включено в состав с активным ингредиентом. Как используется в данном документе, наполнитель может быть заключен в частицы фармацевтической композиции или он может быть физически смешан с частицами фармацевтической композиции. Наполнитель можно применять, например, для разбавления активного средства и/или для модификации свойств фармацевтической композиции. Наполнители могут включать без ограничения антиадгезивы, связующие вещества, вещества для нанесения покрытия, растворимые в кишечнике покрытия, разрыхлители, ароматизаторы, подсластители, красители, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, сорбенты, консерванты, адъюванты, носители или среды-носители. Наполнители могут представлять собой разновидности крахмала и разновидности модифицированного крахмала, целлюлозу и производные целлюлозы, сахараиды и их производные, такие как дисахаридаы, полисахаридаы и сахароспирты, белок, синтетические полимеры, сшитые полимеры, антиоксиданты, аминокислоты или консерванты. Иллюстративные наполнители включают без ограничения стеарат магния, стеариновую кислоту, стеарин растительного происхождения, сахарозу, лактозу, разновидности крахмала, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ксилит, сорбит, мальтит, желатин, поливинилпирролидон (PVP), полиэтиленгликоль (PEG), сукцинат токоферилполиэтиленгликоля 1000 (также известный как витамин E-TPGS или TPGS), карбоксиметилцеллюлозу, дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), витамин А, витамин Е, витамин С, ретинилпальмитат, селен, цистеин, метионин, лимонную кислоту, цитрат натрия, метилпарабен, пропилпарабен, сахар, диоксид кремния, тальк, карбонат магния, крахмалгликолят натрия, тартразин, аспартам, хлорид бензалкония, кунжутное масло, пропилгаллат, метабисульфит натрия или ланолин.

"Адъювант" представляет собой наполнитель, который модифицирует эффект других средств, как правило, активного ингредиента. Адъюванты зачастую представляют

собой фармакологические и/или иммунологические средства. Адъювант может модифицировать эффект активного ингредиента путем усиления иммунного ответа. Адъювант может также выступать в качестве стабилизирующего средства для состава. Иллюстративные адъюванты включают без ограничения гидроксид алюминия, квасцы, фосфат алюминия, убитые бактерии, сквален, детергенты, цитокины, парафиновое масло и комбинированные адъюванты, такие как полный адъювант Фрейнда или неполный адъювант Фрейнда.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к фармацевтически приемлемым солям соединений, которые получены из различных органических и неорганических противоионов, известных среднему специалисту в данной области и включающих, исключительно в качестве примера, натрий, калий, кальций, магний, аммоний, тетраалкиламмоний, трис(гидроксиметил)аминометан (трис) и т. п.; и если молекула содержит основную функциональную группу - к солям органических или неорганических кислот, таким как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, бензолсульфонат, тозилат, сукцинат, ацетат, малеат, оксалат и т. п. **"Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты"** представляют собой подгруппу **"фармацевтически приемлемых солей"**, которые сохраняют биологическую эффективность свободных оснований, будучи образованы кислотными партнерами. В частности, раскрытые соединения образуют соли с рядом фармацевтически приемлемых кислот, включающих без ограничения неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т. п., а также органические кислоты, такие как муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, бензолсульфоновая кислота, изетионовая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, *n*-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, ксинафоевая кислота, гентизиновая кислота и т. п. **"Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания"** представляют собой подгруппу **"фармацевтически приемлемых солей"**, которые получены из неорганических оснований, таких как соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т. п. Иллюстративные соли представляют собой соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических оснований, включают без ограничения соли

первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе встречающихся в природе замещенных аминов, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, трис(гидроксиметил)аминометан (трис), этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин (например, L-лизин), аргинин (например, L-аргинин), гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, меглюмин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, *N*-этилпиперидин, полиаминные смолы и т. п. Иллюстративные органические основания представляют собой изопропиламин, диэтиламин, трис(гидроксиметил)аминометан (трис), этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин. (См., например, S. M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19, который включен в данный документ посредством ссылки). В конкретных раскрытых вариантах осуществления соединение представлено в форме бензолсульфонатной, гидрохлоридной, натриевой, сукцинатной, трис-, мезилатной или тартратной соли.

"Фосфат" относится к группе $-O-P(O)(OR')_2$, где каждый $-OR'$ независимо представляет собой $-OH$, $-O$ -алифатическую группу, такую как $-O$ -алкил, $-O$ -арил или $-O$ -аралкил, или $-OR'$ представляет собой $-O-M^+$, при этом M^+ представляет собой противоион с единичным положительным зарядом, как раскрыто в данном документе. Например, каждый M^+ может представлять собой ион щелочного металла, такой как K^+ , Na^+ , Li^+ ; ион аммония, такой как $^+N(R'')_4$, где каждый R'' независимо представляет собой H , алифатическую группу, такую как алкил, гидроксиалкил или их комбинацию, гетероцикл или арил; аминокислоту, такую как аргинин или лизин; аминокислоту, такую как меглюмин; или ион щелочноземельного металла, такой как $[Ca^{2+}]_{0,5}$, $[Mg^{2+}]_{0,5}$ или $[Ba^{2+}]_{0,5}$. Алкилфосфат относится к группе $-алкилфосфат$, такой как $-CH_2O-P(O)(OR')_2$ или $-CH_2(CH_3)O-P(O)(OR')_2$, например, $-CH_2OP(O)(O-изопропил)_2$, $-CH_2OP(O)(OH)(O-трет-бутил)$, $-CH_2OP(O)(O-трет-бутил)_2$, $-CH_2OP(O)(OCH_2OCO_2изопропил)_2$, $-CH_2OP(O)(OH)_2$, или их соли, такой как $-CH_2OP(O)(O^-Na^+)_2$, $-CH_2OP(O)(O^-)_2Mg^{2+}$ или $-CH_2OP(O)(OH)(O^-Na^+)$.

"Фосфорамидат" относится к группе $-O-P(O)(OR')(N(R')_2)$, где каждый R' независимо представляет собой H , алифатическую группу, такую как алкил, арил или аралкил, или $-OR'$ представляет собой $-O-M^+$, и при этом M^+ представляет собой противоион с единичным положительным зарядом, как раскрыто в данном документе. Например, каждый M^+ может представлять собой ион щелочного металла, такой как K^+ ,

Na^+ , Li^+ ; ион аммония, такой как $^+\text{N}(\text{R}'')_4$, где каждый R'' независимо представляет собой H, алифатическую группу, такую как алкил, гидроксиалкил или их комбинацию, гетероцикл или арил; аминокислоту, такую как аргинин или лизин; аминокислоту, такой как меглюмин; или ион щелочноземельного металла, такой как $[\text{Ca}^{2+}]_{0,5}$, $[\text{Mg}^{2+}]_{0,5}$ или $[\text{Ba}^{2+}]_{0,5}$. Алкилфосфоридамат относится к группе -алкилфосфоридамат, такой как, например, $-\text{CH}_2\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')(\text{N}(\text{R}'_2))$ или $-\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')(\text{N}(\text{R}'_2))$, такой как $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{O}-\text{фенил})[\text{NHC}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{изопропил}]$ или $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})(\text{N}(\text{H})\text{алкил})$, или их соли, такой как $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{O}^-\text{Na}^+)(\text{N}(\text{H})\text{алкил})$.

"Фармацевтически приемлемый носитель" относится к наполнителю, представляющему собой носитель или среду-носитель, такому как средство, способствующее суспендированию, средство, способствующее солюбилизации, или средство, способствующее аэролизации. Фармацевтически приемлемые носители являются традиционными. В *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, The University of the Sciences in Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia, PA, 21st Edition (2005) описываются композиции и составы, подходящие для фармацевтической доставки одной или нескольких терапевтических композиций и дополнительных фармацевтических средств.

В целом, природа носителя будет зависеть от конкретного используемого способа введения. Например, составы для парентерального введения обычно предусматривают инъекционные текучие среды, которые включают фармацевтически и физиологически приемлемые текучие среды, такие как вода, физиологический раствор, сбалансированные солевые растворы, водный раствор декстрозы, глицерин или т. п. в качестве среды-носителя. В некоторых примерах фармацевтически приемлемый носитель может быть стерильным, чтобы он был пригоден для введения субъекту (например, посредством парентеральной, внутримышечной или подкожной инъекции). В дополнение к биологически нейтральным носителям подлежащим введению фармацевтические композиции могут содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие средства, консерванты и буферные средства, регулирующие pH, и т. п., например, ацетат натрия или сорбитанмонолаурат.

"Эффективное количество" по отношению к соединению или композиции относится к количеству соединения или композиции, достаточному для того, чтобы достичь конкретного желаемого результата, как, например, чтобы ингибировать белок или фермент, в частности киназу, ассоциированную с рецептором интерлейкина-1; чтобы вызвать желаемый биологический или медицинский ответ в ткани, системе, у субъекта

или пациента; чтобы лечить указанное нарушение или заболевание; чтобы ослабить интенсивность проявлений или привести к устранению одного или нескольких его симптомов и/или чтобы предупредить появление заболевания или нарушения. Количество соединения, которое составляет "эффективное количество", может варьироваться в зависимости от соединения, желаемого результата, болезненного состояния и его тяжести, возраста пациента, подлежащего лечению, и т. п.

"Пролекарство" относится к соединениям, которые преобразовываются *in vivo* с получением биологически активного соединения, в частности исходного соединения, например, путем гидролиза в кишечнике или ферментативного превращения. Как правило, соединение в форме пролекарства соединения характеризуется меньшей активностью в отношении желаемой биологической мишени, чем исходное соединение. Пролекарство характеризуется пренебрежимо малой или меньшей активностью по отношению к желаемой мишени до тех пор, пока оно не метаболизируется в активную форму. Типичные примеры пролекарственных фрагментов включают без ограничения сложноэфирные, амидные, карбаматные и мочевиновые формы соединения, имеющего активную форму, несущую фрагмент карбоновой кислоты. Примеры фармацевтически приемлемых сложных эфиров соединений по настоящему изобретению включают без ограничения сложные эфиры, образованные фосфатными группами и карбоновыми кислотами, такие как сложные алифатические эфиры, в частности сложные алкиловые эфиры (например, сложные C₁₋₆алкиловые эфиры). Другие пролекарственные фрагменты включают сложные фосфатные эфиры, такие как $-(CH_2)_n-O-P(O)(OR')_2$, где n равняется 1 или 2, и R' представляет собой H или C₁₋₆алкил, такой как $-CH_2-O-P(O)(OR')_2$, при этом каждый R' независимо представляет собой H или C₁₋₆алкил, при этом по меньшей мере один R' представляет собой H, фосфатный фрагмент может быть представлен в форме соли, такой как моно- или дианионная соль с органическим или неорганическим катионным противоионом. Приемлемые сложные эфиры также включают сложные циклоалкиловые эфиры и сложные арилалкиловые эфиры, такие как, без ограничения, бензиловые. Примеры фармацевтически приемлемых амидов соединений по настоящему изобретению включают без ограничения первичные амиды, а также вторичные и третичные алкиламиды (например, содержащие от одного до шести атомов углерода). Амиды и сложные эфиры раскрытых иллюстративных вариантов осуществления соединений в соответствии с настоящим изобретением можно получить согласно традиционным способам. Подробное обсуждение пролекарств представлено в T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol 14, A.C.S. Symposium Series, и в

Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, оба из которых включены в данный документ посредством ссылки для всех целей.

"**Высушенная распылением дисперсия**" относится к однофазной дисперсии соединения или соединений в полимерной матрице. Как правило, соединение или соединения являются аморфными.

"**Субъект**" относится к людям и субъектам, отличным от человека.

"**Сольват**" относится к комплексу, образованному путем объединения молекул растворителя с молекулами или ионами растворенного вещества. Растворитель может представлять собой органическое соединение, неорганическое соединение или смесь их обоих. Некоторые примеры растворителей включают без ограничения метанол, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид и воду. Соединения, описанные в данном документе, могут существовать в несольватированной, а также в сольватированной формах при объединении с растворителями, будь они фармацевтически приемлемыми или нет, такими как вода, этанол и т. п. Сольватированные формы раскрытых в данном документе соединений находятся в пределах объема вариантов осуществления, раскрытых в данном документе.

Вышеприведенные определения и нижеследующие общие формулы не предназначены для включения недопустимых схем замещения (например, метил, замещенный 5 группами, представляющими собой фтор). Такие недопустимые схемы замещения легко распознает средний специалист в данной области.

Любая из групп, упоминаемых в данном документе, может быть необязательно замещена по меньшей мере одним, возможно двумя или более, заместителями, определенными в данном документе. Иными словами, замещенная группа содержит по меньшей мере один, возможно два или более, замещаемых атомов водорода, замененных заместителем или заместителями, определенными в данном документе, если контекст не указывает на иное или конкретная структурная формула позволяет осуществлять замещение.

Среднему специалисту в данной области будет понятно, что соединения могут проявлять явления таутомерии, конформационной изомерии, геометрической изомерии и/или оптической изомерии. Например, определенные раскрытые соединения могут содержать один или несколько хиральных центров и/или двойных связей и, как следствие, могут существовать в виде стереоизомеров, таких как изомеры по положению двойной связи (т. е. геометрические изомеры), энантиомеры, диастереомеры и их смеси, такие как

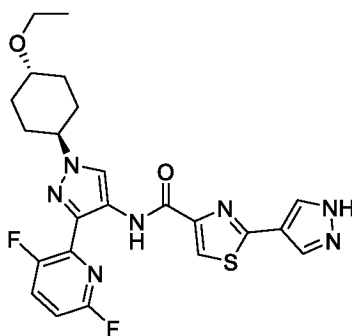
рацемические смеси. В качестве другого примера определенные раскрытые соединения могут существовать в нескольких таутомерных формах, в том числе енольной форме, кето-форме и в виде их смесей. Так как различные названия соединений, формулы и изображения соединений в описании и формуле изобретения могут представлять только одну из возможных таутомерных, конформационных изомерных, оптических изомерных или геометрических изомерных форм, будет понятно, что раскрытые соединения охватывают любые таутомерные, конформационные изомерные, оптические изомерные и/или геометрические изомерные формы соединений, описанных в данном документе, а также смеси этих различных отличающихся изомерных форм. В случаях ограниченного вращения, например, вокруг амидной связи или между двумя непосредственно присоединенными кольцами, такими как пиразольное и пиридицильное кольца, существование атропоизомеров также возможно, и они также конкретно включены в определение соединений по настоящему изобретению.

Конкретные примеры раскрытых в данном документе соединений содержат один или несколько асимметричных центров; таким образом, эти соединения могут существовать в разных стереоизомерных формах. Соответственно, соединения и композиции могут быть представлены в виде отдельных чистых энантиомеров или диастереомеров или в виде стереоизомерных смесей, в том числе рацемических смесей. В определенных вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, синтезированы или очищены до по сути энантиомерно чистой формы, такой как форма с по меньшей мере 90% энантиомерным избытком, 95% энантиомерным избытком, 97% энантиомерным избытком, 98% энантиомерным избытком, 99% энантиомерным избытком, 99,5% энантиомерным избытком или более чем 99,5% энантиомерным избытком, такой как энантиомерно чистая форма.

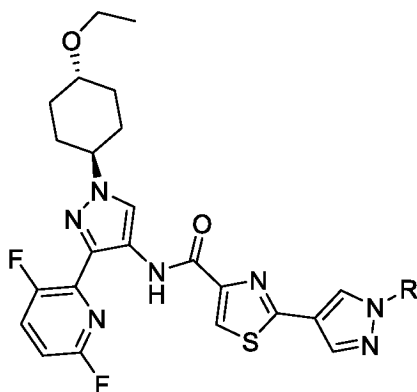
В любом из вариантов осуществления любой или все атомы водорода, присутствующие в соединении или в конкретных группе или фрагменте соединения, могут быть заменены атомами дейтерия или трития. Таким образом, перечисление алкила включает в себя дейтерированный алкил, в котором от одного до максимального количества присутствующих атомов водорода могут быть заменены дейтерием. Например, этил может представлять собой C_2H_5 или C_2H_5 , где от 1 до 5 атомов водорода заменены дейтерием.

II. Соединения

В данном документе раскрыты соединения пиразола, способы получения соединений и способы применения соединений. В одном варианте осуществления раскрытые соединения представляют собой ингибиторы тирозинкиназы и/или могут быть применимы для блокирования одного или нескольких цитокиновых сигнальных путей, таких как сигнальный путь IL-17. В определенных вариантах осуществления соединения пиразола применимы для лечения состояний, при которых ингибирование сигнального пути киназы, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 (IRAK), является терапевтически применимым. В некоторых вариантах осуществления соединения ингибируют белок IRAK, такой как IRAK1, IRAK2, IRAK3 или IRAK4. В других вариантах осуществления соединения применимы для доставки соединения, являющегося ингибитором IRAK, и/или могут представлять собой пролекарство ингибитора IRAK. В определенных вариантах осуществления соединение пиразола представляет собой пролекарство



В некоторых вариантах осуществления соединение пиразола имеет общую формулу I:



Формула I

Что касается формулы I, R представляет собой H, алифатическую группу, ацил, гетероцикл, сложный эфир карбоновой кислоты, амид, алкилфосфорамидат или алкилфосфат. Среднему специалисту в данной области понятно, что формула I также

включает сольваты, сокристаллы, соли и/или N-оксиды соединений, а также соединения в форме свободных оснований. В некоторых вариантах осуществления R не представляет собой H, или в качестве альтернативы R представляет собой водород. Если R представляет собой водород, соединение может представлять собой свободное основание или быть представлено в форме соли. В других вариантах осуществления R представляет собой алкил, ацил, сложный эфир карбоновой кислоты, амид, неароматический гетероциклический, алкилфосфорамидат или алкилфосфат. Среднему специалисту в данной области понятно, что соединения, где R не представляет собой H, могут выступать в качестве пролекарства соединения, где R представляет собой H, например, при введении субъекту.

В одном аспекте соединение формулы I присутствует в форме сокристалла. Примеры сокристаллов включают без ограничения сокристалл сукцината, сокристалл фосфата, сокристалл гентизата или сокристалл тартрата.

В некоторых вариантах осуществления R представляет собой H, C₁₋₄алкилфосфат, C₁₋₄алкилфосфорамидат, C₁₋₆алкил, C₁₋₆ацил, -C(O)O-C₁₋₆алифатическую группу, -C(O)N(R^b)₂ или 5- или 6-членный неароматический гетероциклический, но в определенных вариантах осуществления R не представляет собой H, или R представляет собой H, и соединение представляет собой соль.

Что касается фрагмента R, C₁₋₆алкильный фрагмент может быть незамещенным, или он может быть замещенным, как, например, 5- или 6-членным неароматическим гетероциклическим, OH, -OC(O)-R^a, -N(R^b)₂, -OC(O)-R^c, карбоксилатом или их комбинацией;

C₁₋₆ацильный фрагмент может быть незамещенным, или он может быть замещен -C(O)O-C₁₋₄алкилом, -C(O)O-C₁₋₄алкил-N(R^b)₂, N(R^b)₂, -NHC(O)C₁₋₄алкилом или их комбинацией;

5- или 6-членный гетероциклический фрагмент может представлять собой 5- или 6-членный кислородсодержащий гетероциклический и/или может быть замещен гидроксидом, гидроксиметилатом или их комбинацией; или

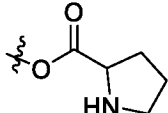
-C(O)O-C₁₋₆алифатическая группа может представлять собой -C(O)O-C₁₋₆алкил, необязательно замещенный -OC(O)C₁₋₄алкилом или N(R^b)₂, или -C(O)O-C₁₋₆алифатическая группа может представлять собой -C(O)O-C₃₋₆циклоалкил, необязательно замещенный C₁₋₄алкилом.

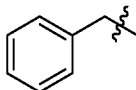
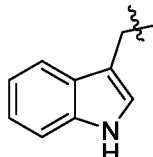
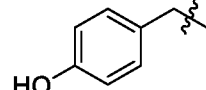
В любых вариантах осуществления каждый R^a независимо представляет собой 5-членный неароматический гетероциклический, арил, замещенный -CH₂N(R^b)₂, C₃₋₆циклоалкил, замещенный карбоксилатом, C₁₋₆алкокси, незамещенный C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкил, замещенный одним или несколькими, как, например, 1, 2 или 3, из N(R^b)₂, карбоксилатом,

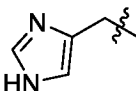
сложного эфира карбоновой кислоты, $-\text{OC}_{1-6}$ ацила, $-\text{NHC(O)(NH}_2\text{)C}_{1-6}$ алкила или $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{1-8}\text{N(R}^b\text{)}_2$;

каждый R^b независимо представляет собой H , незамещенный C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный $-\text{N(R}^g\text{)}_2$, сложный эфир карбоновой кислоты или 5- или 6-членный неароматический гетероцикл, или два R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют неароматический C_{3-6} гетероциклический фрагмент, необязательно прерывающийся одним или двумя $-\text{O}-$ или $-\text{N(R}^g\text{)}$, где R^g представляет собой H или C_{1-4} алкил; и

$-\text{OC(O)-R}^c$ получен из аминокислоты, при этом фрагмент $-\text{OC(O)-}$ в $-\text{OC(O)-R}^c$ соответствует кислотному фрагменту в аминокислоте, и R^c содержит $-\text{N(R}^b\text{)}_2$ или азотсодержащий неароматический гетероцикл, такой как 5- или 6-членный ненасыщенный азотсодержащий гетероцикл, например, пирролидинил. Аминокислота может представлять собой любую аминокислоту, такую как встречающаяся в природе аминокислота, и может представлять собой аминокислоту, выбранную из глицина, валина, аланина, лейцина, изолейцина, метионина, фенилаланина, триптофана, тирозина, серина, треонина, аспарагина, глутамина, аргинина, гистидина, лизина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, цистеина или пролина. Среднему специалисту в данной области будет понятно, что в случае, если аминокислота содержит один или несколько хиральных центров, рассматриваются все энантиомеры, диастереомеры и/или их смеси. Например, аминокислота может представлять собой L-аминокислоту, D-аминокислоту или их смесь. В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой L-аминокислоту. И в определенных вариантах осуществления $-\text{OC(O)-R}^c$ представляет собой

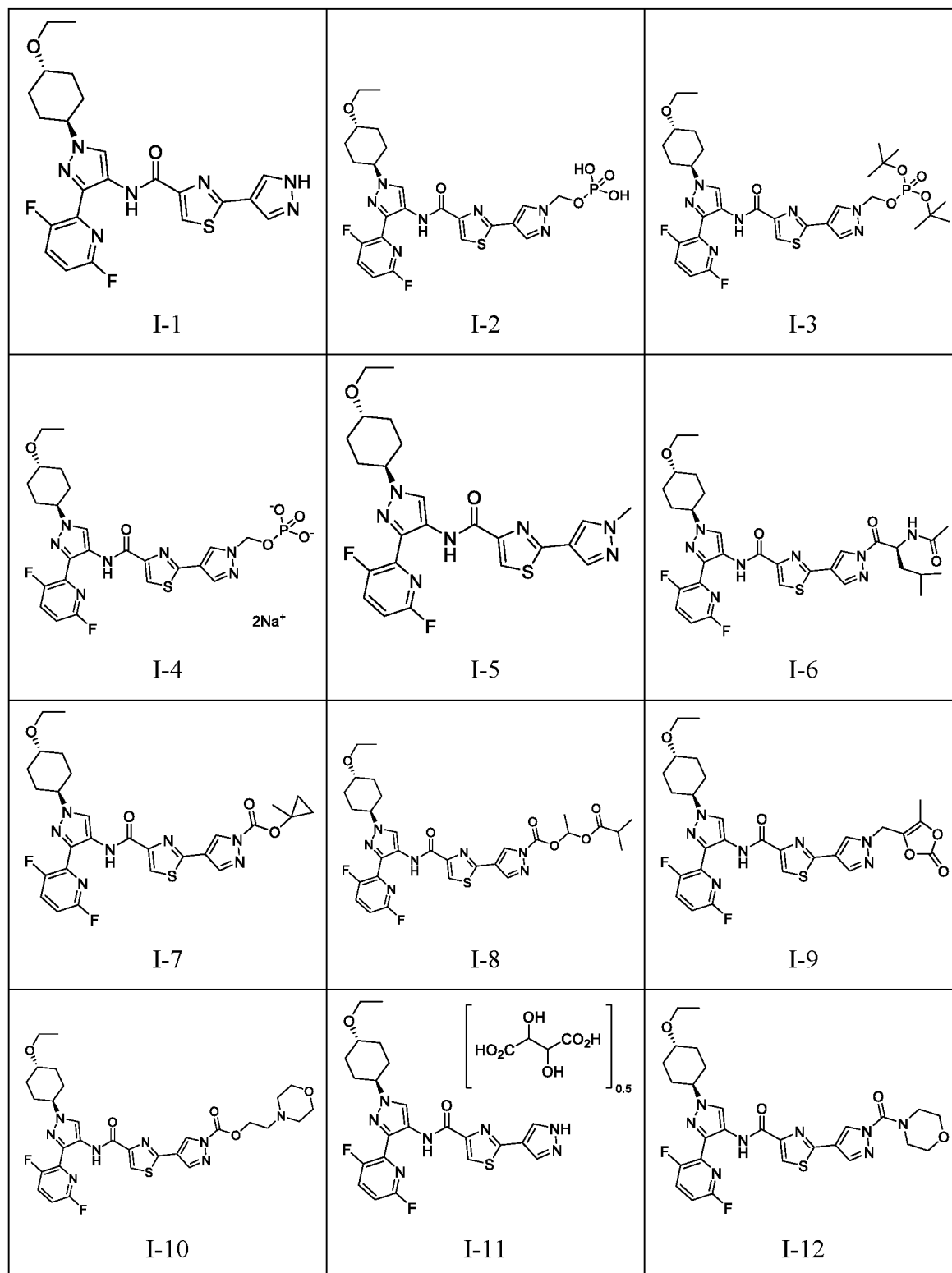
$-\text{OC(O)CH(NH}_2\text{)R}^d$,  или $-\text{OC(O)-(CH}_2\text{)}_{1-2}\text{C(NH}_2\text{)CO}_2\text{H}$, где R^d представляет собой боковую цепь аминокислоты и/или может представлять собой H , $-\text{CH}_3$, изопропил, -

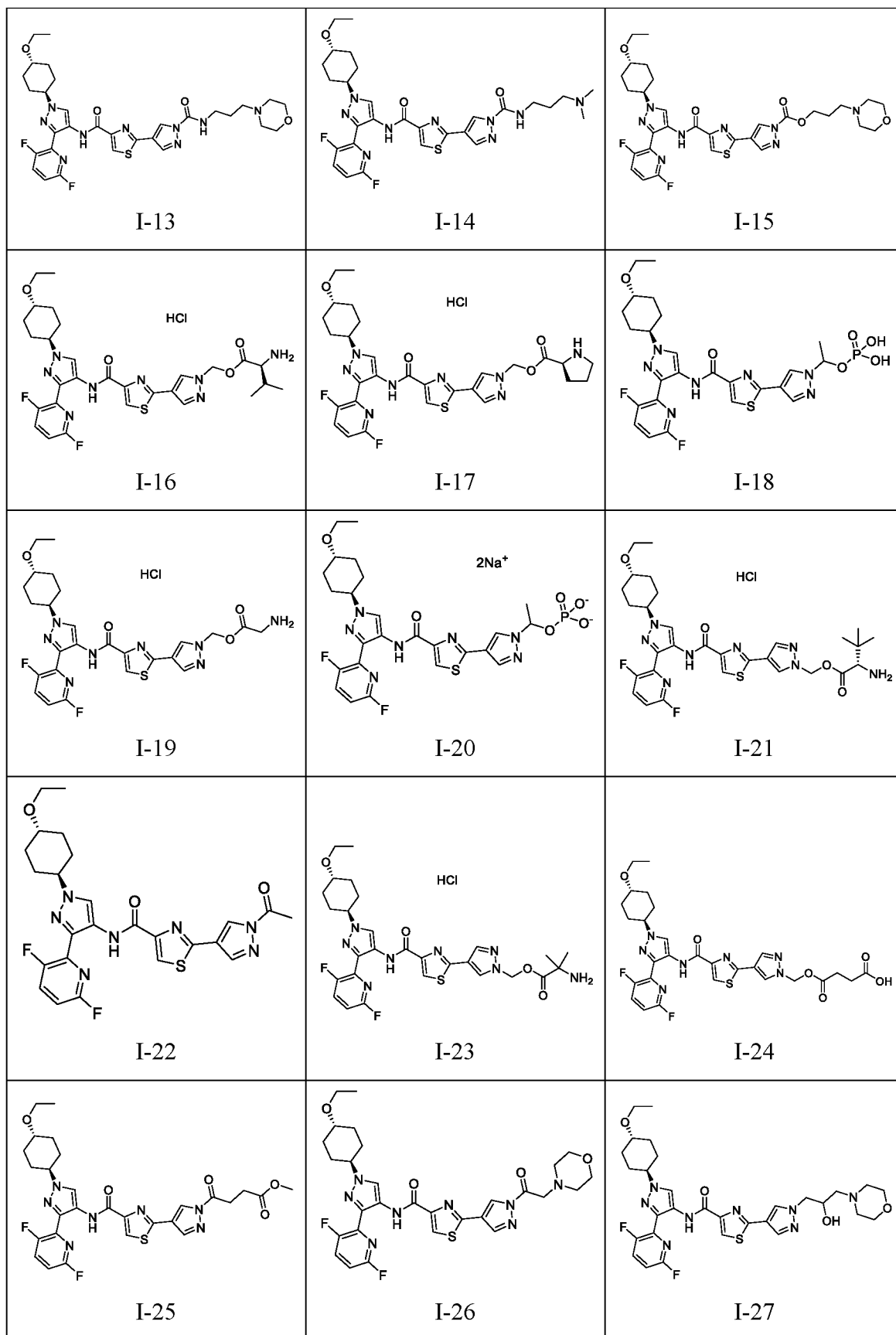
$\text{CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)}_2$, $-\text{CH(CH}_3\text{)Et}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, , , , -
 CH_2OH , $-\text{CH(OH)CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C(O)NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, -

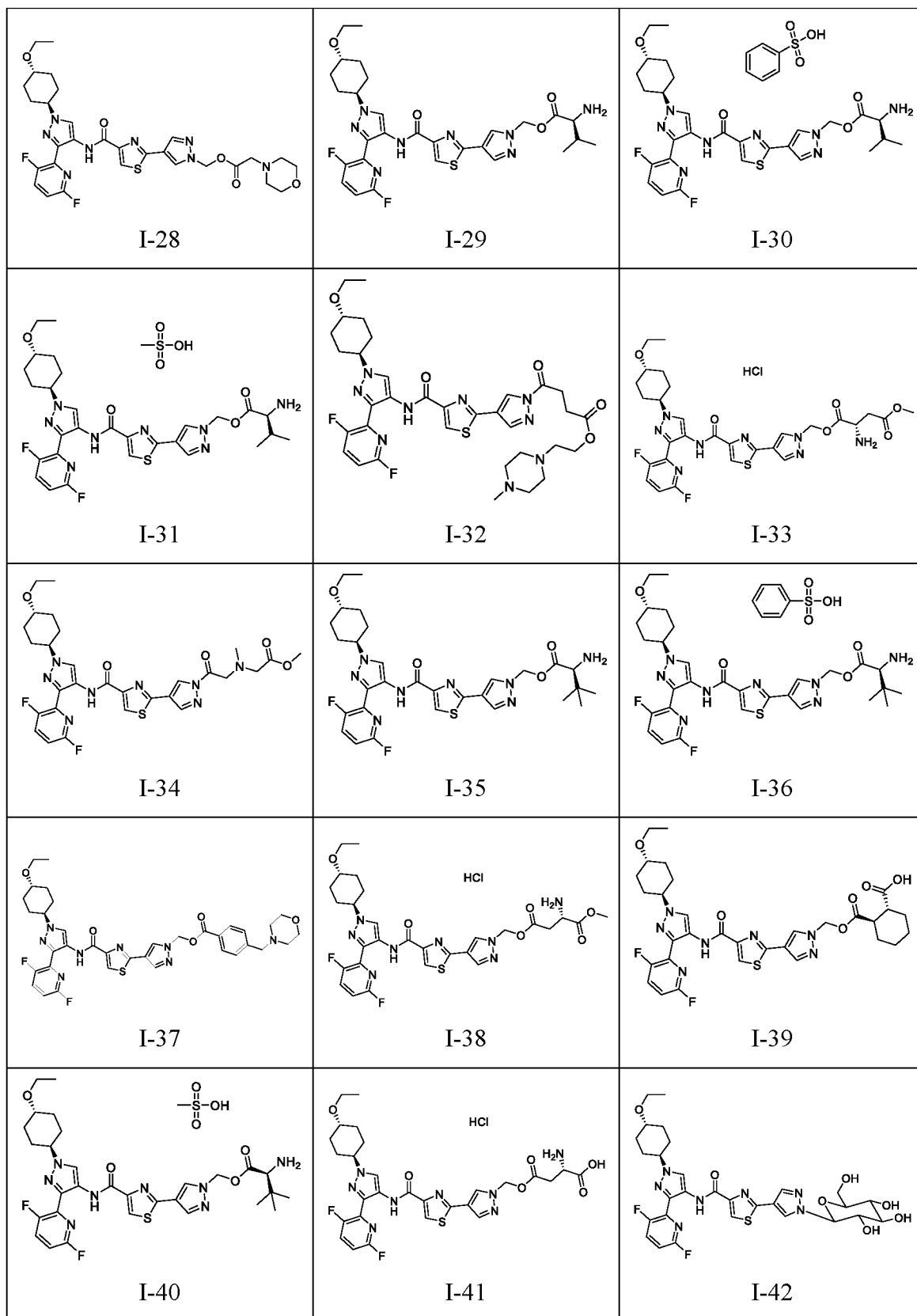
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC(O)(NH)NH}_2$, , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ или $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$.

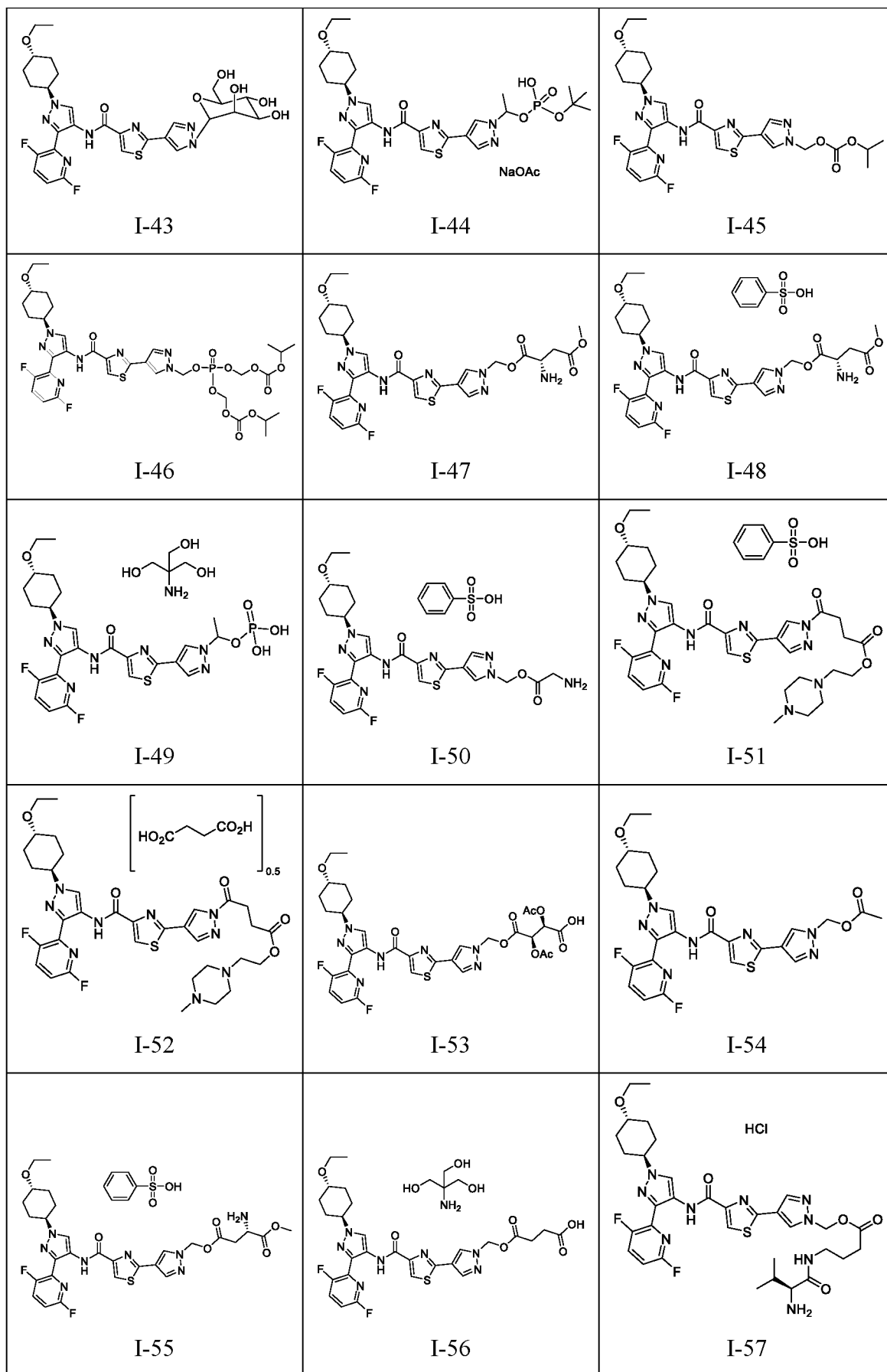
В любом варианте осуществления соединения может представлять собой соль, такую как фармацевтически приемлемая соль, определенная в данном документе, и в некоторых вариантах осуществления соль представляет собой гидрохлоридную, цитратную, гемицитратную, гемитартратную, тартратную, бензолсульфонатную, мезилатную, натриевую, гемисукцинатную или сукцинатную соль.

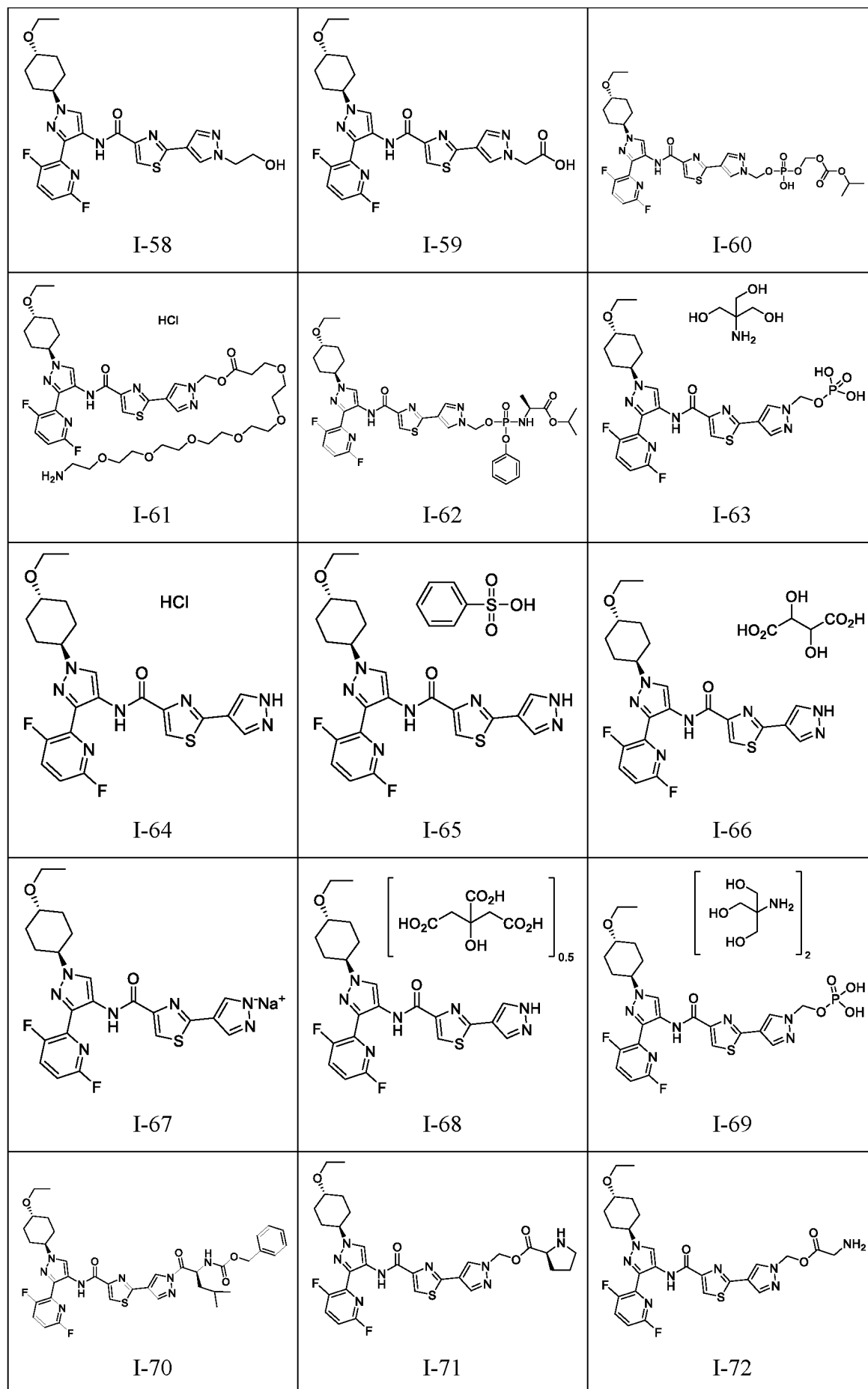
Некоторые иллюстративные соединения формулы I включают:

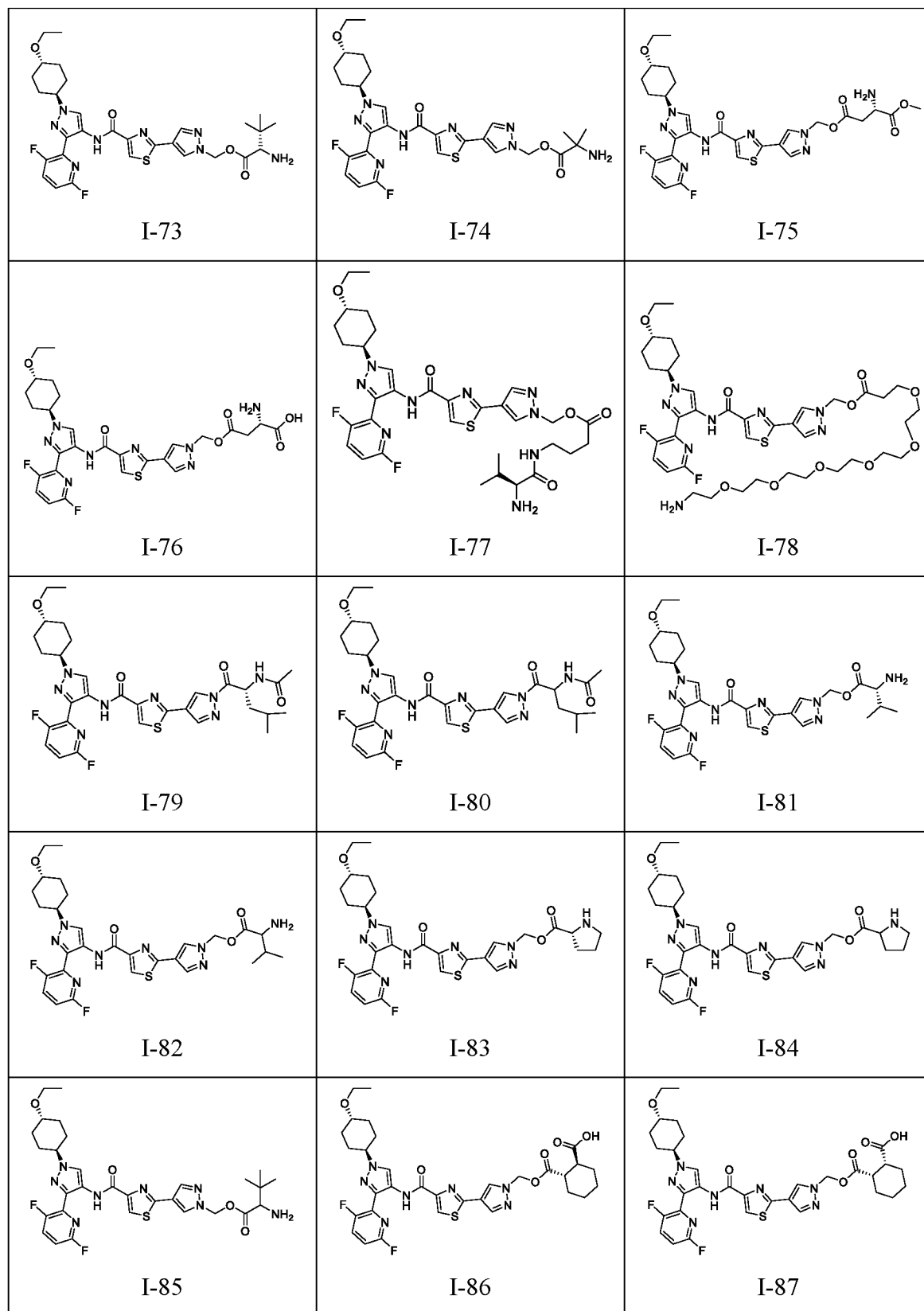


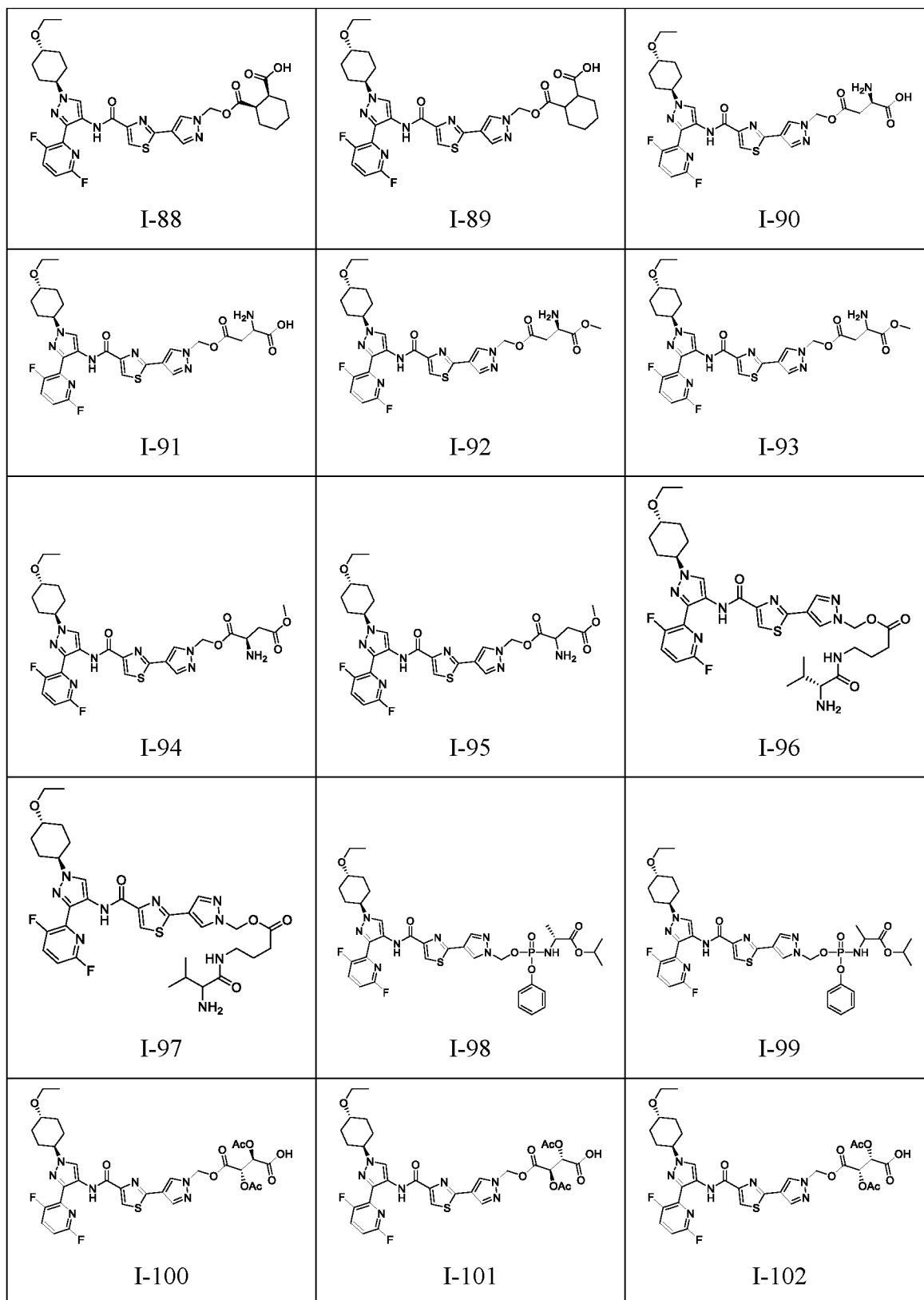


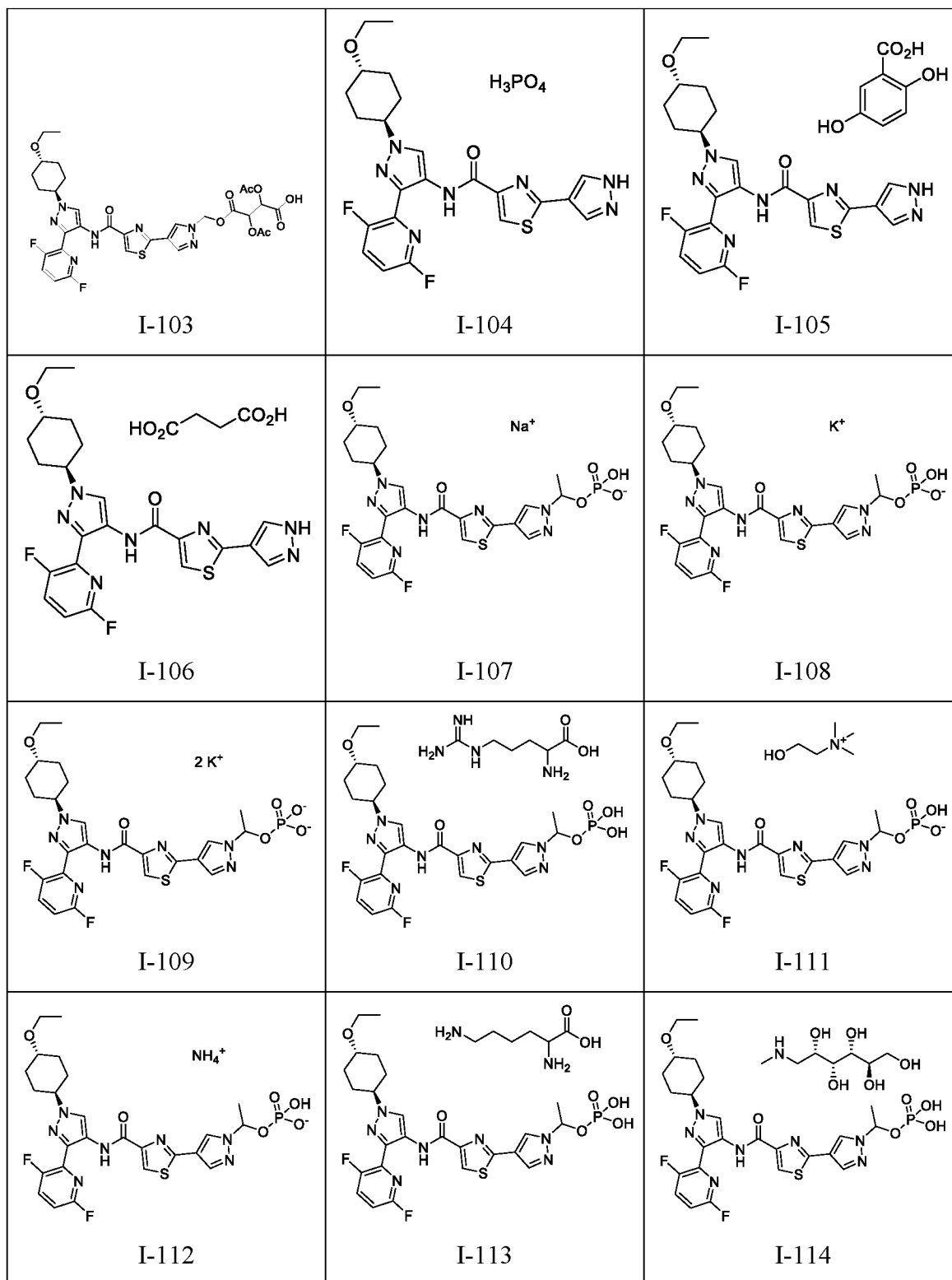


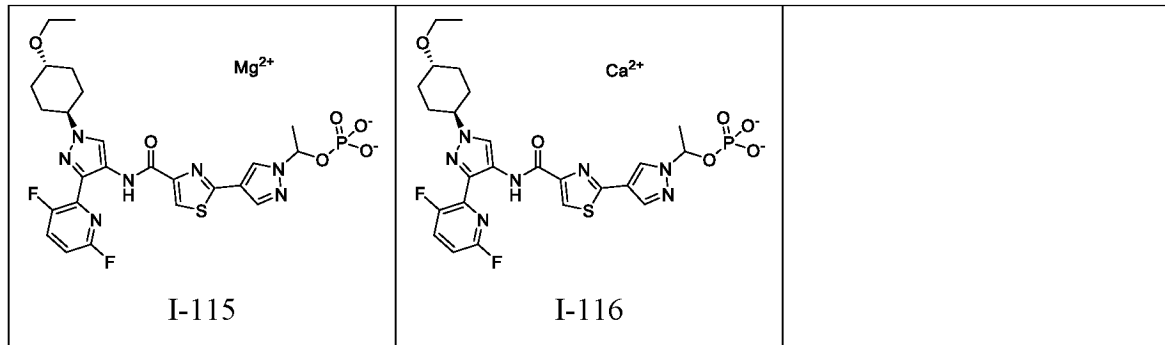












Иллюстративные соединения формулы I включают:

I-1: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-2: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфат;

I-3: ди-трет-бутил((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)фосфат;

I-4: динариевую соль (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфата;

I-5: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-6: 2-(1-(ацетил-L-лейцил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-7: 1-метилциклопропил-4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат;

I-8: 1-(изобутирилокси)этил-4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат;

I-9: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-10: 2-морфолиноэтил-4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат;

I-11: гемитартратную соль N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-12: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-(морфолин-4-карбонил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-13: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-((3-морфолинопропил)карбамоил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-14: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-((3-(диметиламино)пропил)карбамоил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-15: 3-морфолинопропил-4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат;

I-16: гидрохлорид (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-L-валината;

I-17: гидрохлорид (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-L-пролината;

I-18: 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилдигидрофосфат;

I-19: гидрохлорид (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилглицината;

I-20: динатриевую соль 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилфосфата;

I-21: гидрохлорид (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-(S)-2-амино-3,3-диметилбутаноата;

I-22: 2-(1-ацетил-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-23: гидрохлорид (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-2-амино-2-метилпропаноата;

I-24: 4-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)-4-оксобутановую кислоту;

I-25: метил-4-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-4-оксобутаноат;

I-26: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-(2-морфолиноацетил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-27: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-(2-гидрокси-3-морфолинопропил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-28: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-2-морфолиноацетат;

I-29: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-L-валинат;

I-30: бензолсульфонат (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-L-валината;

I-31: мезилат (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-L-валината;

I-32: 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил-4-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-4-оксобутаноат;

I-33: гидрохлорид 1-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-4-метил-L-аспартата;

I-34: метил-N-(2-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-оксоэтил)-N-метилглицинат;

I-35: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-(S)-2-амино-3,3-диметилбутаноат;

I-36: бензолсульфонат (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-(S)-2-амино-3,3-диметилбутаноата;

I-37: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-4-(морфолинометил)бензоат;

I-38: гидрохлорид 4-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-1-метил-L-аспартата;

I-39: (1R,2R)-2-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

I-40: мезилат (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-(S)-2-амино-3,3-диметилбутаноата;

I-41: гидрохлорид (S)-2-амино-4-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоты;

I-42: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4S)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-((2S,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-43: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-((2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-44: натрий-ацетатную соль трет-бутил(1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этил)гидрофосфата;

I-45: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилизопропилкарбонат;

I-46: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилди(((изопропоксикарбонил)окси)метил)фосфат;

I-47: 1-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-4-метил-L-аспартат;

I-48: бензолсульфонат 1-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-4-метил-L-аспартата;

I-49: трис-соль 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилдигидрофосфата;

I-50: бензолсульфонат (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилглицината;

I-51: бензолсульфонат 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил-4-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-4-оксобутаноата;

I-52: сукцинатную соль 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил-4-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-4-оксобутаноата;

I-53: (2R,3R)-2,3-диацетокси-4-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)-4-оксобутановую кислоту;

I-54: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилацетат;

I-55: бензолсульфонат 4-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-1-метил-L-аспартата;

I-56: трис-соль 4-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоты;

I-57: гидрохлорид (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-4-((S)-2-амино-3-метилбутанамидо)бутаноата;

I-58: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-59: 2-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)уксусную кислоту;

I-60: (((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)окси)метилизопропилкарбонат;

I-61: гидрохлорид (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-1-амино-3,6,9,12,15,18-гексаоксагеникозан-21-оата;

I-62: изопропил-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-L-аланинат;

I-63: трис-соль (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфата;

I-64: гидрохлорид N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-65: бензолсульфонат N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-66: тартрат N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-67: натриевую соль N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-68: гемицитрат N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-69: ди-трис-соль (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфата;

I-70: бензил-((S)-1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат;

I-71: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-L-пролинат;

I-72: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилглицинат;

I-73: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-(R)-2-амино-3,3-диметилбутаноат;

I-74: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-2-амино-2-метилпропаноат;

I-75: 4-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-1-метил-L-аспарат;

I-76: (S)-2-амино-4-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)-4-оксобутановую кислоту;

I-77: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-4-((S)-2-амино-3-метилбутанамидо)бутаноат;

I-78: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-1-амино-3,6,9,12,15,18-гексаоксагеникозан-21-оат;

I-79: 2-(1-(ацетил-D-лейцил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-80: 2-(1-(ацетиллейцил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-81: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-D-валинат;

I-82: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилвалинат;

I-83: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-D-пролинат;

I-84: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилпролинат;

I-85: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-2-амино-3,3-диметилбутаноат;

I-86: (1S,2S)-2-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

I-87: (1R,2S)-2-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

I-88: (1S,2R)-2-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

I-89: 2-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

I-90: (R)-2-амино-4-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)-4-оксобутановую кислоту;

I-91: 2-амино-4-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)-4-оксобутановую кислоту;

I-92: 4-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-1-метил-D-аспартат;

I-93: 4-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-1-метиласпартат;

I-94: 1-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-4-метил-D-аспартат;

I-95: 1-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-4-метиласпартат;

I-96: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-4-((R)-2-амино-3-метилбутанамидо)бутаноат;

I-97: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-4-(2-амино-3-метилбутанамидо)бутаноат;

I-98: изопропил-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-D-аланинат;

I-99: изопропил-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)аланинат;

I-100: (2R,3S)-2,3-диацетокси-4-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)-4-оксобутановую кислоту;

I-101: (2S,3R)-2,3-диацетокси-4-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)-4-оксобутановую кислоту;

I-102: (2S,3S)-2,3-диацетокси-4-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)-4-оксобутановую кислоту;

I-103: 2,3-диацетокси-4-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)-4-оксобутановую кислоту;

I-104: фосфат N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-105: гентизат N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-106: сукцинат N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-107: 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилгидрофосфат натрия;

I-108: 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилгидрофосфат калия;

I-109: 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилфосфат калия;

I-110: аргининовую соль 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилдигидрофосфата;

I-111: холиновую соль 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилдигидрофосфата;

I-112: 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилгидрофосфат аммония;

I-113: лизиновую соль 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилдигидрофосфата;

I-114: меглюминовую соль 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилдигидрофосфата;

I-115: 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилфосфат магния; или

I-116: 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилфосфат кальция.

III. Композиции и/или комбинации, содержащие соединения пиразола

A. Комбинации с другими терапевтическими средствами

Соединения пиразола по настоящему изобретению можно применять по отдельности, в комбинации друг с другом или в качестве дополнения к другим общепринятым видам терапии или в комбинации с ними. В другом аспекте соединения по настоящему изобретению можно применять в комбинации с другими терапевтическими средствами, применимыми для нарушения или состояния, лечение которого осуществляется. Эти соединения можно вводить одновременно, последовательно в любом порядке, с помощью того же пути введения или с помощью другого пути.

В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой обезболивающее средство, антибиотик, антикоагулянт, антитело, противовоспалительное средство, иммунодепрессант, агонист гуанилатциклазы С, средство, усиливающее секрецию в кишечнике, противовирусное средство, противораковое средство, противогрибковое средство, средство клеточной терапии или их комбинацию. Противовоспалительное средство может представлять собой стероидное или нестероидное противовоспалительное средство. В определенных вариантах осуществления нестероидное противовоспалительное средство выбрано из аминсалицилатов, ингибиторов циклооксигеназы, диклофенака, этодолака, фамотидина, фенпрофена, флурбипрофена, кетопрофена, кеторолака, ибупрофена, индометацина, меклофенамата, мефенамовой кислоты, мелоксикама, набуметона, напроксена, оксaproзина, пироксикама, салсалата, сулиндака, толметина или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления иммунодепрессант представляет собой меркаптопурин, кортикостероид, алкилирующее средство, ингибитор кальциневрина,

ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, антилимфоцитарный глобулин, антитимоцитарный глобулин, антитело к Т-клеткам или их комбинацию. В одном варианте осуществления антитело представляет собой инфликсимаб.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно применять с противораковыми или цитотоксическими средствами. Различные классы противораковых и противоопухолевых соединений включают без ограничения алкилирующие средства, антиметаболиты, ингибиторы BCL-2, алкалоиды барвинка, таксаны, антибиотики, ферменты, цитокины, координационные комплексы платины, ингибиторы протеасом, замещенные мочевины, ингибиторы киназ, гормоны и антагонисты гормонов, а также гипометилирующие средства, например, ингибиторы DNMT, такие как азацитидин и децитабин. Иллюстративные алкилирующие средства включают без ограничения мехлорэтамин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, этиленимины, метилмеламины, алкилсульфонаты (например, бусульфан) и кармустин. Иллюстративные антиметаболиты включают, в качестве примера, а не ограничения, аналог фолиевой кислоты метотрексат; аналог пиримидина фторурацил, цитозинарабинозид; аналоги пурина меркаптопурин, тиогуанин и азатиоприн. Иллюстративные алкалоиды барвинка включают, в качестве примера, а не ограничения, винбластин, винкристин, паклитаксел и колхицин. Иллюстративные антибиотики включают, в качестве примера, а не ограничения, актиномицин D, даунорубицин и блеомицин. Иллюстративный фермент, эффективный в качестве противоопухолевого средства, включает L-аспарагиназу. Иллюстративные координационные соединения включают, в качестве примера, а не ограничения, цисплатин и карбоплатин. Иллюстративные гормоны и родственные гормонам соединения включают, в качестве примера, а не ограничения, адренокортикостероиды преднизон и дексаметазон; ингибиторы ароматазы аминоглутетимид, форместан и анастрозол; соединения прогестина капроат гидроксипрогестерона, медроксипрогестерон; а также соединение тамоксифен, являющееся антагонистом эстрогена.

Эти и другие применимые противораковые соединения описаны в Merck Index, 13th Ed. (O'Neil M. J. et al., ed.) Merck Publishing Group (2001) и Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition, Brunton L.L. ed., Chapters 60-63, McGraw Hill, (2011), оба из которых включены в данный документ посредством ссылки.

Среди антител к CTLA-4, которые можно применять в комбинации с раскрытыми в данном документе ингибиторами, представлен ипилимумаб, реализуемый на рынке как YERVOY® компанией Bristol-Myers Squibb.

Другие химиотерапевтические средства для комбинации включают иммуноонкологические средства, такие как ингибиторы сигнальных путей контрольных точек иммунного ответа, например, ингибиторы PD-1, такие как ниволумаб и ламбролизумаб, и ингибиторы PD-L1, такие как пембролизумаб, MEDI-4736 и MPDL3280A/RG7446. Дополнительные ингибиторы контрольных точек для комбинации с раскрытыми в данном документе соединениями включают средства, направленные против LAG-3, такие как BMS-986016 (MDX-1408).

Дополнительные химиотерапевтические средства для комбинации с раскрытыми в данном документе ингибиторами включают средства, направленные против SLAMF7, такие как гуманизированное моноклональное антитело элотузумаб (BMS-901608), средства, направленные против KIR, такие как моноклональное антитело к KIR лирилумаб (BMS-986015), и средства, направленные против CD137, такие как полностью человеческое моноклональное антитело урелумаб (BMS-663513).

Дополнительные антипролиферативные соединения, применимые в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают, в качестве примера, а не ограничения, антитела, направленные против рецепторов факторов роста (например, антитела к Her2), и цитокины, такие как интерферон- α и интерферон- γ , интерлейкин-2 и GM-CSF.

Дополнительные химиотерапевтические средства, применимые в комбинации с соединениями пиразола по настоящему изобретению, включают ингибиторы протеасом, такие как бортезомиб, карфилзомиб, маризомиб и т. п.

Примеры средств клеточной терапии включают без ограничения клетки, экспрессирующие химерные антигенные рецепторы (CAR) и/или Т-клеточные рецепторы (TCR). YESCARTA и KYMRIAH являются двумя коммерчески доступными примерами.

Примеры ингибиторов киназ, которые применимы в комбинации с раскрытыми в данном документе соединениями, в частности при лечении злокачественных новообразований, включают ингибиторы ВТК, такие как ибрутиниб, ингибиторы CDK, такие как палбоциклиб, ингибиторы EGFR, такие как афатиниб, эрлотиниб, гефитиниб, лапатиниб, осимертиниб и вандетаниб, ингибиторы MEK, такие как траметиниб, ингибиторы RAF, такие как дабрафениб, сорафениб и вемурафениб, ингибиторы VEGFR, такие как акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, пазопаниб, ингибиторы BCR-Abl, такие как бозутиниб, дазатиниб, иматиниб и нилотиниб, ингибиторы SYK, такие как фостаматиниб, и ингибиторы JAK, такие как руксолитиниб. В других вариантах осуществления второе терапевтическое средство может быть выбрано из любого из следующих:

обезболивающих средств - морфина, фентанила, гидроморфона, оксикодона, кодеина, ацетаминофена, гидрокодона, бупренорфина, трамадола, венлафаксина, флупиртина, меперидина, пентазоцина, декстроморамида, дипипанона;

антибиотиков - аминогликозидов (например, амикацина, гентамицина, канамицина, неомицина, нетилмицина, тобрамицина и парамицина), карбапенемов (например, эртапенема, дорипенема, имипенема, циластатина и меропенема), цефалоспоринов (например, цефадроксила, цефазолина, цефалотина, цефалексина, цефаклора, цефамандола, цефокситина, цефпрозила, цефуроксима, цефиксима, цефдинира, цефдиторена, цефоперазона, цефотаксима, цефподоксима, цефтазидима, цефтибутена, цефтизоксима, цефтриаксона, цефепима и цефтобипрола), гликопептидов (например, тейкопланина, ванкомицина и телаванцина), линкозамидов (например, клиндамицина и инкомизина), липопептидов (например, даптомицина), макролидов (например, азитромицина, кларитромицина, диритромицина, эритромицина, рокситромицина, тролеандомицина, телитромицина и спектиномицина), монобактамов (например, азтреонама), нитрофуранов (например, фуразолидона и нитрофурантоина), пенициллинов (например, амоксициллина, ампициллина, азлоциллина, карбенициллина, клоксациллина, диклоксациллина, флуклоксациллина, мезлоциллина, метициллина, нафциллина, оксациллина, пенициллина G, пенициллина V, пиперациллина, темоциллина и тикарциллина), комбинаций с пенициллинами (например, амоксициллина/клавуланата, ампициллина/сульбактама, пиперациллина/тазобактама и тикарциллина/клавуланата), полипептидов (например, бацитрацина, колистина и полимиксина B), хинолонов (например, цiproфлоксацина, эноксацина, гатифлоксацина, левофлоксацина, ломефлоксацина, моксифлоксацина, налидиксовой кислоты, норфлоксацина, офлоксацина, тровафлоксацина, грепафлоксацина, спарфлоксацина и темафлоксацина), сульфонамидов (например, мафенида, сульфонамидохризоидина, сульфацетамида, сульфадиазина, сульфадиазина серебра, сульфаметизола, сульфаметоксазола, сульфанилимида, сульфасалазина, сульфизоксазола, триметоприма и триметоприма/сульфаметоксазола), тетрациклинов (например, демеклоциклина, доксициклина, миноциклина, окситетрациклина и тетрациклина), антимикобактериальных соединений (например, клофазимина, дапсона, капреомицина, циклосерина, этамбутола, этионамида, изониазида, пипразинамида, рифампицина (рифампина), рифабутина, рифапентина и стрептомицина) и других, таких как арсфенамин, хлорамфеникол, фосфомицин, фузидовая кислота, линезолид, метронидазол, мупироцин, платенсимицин, хинупристин/далфопристин, рифаксимин, тиамфеникол, тигециклин и тимидазол;

антител - антител к TNF- α , например, инфликсимаба (RemicadeTM), адалимумаба, голимумаба, цертолизумаба; антител к В-клеткам, например, ритуксимаба; антител к IL-6, например, тоцилизумаба; антител к IL-1, например, анакинры; антител к PD-1 и/или PD-L1, например, ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, BMS-936559, MPDL3280A, AMP-224, MEDI4736; иксекизумаба, бродалумаба, офатумумаба, сирукумаба, кленоликсимаба, клазакинумаба, фезакинумаба, флетикумаба, маврилимумаба, окрелизумаба, сарилумаба, секукинумаба, торализумаба, занолимумаба;

антикоагулянтов - варфарина (CoumadinTM), аценокумарола, фенпрокумона, атроментина, фениндиона, гепарина, фондапаринукса, идрапаринукса, ривароксабана, аписабана, гирудина, лепирудина, бивалирудина, аргатробама, дабигатрана, ксимелагатрана, батроксобина, гементина;

противовоспалительных средств - стероидов, например, будесонида, нестероидных противовоспалительных средств, например, аминосалицилатов (например, сульфасалазина, месаламина, олсалазина и балсалазида), ингибиторов циклооксигеназ (ингибиторов COX-2, таких как рофекоксиб, целекоксиб), диклофенака, этодолака, фамотидина, фенпрофена, флурбипрофена, кетопрофена, кеторолака, ибупрофена, индометацина, меклофенамата, мефенамовой кислоты, мелоксикама, намбуметона, напроксена, оксaproзина, пироксикама, салсалата, сулиндака, толметина;

иммунодепрессантов – меркаптопурина, кортикостероидов, таких как дексаметазон, гидрокортизон, преднизон, метилпреднизолон и преднизолон, алкилирующих средств, таких как циклофосфамид, ингибиторов кальциневрина, таких как циклоспорин, сиролимус и такролимус, ингибиторов инозинмонофосфатдегидрогеназы (IMPDH), таких как микофенолат, микофенолата мофетил и азатиоприн, и средств, предназначенных для подавления клеточного иммунитета, при котором гуморальный иммунный ответ получающего их пациента остается неизменным, в том числе различных антител (например, антилимфоцитарного глобулина (ALG), антитимоцитарного глобулина (ATG), моноклональных антител к T-клеткам (ОКТ3)), а также облучения. Азатиоприн в настоящее время доступен от Salix Pharmaceuticals, Inc. под торговым названием Azasan; меркаптопурин в настоящее время доступен от Gate Pharmaceuticals, Inc. под торговым названием Purinethol; преднизон и преднизолон в настоящее время доступны от Roxane Laboratories, Inc.; метилпреднизолон в настоящее время доступен от Pfizer; сиролимус (рапамидин) в настоящее время доступен от Wyeth-Ayerst под торговым названием Rapamune; такролимус в настоящее время доступен от Fujisawa под торговым названием Prograf; циклоспорин в настоящее

время доступен от Novartis под торговым названием Sandimmune и от Abbott под торговым названием Gengraf; ингибиторы IMPDH, такие как микофенолата мофетил и микофеноловая кислота, в настоящее время доступны от Roche под торговым названием Cellcept и от Novartis под торговым названием Myfortic; азатиоприн в настоящее время доступен от Glaxo Smith Kline под торговым названием Imuran; и антитела в настоящее время доступны от Ortho Biotech под торговым названием Orthoclone, от Novartis под торговым названием Simulect (базиликсимаб) и от Roche под торговым названием Zenarax (даклизумаб); и

агонистов рецепторов гуанилатциклазы С или средств, усиливающих секрецию в кишечнике, например, линаклотид, который продается под названием Linzess.

Данные различные средства можно применять в соответствии с их стандартными или обычными дозами, как указано в инструкции по применению препарата, прилагаемой к коммерчески доступным формам лекарственных средств (см. также инструкцию по применению препарата в The Physician's Desk Reference, издание 2006 г.), раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки.

В. Композиции, содержащие соединения пиразола

Раскрытые соединения пиразола можно применять по отдельности, в любой комбинации и в комбинации с по меньшей мере одним вторым терапевтическим средством или в дополнение к нему, и дополнительно соединения пиразола и по меньшей мере одно второе терапевтическое средство при его наличии можно применять в комбинации с любой подходящей добавкой, применимой для образования композиций для введения субъекту. Добавки могут быть включены в фармацевтические композиции для ряда целей, как, например, для разбавления композиции для доставки субъекту, для облегчения обработки состава, для придания преимущественных физических свойств составу, для облегчения дисперсии из устройства для доставки, для стабилизации состава (например, антиоксиданты или буферы), для придания приятного или привлекательного вкуса или консистенции составу или т. п. Типичные добавки включают в качестве примера и без ограничения: фармацевтически приемлемые наполнители; фармацевтически приемлемые носители и/или адъюванты, такие как моно-, ди- и полисахариды, сахароспирты и другие полиолы, такие как лактоза, глюкоза, рафиноза, мелицитоза, лактит, мальтит, трегалоза, сахароза, маннит, крахмал или их комбинации; поверхностно-активные вещества, такие как сорбиты, дифосфатидилхолин и лецитин; объемообразующие средства; буферы, такой как фосфатный и цитратный буферы;

антиадгезивы, такие как стеарат магния; связующие вещества, такие как сахараиды (в том числе дисахаридаы, такие как сахароза и лактоза), полисахаридаы (такие как крахмалы, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, простые эфиры целлюлозы (такие как гидроксипропилцеллюлоза)), желатин, синтетические полимеры (такие как поливинилпирролидон, полиалкиленгликоли); вещества для нанесения покрытия (такие как простые эфиры целлюлозы, в том числе гидроксипропилметилцеллюлоза, шеллак, кукурузный белок зеин и желатин); способствующие высвобождению добавки (такие как растворимые в кишечнике покрытия); разрыхлители (такие как кросповидон, сшитая натрий-карбоксиметилцеллюлоза и крахмалгликолят натрия); наполнители (такие как двухосновный фосфат кальция, растительные жиры и масла, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит, сорбит, карбонат кальция и стеарат магния); ароматизаторы и подсластители (такие как мята, вишня, анис, персик, абрикос или лакрица, малина и ваниль); смазывающие вещества (такие как минералы, примерами которых являются тальк или диоксид кремния, жиры, примерами которых являются растительный стеарин, стеарат магния или стеариновая кислота); консерванты (такие как антиоксиданты, примерами которых являются витамин А, витамин Е, витамин С, ретинилпальмитат и селен, аминокислоты, примерами которых являются цистеин и метионин, лимонная кислота и цитрат натрия, парабены, примерами которых являются метилпарабен и пропилпарабен); красители; добавки для прессования; эмульгирующие средства; средства для инкапсуляции; камеди; средства для грануляции; а также их комбинации.

IV. Способ применения

Настоящее изобретение предусматривает соединения пиразола и их комбинации и/или композиции, которые могут быть применимы для ослабления интенсивности проявлений, лечения и/или предупреждения ряда заболеваний и/или нарушений. Определенные раскрытые соединения, называемые в данном документе активными соединениями, обладают активностью ингибиторов IRAK и/или могут применяться для ослабления интенсивности проявлений, лечения и/или предупреждения заболевания и/или нарушения при введении в дозе, которая обеспечивает желаемую пользу у субъекта, но не обуславливает значительные нежелательные и/или пагубные побочные эффекты у субъекта. В некоторых вариантах осуществления заболевание и/или нарушение являются такими, при которых показан ингибитор IRAK. Настоящее изобретение также предусматривает решение проблемы введения и/или предоставления биологически эффективного количества такого активного соединения субъекту, такому как субъект,

нуждающийся в ингибиторе IRAK. Определенные варианты осуществления относятся к соединениям пиразола, которые применимы для предоставления и/или доставки биологически эффективного количества активного соединения субъекту. Такие соединения могут представлять собой пролекарство активного соединения, соль активного соединения или их комбинацию. Также раскрыты варианты осуществления состава, содержащего одно или несколько соединений пиразола, которые применимы для доставки активного соединения, пролекарства и/или соли активного соединения или их комбинации. Определенные варианты осуществления композиции относятся к высушенному распылением составу.

А. Заболевания/нарушения

Раскрытые соединения пиразола, а также их комбинации и/или композиции на их основе могут быть применимы для ослабления интенсивности проявлений, лечения и/или предупреждения ряда заболеваний и/или нарушений. В конкретных вариантах осуществления соединение пиразола, комбинации соединений пиразола и/или композиции на их основе могут быть применимы для лечения или предупреждения аутоиммунных заболеваний, воспалительных нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, нервных нарушений, нейродегенеративных нарушений, аллергических нарушений, астмы, панкреатита, полиорганной недостаточности, заболеваний почек, нарушения агрегации тромбоцитов, рака, трансплантационных реакций, нарушения подвижности сперматозоидов, дефицита эритроцитов, отторжения трансплантата, повреждений легких, респираторных заболеваний, ишемических состояний, синдрома высвобождения цитокинов (CRS) и бактериальных и вирусных инфекций.

В некоторых вариантах осуществления соединение пиразола, комбинации соединений пиразола и/или композиции на их основе могут быть применимы для лечения или предупреждения аллергических заболеваний, бокового амиотрофического склероза (ALS), системной красной волчанки, ревматоидного артрита, сахарного диабета I типа, воспалительного заболевания кишечника, билиарного цирроза, увеита, рассеянного склероза, болезни Крона, неспецифического язвенного колита, буллезного пемфигоида, саркоидоза, псориаза, аутоиммунного миозита, гранулематоза Вегенера, ихтиоза, офтальмопатии Грейвса или астмы.

Соединение пиразола, комбинации соединений пиразола и/или композиции на их основе также могут быть применимы для ослабления интенсивности проявлений, лечения или предупреждения нарушений иммунной регуляции, связанных с отторжением

трансплантата костного мозга или органа или реакцией "трансплантат против хозяина". Примеры воспалительных нарушений и нарушений иммунной регуляции, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, включают без ограничения реакции при трансплантации органов или тканей, реакции "трансплантат против хозяина", обусловленные трансплантацией, аутоиммунные синдромы, в том числе ревматоидный артрит, системную красную волчанку, тиреоидит Хашимото, рассеянный склероз, системный склероз, тяжелую миастению, диабет I типа, увеит, задний увеит, аллергический энцефаломиелит, гломерулонефрит, постинфекционные аутоиммунные заболевания, в том числе ревматическую лихорадку и постинфекционный гломерулонефрит, воспалительные и гиперпролиферативные заболевания кожи, псориаз, атопический дерматит, контактный дерматит, зудящий дерматит, себорейный дерматит, красный плоский лишай, пузырчатку, буллезный пемфигоид, буллезный эпидермолиз, крапивницу, формы ангионевротического отека, васкулит, эритему, кожную эозинофилию, красную волчанку, акне, гнездную алопецию, кератоконъюнктивит, весенний конъюнктивит, увеит, ассоциированный с болезнью Бехчета, кератит, герпетический кератит, коническую роговицу, эпителиальную дистрофию роговицы, бельмо роговицы, пузырчатку глаз, язву Мурена, склерит, офтальмопатию Грейвса, синдром Фогта-Коянаги-Харада, саркоидоз, формы аллергии на пыльцу, обратимое обструктивное заболевание дыхательных путей, бронхиальную астму, аллергическую астму, эндогенную астму, экзогенную астму, пылевую астму, хроническую или закоренелую астму, позднюю астму и гиперреактивность дыхательных путей, бронхит, формы язвы желудка, повреждение сосудов, вызванное ишемическими заболеваниями и тромбозом, ишемические поражения кишечника, воспалительные заболевания кишечника, некротизирующий энтероколит, поражения кишечника, ассоциированные с термическими ожогами, формы целиакии, проктит, эозинофильный гастроэнтерит, мастоцитоз, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, мигрень, ринит, экзему, интерстициальный нефрит, синдром Гудпасчера, гемолитико-уремический синдром, диабетическую нефропатию, множественный миозит, синдром Гийена-Барре, болезнь Меньера, полиневрит, множественный неврит, мононеврит, радикулопатию, гипертиреоз, базедову болезнь, истинную эритроцитарную аплазию, апластическую анемию, гипопластическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную гемолитическую анемию, агранулоцитоз, пернициозную анемию, мегалобластную анемию, анэритроплазию, остеопороз, саркоидоз, пневмофиброз, идиопатическую интерстициальную пневмонию, дерматомиозит, обыкновенную лейкодермию,

обыкновенный ихтиоз, аллергическую фоточувствительность, Т-клеточную лимфому кожи, хронический лимфоцитарный лейкоз, артериосклероз, атеросклероз, аортитный синдром, узелковый полиартериит, миокардоз, склеродермию, гранулематоз Вегенера, синдром Шегрена, адипоз, эозинофильный фасциит, поражения десен, периодонта, альвеолярного отростка, костного вещества зуба, гломерулонефрит, андрогенную алопецию или старческую алопецию путем предупреждения удаления волос вместе с волосными луковицами, или обеспечения зарождения новых волосных луковиц, и/или содействия образованию новых волосных луковиц и росту волос, мышечную дистрофию, пиодермию и синдром Сезари, болезнь Аддисона, ишемически-реперфузионное повреждение органов, возникающее при сохранении, трансплантации или ишемическом заболевании, эндотоксиновый шок, псевдомембранозный колит, лекарственный или лучевой колит, ишемическую острую почечную недостаточность, хроническую почечную недостаточность, интоксикация, вызванная присутствием высоких уровней кислорода в легких или лекарственными средствами, рак легкого, легочную эмфизему, катаракту, сидероз, пигментную дистрофию сетчатки, старческую дегенерацию желтого пятна, рубцевание стекловидного тела, щелочной ожог роговицы, многоформную эритему при дерматите, линейный IgA-зависимый буллезный дерматит и цементный дерматит, гингивит, периодонтит, сепсис, панкреатит, заболевания, вызванные загрязнением окружающей среды, старением, канцерогенезом, метастазированием карциномы и гипобаропатией, заболевание, вызванное высвобождением гистамина или лейкотриена C4, болезнь Бехчета, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит, реакции при частичной резекции печени, острый некроз печени, некроз, вызванный токсином, вирусным гепатитом, шоком или аноксией, вирусный гепатит В, гепатит, отличный от гепатита А/гепатита В, цирроз, алкогольную болезнь печени, в том числе алкогольный цирроз, неалкогольный стеатогепатит (NASH), печеночную недостаточность, фульминантную печеночную недостаточность, печеночную недостаточность с поздним началом, обострение хронической печеночной недостаточности, усиление химиотерапевтического эффекта, цитомегаловирусную инфекцию, HCMV-инфекцию, AIDS, рак, старческую деменцию, болезнь Паркинсона, травму или хроническую бактериальную инфекцию.

В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению применимы для лечения невралгии, в том числе нейропатической боли и боли, индуцированной воспалением.

В определенных вариантах осуществления соединения пиразола, комбинации соединений пиразола и/или композиции на их основе применимы для лечения и/или предупреждения ревматоидного артрита, псориазического артрита, остеоартрита, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, анкилозирующего спондилоартрита, остеопороза, системного склероза, рассеянного склероза, псориаза, в частности пустулезного псориаза, диабета I типа, диабета II типа, воспалительного заболевания кишечника (болезни Крона и неспецифического язвенного колита), синдрома гипериммуноглобулинемии D и периодической лихорадки, криопирин-ассоциированных периодических синдромов, синдрома Шницлера, системного ювенильного идиопатического артрита, болезни Стилла с началом в зрелом возрасте, подагры, внезапного обострения подагры, псевдоподагры, синдрома SAPHO, болезни Кастлемана, сепсиса, инсульта, атеросклероза, целиакии, DIRA (дефицита антагониста рецепторов IL-1), болезни Альцгеймера или болезни Паркинсона.

Проллиферативные заболевания, которые можно лечить с помощью соединения пиразола, комбинаций соединений пиразола и/или композиций на их основе, включают доброкачественные или злокачественные опухоли, солидную опухоль, карциному головного мозга, почки, печени, надпочечника, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухоли желудка, яичников, ободочной кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легкого, влагалища, шейки матки, яичка, мочеполового тракта, пищевода, гортани, кожи, кости или щитовидной железы, саркому, формы глиобластомы, формы нейробластомы, множественную миелому, рак желудочно-кишечного тракта, в частности карциному ободочной кишки или колоректальную аденому, опухоль шеи и головы, гиперпролиферацию эпидермиса, псориаз, гиперплазию предстательной железы, неоплазию, неоплазию эпителиальной природы, аденому, аденокарциному, кератоакантому, эпидермоидную карциному, крупноклеточную карциному, немелкоклеточную карциному легкого, формы лимфомы Ходжкина и формы неходжкинской лимфомы, карциному молочной железы, фолликулярную карциному, недифференцированную карциному, папиллярную карциному, семиному, меланому, нарушения, обусловленные IL-1, нарушение, обусловленное MyD88 (такое как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома типа ABC (DLBCL), макроглобулинемия Вальденстрема, лимфома Ходжкина, первичная Т-клеточная лимфома кожи или хронический лимфоцитарный лейкоз), тлеющую или вялотекущую множественную миелому или гематологические злокачественные новообразования (в том числе лейкоз, острый миелоидный лейкоз (AML), DLBCL, DLBCL типа ABC, хронический

лимфоцитарный лейкоз (CLL), хроническую лимфоцитарную лимфому, первичную эффузионную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта, острый лимфоцитарный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому, миелодиспластические синдромы (MDS), миелофиброз, истинную полицитемию, саркому Капоши, макроглобулинемию Вальденстрема (WM), лимфому из клеток маргинальной зоны селезенки, множественную миелому, плазмцитому или внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому). В частности, раскрытые в данном документе соединения применимы для лечения злокачественных новообразований, резистентных к действию лекарственных средств, таких как злокачественные новообразования, резистентные к действию ингибиторов JAK, злокачественные новообразования, резистентные к действию ибрутиниба, в том числе гематологические злокачественные новообразования, резистентные к действию ибрутиниба, такие как CLL, резистентная к действию ибрутиниба, и макроглобулинемия Вальденстрема, резистентная к действию ибрутиниба.

Примеры аллергических нарушений, которые можно лечить с помощью соединения пиразола, комбинаций соединений пиразола и/или композиций на их основе, включают без ограничения астму (например, атопическую астму, аллергическую астму, атопическую бронхиальную IgE-опосредованную астму, неатопическую астму, бронхиальную астму, неаллергическую астму, идиопатическую астму, истинную астму, эндогенную астму, вызванную патофизиологическими отклонениями, идиопатическую астму с неизвестной или неочевидной причиной, эмфизематозную форму астмы, астму, индуцируемую физической активностью, астму, индуцируемую эмоциональными расстройствами, экзогенную астму, вызванную факторами окружающей среды, астму, индуцируемую вдыханием холодного воздуха, профессиональную астму, инфекционную астму, вызванную бактериальной, грибковой, протозойной или вирусной инфекцией или ассоциированную с ней, астму на начальной стадии, синдром бронхиальной обструкции у детей, бронхиолит, кашлевой вариант астмы или астму, индуцируемую приемом лекарственного средства), аллергический бронхолегочный аспергиллез (ABPA), аллергический ринит, круглогодичный аллергический ринит, круглогодичный ринит, вазомоторный ринит, постназальное затекание, гнойный или негнойный синусит, острый или хронический синусит, а также этмоидит, фронтит, гайморит или сфеноидальный синусит.

В качестве другого примера ревматоидный артрит (RA), как правило, приводит к набуханию, боли, утрате подвижности и болезненности в суставах-мишенях по всему

телу. РА характеризуется хронически воспаленной синовиальной оболочкой, которая густо окружена лимфоцитами. Синовиальная мембрана, которая, как правило, имеет толщину в один слой клеток, становится насыщенной клетками и принимает форму, подобную лимфоидной ткани, включая в себя дендритные клетки, Т-, В- и НК-клетки, макрофаги и кластеры плазматических клеток. Этот процесс, а также множество иммунопатологических механизмов, в том числе образование комплексов антиген-иммуноглобулин, в конечном итоге приводят к нарушению целостности сустава, что приводит в результате к деформации, окончательному прекращению функционирования и/или разрушению кости в суставе или в непосредственной близости от него. Соединения пиразола, комбинации соединений пиразола и/или композиции на их основе можно применять для лечения, ослабления интенсивности проявлений или предупреждения любого одного, нескольких или всех из этих симптомов РА. Таким образом, в случае РА считается, что соединения обеспечивают терапевтически благоприятный эффект, когда достигается уменьшение или ослабление интенсивности проявлений любого из симптомов, обычно ассоциированных с РА, независимо от того, приводит ли лечение к сопутствующему лечению первопричинного заболевания РА и/или снижению количества циркулирующего ревматоидного фактора ("RF").

Американской коллегией ревматологов (ACR) были разработаны критерии для определения улучшения и клинической ремиссии при РА. Для одного из таких параметров, ACR20 (критерий ACR для клинического улучшения на 20%), требуется улучшение на 20% в отношении количества болезненных и припухших суставов, а также улучшение на 20% в отношении 3 из следующих 5 параметров: общая оценка по мнению пациента, общая оценка по мнению врача, оценка интенсивности боли по мнению пациента, степень потери трудоспособности и уровень белков острой фазы воспаления. Данные критерии были расширены до улучшения на 50% и 70% в ACR50 и ACR70 соответственно. Другие критерии включают критерии Паулуса и рентгенологическое прогрессирование (например, балл по шкале Шарпа).

В некоторых вариантах осуществления терапевтически благоприятный эффект у пациентов, страдающих РА, достигается, когда у пациента проявляется ACR20. В конкретных вариантах осуществления могут достигаться улучшения согласно критериям ACR, соответствующие ACR50 или даже ACR70.

В. Составы и введение

Фармацевтические композиции, содержащие активные соединения по настоящему изобретению (или их пролекарства), могут быть изготовлены с помощью процессов обычного смешивания, растворения, гранулирования, получения драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсуляции, захвата или лиофилизации. Композиции можно составлять традиционным способом с использованием одного или нескольких физиологически приемлемых наполнителей, разбавителей, носителей, адъювантов или вспомогательных веществ с получением препаратов, которые можно применять в фармацевтике.

Активное соединение или его пролекарство можно составлять в фармацевтических композициях как таковые или в форме гидрата, сольвата, N-оксида, сокристалла или фармацевтически приемлемой соли. Как правило, такие соли более растворимы в водных растворах, чем их соответствующие свободные кислоты и основания, однако также могут быть образованы соли, обладающие более низкой растворимостью, чем соответствующие свободные кислоты и основания.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут иметь форму, подходящую для практически любого способа введения, в том числе, например, местного, глазного, перорального, трансбуккального, системного, назального, инъекционного, такого как i. v. или i. p., трансдермального, ректального, вагинального и т. д., или форму, подходящую для введения путем ингаляции или инсуффляции.

Как хорошо известно в данной области техники для местного введения, активное(активные) соединение(соединения), гидрат, сольват, N-оксид, сокристалл или фармацевтически приемлемую соль и/или пролекарство(пролекарства) можно составлять в виде растворов, гелей, мазей, кремов, суспензий и т. д.

Составы для системного введения включают составы, разработанные для введения посредством инъекции, например, подкожной, внутривенной, внутримышечной, интратекальной или внутрибрюшинной инъекции, а также составы, разработанные для трансдермального, чресслизистого, перорального или легочного введения.

Применимые инъекционные препараты включают стерильные суспензии, растворы или эмульсии активного(активных) соединения(соединений) в водных или масляных средах-носителях. Композиции могут также содержать средства для составления, такие как суспендирующее, стабилизирующее и/или диспергирующее средство. Составы для инъекции могут быть представлены в единичной лекарственной форме, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, и могут содержать добавленные консерванты.

В качестве альтернативы инъекционный состав может быть представлен в форме порошка, который нужно растворить с помощью подходящей среды-носителя, в том числе без ограничения стерильной апиrogenной воды, буфера, раствора декстрозы и т. д., перед применением. Для этой цели соединение(соединения) пиразола можно высушить с помощью любой методики, известной из уровня техники, такой как лиофилизация, и растворить перед применением.

Для чресслизистого введения в составе применяют способствующие проникновению вещества, которые способны преодолевать данный барьер. Такие способствующие проникновению вещества известны из уровня техники.

Для перорального введения фармацевтические композиции могут иметь форму, например, пастилок, таблеток или капсул, получаемых традиционными способами с использованием фармацевтически приемлемых наполнителей, таких как: связующие вещества (например, прежелатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлители (например, картофельный крахмал или крахмалгликолят натрия) и/или смачивающие средства (например, лаурилсульфат натрия). На таблетки можно наносить покрытие посредством способов, хорошо известных из уровня техники, например, с использованием сахаров, пленок или растворимых в кишечнике покрытий.

Жидкие препараты для перорального введения могут иметь форму, например, крепких настоев, растворов, сиропов или суспензий, или же они могут быть представлены в виде сухого продукта, который нужно растворить с помощью воды или другой подходящей среды-носителя перед применением. Такие жидкие препараты можно получать с помощью традиционных способов с использованием фармацевтически приемлемых добавок, таких как: суспендирующие средства (например, сорбитовый сироп, производные целлюлозы или гидрогенизированные пищевые жиры); эмульгирующие средства (например, лецитин или аравийская камедь); неводные среды-носители (например, миндальное масло, сложные эфиры жиров, этиловый спирт, Cremophore™ или фракционированные растительные масла) и консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота). При необходимости препараты также могут содержать буферные соли, консерванты, ароматизаторы, красители и подсластители.

Хорошо известно, что препараты для перорального введения можно составлять соответствующим образом с обеспечением контролируемого высвобождения активного соединения или пролекарства.

Для трансбуккального введения композиции могут иметь форму таблеток или пастилок для рассасывания, составленных традиционным способом.

Для ректального и вагинального путей введения соединение(соединения) пиразола можно составлять в виде растворов (для удерживающих клизм), суппозиторий или мазей, содержащих традиционные суппозиторные основы, такие как масло какао или другие глицериды.

Для назального введения или введения путем ингаляции или инсуффляции активное(активные) соединение(соединения), гидрат, сольват, N-оксид, сокристалл, фармацевтически приемлемая соль и/или пролекарство(пролекарства) в целях удобства могут доставляться в форме спрея-аэрозоля из упаковок под давлением или небулайзера с использованием подходящего газа-вытеснителя, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортetraфторэтана, фторуглеродов, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае с аэрозолем под давлением единицу дозирования можно задать посредством обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. Капсулы и картриджи для применения в ингаляторе или инсуффляторе (например, капсулы и картриджи, содержащие желатин) могут быть составлены так, чтобы они содержали порошкообразную смесь соединения и подходящей порошкообразной основы, такой как лактоза или крахмал.

Конкретный пример состава в виде водной суспензии, подходящего для назального введения с использованием коммерчески доступных устройств для назальных спреев, содержит следующие ингредиенты: активное соединение или пролекарство (0,5-20 мг/мл); хлорид бензалкония (0,1-0,2 мг/мл); полисорбат 80 (TWEEN[®] 80; 0,5-5 мг/мл); натрий-карбоксиметилцеллюлозу или микрокристаллическую целлюлозу (1-15 мг/мл); фенилэтанол (1-4 мг/мл) и декстрозу (20-50 мг/мл). pH готовой суспензии можно доводить до значения в диапазоне от приблизительно pH 5 до pH 7, при этом типичной величиной pH является pH, составляющий приблизительно 5,5.

Другой конкретный пример водной суспензии, подходящей для введения соединений посредством ингаляции, содержит 20 мг/мл соединения или пролекарства, 1% (об./об.) полисорбата 80 (TWEEN[®] 80), 50 мМ цитрата и/или 0,9% хлорида натрия.

Для глазного введения активное(активные) соединение(соединения) или пролекарство(пролекарства) можно составлять в виде раствора, эмульсии, суспензии и

т. д., подходящих для введения в глаз. Из уровня техники известен ряд сред-носителей, подходящих для введения соединений в глаз. Конкретные неограничивающие примеры описаны в патентах США №№ 6261547; 6197934; 6056950; 5800807; 5776445; 5698219; 5521222; 5403841; 5077033; 4882150 и 4738851, которые включены в данный документ посредством ссылки.

Для пролонгированной доставки соединение(соединения) пиразола можно составлять в виде депо-препаратов для введения посредством имплантации или внутримышечной инъекции. Соединение пиразола можно составлять с использованием подходящих полимерных или гидрофобных материалов (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменных смол, или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли. В качестве альтернативы можно применять системы для трансдермальной доставки, изготовленные в виде адгезивного диска или пластыря, которые медленно высвобождают активное(активные) соединение(соединения), для впитывания через кожу. Для этой цели можно применять средства, повышающие проникновение, для облегчения проникновения активного(активных) соединения(соединений) через кожу. Подходящие трансдермальные пластыри описаны, например, в патентах США №№ 5407713; 5352456; 5332213; 5336168; 5290561; 5254346; 5164189; 5163899; 5088977; 5087240; 5008110 и 4921475, которые включены в данный документ посредством ссылки.

В качестве альтернативы можно использовать другие фармацевтические системы доставки. Хорошо известными примерами сред-носителей для доставки являются липосомы и эмульсии, которые можно применять для доставки соединения(соединений) пиразола. Также можно использовать определенные органические растворители, такие как диметилсульфоксид (DMSO), хотя обычно ценой большей токсичности.

Фармацевтические композиции, при необходимости, могут присутствовать в упаковке или дозирующем устройстве, которые могут содержать одну или несколько единичных лекарственных форм, содержащих активное(активные) соединение(соединения). Упаковка может содержать, например, металлическую фольгу или полимерную пленку, как, например, в блистерной упаковке. К упаковке или дозирующему устройству могут прилагаться инструкции по введению.

I. Высушенный распылением состав

В данном документе раскрыты варианты осуществления высушенного распылением состава, содержащего одно или несколько соединений формулы I.

Высушенный распылением состав может представлять собой дисперсию, такую как высушенная распылением дисперсия соединения(соединений) формулы I в носителе или матрице, такой как полимерная матрица. Как правило, высушенный распылением состав содержит однофазную аморфную дисперсию раскрытого(раскрытых) соединения(соединений) в носителе, таком как полимерная матрица.

Варианты осуществления высушенного распылением состава содержат эффективное количество одного или нескольких соединений формулы I и количество носителя, достаточное для образования высушенного распылением состава, состоят главным образом из них или состоят из них. Среднему специалисту в данной области будет понятно, что эффективное количество соединения(соединений) может варьироваться, но, как правило, эффективное количество составляет от 0,1% до 50% (вес/вес по отношению к носителю) или больше, как, например, от 1% до 50%, от 5% до 40%, от 10% до 35%, от 15% до 30% или от 15% до 25%. В конкретных вариантах осуществления высушенный распылением состав содержит 20% вес/вес раскрытого(раскрытых) соединения(соединений) и 80% вес/вес носителя, такого как полимерная матрица, состоит по сути из них или состоит из них.

В некоторых вариантах осуществления носитель представляет собой полимер, такой как полимер, который является подходящим для получения высушенного распылением состава с раскрытым(раскрытыми) соединением(соединениями). Подходящие полимеры включают без ограничения производные целлюлозы, такие как ацетосукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (ацетосукцинат гипромеллозы; HPMCAS), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (фталат гипромеллозы; HPMCP) или гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC); виниловые полимеры, такие как поливинилпирролидон (PVP) или сополимер винилпирролидона и винацетата (PVPVA); лактидные полимеры, такие как полилактид (PLA) или сополимер лактида и гликолида (PLGA); сахара, такие как сахароза или трегалоза; или любую их комбинацию. В определенных вариантах осуществления носитель представляет собой HPMCAS. Полимер, такой как HPMCAS, может относиться к любому классу, подходящему для образования высушенного распылением состава, такому как класс L, класс M или класс H. В конкретных вариантах осуществления применяют класс M. В дополнение, HPMCAS может относиться к высшему классу (F) или гранулированному классу (G), и в определенных вариантах осуществления применяют высший класс. И в определенных рабочих вариантах осуществления носитель представляет собой HPMCAS-MF.

В некоторых вариантах осуществления высушенный распылением состав имеет подходящую температуру стеклования. Подходящая температура стеклования может составлять от 100°C или меньше до 120°C или больше, как, например, от 105°C до 110°C или 107°C-110°C. В определенных рабочих вариантах осуществления температура стеклования составляет от 108°C до 109°C.

В некоторых вариантах осуществления состав может содержать дополнительные компоненты. Дополнительные компоненты можно включать в фармацевтические композиции для ряда целей, как, например, для разбавления композиции для доставки субъекту, для облегчения обработки состава, для придания преимущественных физических свойств составу, для облегчения диспергирования из устройства для доставки, для стабилизации состава (например, антиоксиданты или буферы), для придания приятного или привлекательного вкуса или консистенции составу или т. п. Типичные дополнительные компоненты включают в качестве примера и без ограничения: фармацевтически приемлемые наполнители; фармацевтически приемлемые носители и/или адъюванты, такие как моно-, ди- и полисахариды, сахароспирты и другие полиолы, такие как лактоза, глюкоза, рафиноза, мелицитоза, лактит, мальтит, трегалоза, сахароза, маннит, крахмал или их комбинации; поверхностно-активные вещества, такие как сорбиты, дифосфатидилхолин и лецитин; объемообразующие средства; буферы, такой как фосфатный и цитратный буферы; антиадгезивы, такие как стеарат магния; связующие вещества, такие как сахариды (в том числе дисахариды, такие как сахароза и лактоза), полисахариды (такие как крахмалы, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, простые эфиры целлюлозы (такие как гидроксипропилцеллюлоза)), желатин, синтетические полимеры (такие как поливинилпирролидон, полиалкиленгликоли); вещества для нанесения покрытия (такие как простые эфиры целлюлозы, в том числе гидроксипропилметилцеллюлоза, шеллак, кукурузный белок зеин и желатин); способствующие высвобождению добавки (такие как растворимые в кишечнике покрытия); разрыхлители (такие как кросповидон, сшитая натрий-карбоксиметилцеллюлоза и крахмалгликолят натрия); заполнители (такие как двухосновный фосфат кальция, растительные жиры и масла, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит, сорбит, карбонат кальция и стеарат магния); ароматизаторы и подсластители (такие как мята, вишня, анис, персик, абрикос или лакрица, малина и ваниль); смазывающие вещества (такие как минералы, примерами которых являются тальк или диоксид кремния, жиры, примерами которых являются растительный стеарин, стеарат магния или стеариновая кислота); консерванты (такие как антиоксиданты, примерами

которых являются витамин А, витамин Е, витамин С, ретинилпальмитат и селен, аминокислоты, примерами которых являются цистеин и метионин, лимонная кислота и цитрат натрия, парабены, примерами которых являются метилпарабен и пропилпарабен); красители; добавки для прессования; эмульгирующие средства; средства для инкапсуляции; камеди; средства для грануляции; а также их комбинации.

II. Способ получения высушенного распылением состава

В данном документе также раскрыты варианты осуществления способа получения высушенного распылением состава. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений формулы I и полимер растворяют в подходящем растворителе или смеси растворителей и затем высушивают распылением. Подходящий(подходящие) растворитель(растворители) включает(включают) любой растворитель или смесь растворителей, которые растворяют раскрытое(раскрытые) соединение(соединения) и носитель и являются подходящими для процесса высушивания распылением.

Иллюстративные растворители включают без ограничения спирт, такой как метанол, этанол, изопропанол, н-пропанол и т. п.; хлорированные растворители, такие как дихлорметан, хлороформ. В некоторых вариантах осуществления раскрытое(раскрытые) соединение(соединения) растворяют в растворителе или смеси растворителей, и к смеси добавляют полимер. Однако, в других вариантах осуществления сначала растворяют полимер, а затем добавляют соединение(соединения), или соединение(соединения) и полимер смешивают по сути одновременно с растворителем или смесью растворителей. Независимо от порядка добавления смесь, как правило, смешивают до того, как растворяют раскрытое(раскрытые) соединение(соединения) и полимер, и/или смесь характеризуется однородным внешним видом. В некоторых вариантах осуществления полученную смесь хранят при пониженной температуре, такой как ниже 25°C или от менее 25°C до 0°C, от 15°C до 0°C, от 10°C до 0°C или от 7°C до 3°C, как правило, при приблизительно 5°C. Раствор также можно помещать в защищенное от света место, т. е. хранить в темной среде.

Затем раствор высушивают распылением с применением аппарата для распылительной сушки. Подходящие аппараты для распылительной сушки известны средним специалистам в данной области. В некоторых вариантах осуществления параметры аппарата для распылительной сушки, такие как температура питания, температура на входе, целевая температура на выходе и аспирация, устанавливают на значения, подходящие для раскрытого(раскрытых) соединения(соединений) и полимера,

как это понятно среднему специалисту в данной области. В некоторых вариантах осуществления температура питания составляет от 15°C до менее 35°C или больше, как, например, от 20°C до 25°C. Температура на входе может составлять от 40°C или меньше до 60°C или больше, как, например, от 45°C до 55°C. Целевая температура на выходе может составлять от 30°C или меньше до 45°C или больше, как, например, от 32°C до 42°C или от 34°C до 40°C. И/или аспирация может составлять от 50% или больше до 100%, как, например, от 70% до 100% или от 80% до 100%.

Полученное высушенное распылением твердое вещество можно дополнительно высушивать при температуре, подходящей для удаления по меньшей мере некоторой части и, возможно, по сути всего любого оставшегося растворителя без существенного разрушения раскрытого(раскрытых) соединения(соединений) и/или носителя. В некоторых вариантах осуществления твердое вещество высушивают при температуре от 25°C до 100°C или более, как, например, от 30°C до 75°C или от 35°C до 50°C. Дисперсию можно высушивать до тех пор, пока по сути весь оставшийся растворитель не будет удален, и/или до тех пор, пока не будет достигнуто отсутствие дальнейшей потери массы. Высушивание может продолжаться в течение от 1 часа до 48 часов или больше, как, например, от 6 часов до 36 часов, от 12 часов до 32 часов или от 18 часов до 24 часов. Полученный твердый состав можно хранить при пониженной температуре, как, например, ниже 25°C, или от менее 25°C до 0°C, от 15°C до 0°C, от 10°C до 0°C или от 7°C до 3°C, как правило, при приблизительно 5°C. Раствор также можно помещать в защищенное от света место, т. е. хранить в темной среде, и/или хранить в сухих условиях, как, например, в присутствии высушивающего средства и/или в сухой атмосфере.

С. Дозы

Соединение пиразола или комбинации соединений пиразола будут, как правило, применять в количестве, эффективном для достижения желаемого результата, например, в количестве, эффективном для лечения и/или предупреждения конкретного заболевания или нарушения. Соединение(соединения) пиразола или композиции на их основе можно вводить в качестве терапии для достижения терапевтически благоприятного эффекта или в качестве профилактики для достижения профилактически благоприятного эффекта. Терапевтически благоприятный эффект означает устранение или ослабление интенсивности проявлений первопричинного нарушения, лечение которого осуществляется, и/или устранение или ослабление интенсивности проявлений одного или нескольких симптомов, ассоциированных с первопричинным нарушением, так что

пациент сообщает об улучшении самочувствия или состояния, несмотря на то, что пациент может по-прежнему быть пораженным первопричинным нарушением. Например, введение соединения пациенту, страдающему аллергией, обеспечивает терапевтически благоприятный эффект не только тогда, когда устраняется первопричинная аллергическая реакция или ослабляется интенсивность ее проявлений, но также и тогда, когда пациент сообщает об уменьшении степени тяжести или продолжительности симптомов, ассоциированных с аллергией, после воздействия аллергена. В качестве другого примера терапевтически благоприятный эффект в случае астмы включает улучшение дыхания после наступления приступа астмы или снижение частоты или степени тяжести астматических эпизодов. Терапевтически благоприятный эффект также включает прекращение или замедление прогрессирования заболевания, независимо от того, достигнуто улучшение или нет.

Как известно средним специалистам в данной области, предпочтительная доза соединений пиразола будет также зависеть от различных факторов, в том числе возраста, массы тела, общего состояния здоровья и степени тяжести состояния пациента или субъекта, получающего лечение. Также может потребоваться индивидуальный подбор дозы с учетом пола индивидуума и/или жизненной емкости легких индивидуума при введении путем ингаляции. Также может быть произведен индивидуальный подбор дозы у индивидуумов, страдающих более чем одним состоянием, или таких индивидуумов, у которых имеются дополнительные состояния, которые влияют на жизненную емкость легких и способность нормально дышать, например, эмфизема, бронхит, пневмония и респираторные инфекции. Доза и частота введения раскрытого(раскрытых) соединения(соединений) пиразола или композиций на их основе также будет зависеть от того, составлено(составлены) ли соединение(соединения) пиразола для лечения острых эпизодов состояния или для профилактического лечения нарушения. Средний специалист в данной области будет способен определить оптимальную дозу для конкретного индивидуума.

Для профилактического введения соединения пиразола, комбинации соединений пиразола или композиции на их основе можно вводить пациенту или субъекту, имеющему риск развития одного из описанных ранее состояний. Например, если неизвестно, имеет ли пациент или субъект аллергию на конкретное лекарственное средство, соединение пиразола, комбинации соединений пиразола или композиции на их основе можно вводить перед введением лекарственного средства для избежания или ослабления интенсивности проявлений аллергической реакции на лекарственное средство. В качестве альтернативы

профилактическое введение можно применять для избежания или ослабления интенсивности начала проявления симптомов у пациента, у которого диагностировано первопричинное нарушение. Например, соединение(соединения) пиразола или композицию на их основе можно вводить лицу, страдающему аллергией, перед предполагаемым воздействием аллергена. Соединение пиразола, комбинации соединений пиразола или композиции на их основе также можно вводить в качестве профилактики здоровым индивидуумам, которые неоднократно подвергаются воздействию средств, приводящих, как известно, к одной из вышеописанных болезней, для предупреждения появления нарушения. Например, соединение пиразола, комбинации соединений пиразола или композиции на их основе можно вводить здоровому индивидууму, который неоднократно подвергается воздействию аллергена, индуцирующего, как известно, разные формы аллергии, такого как латекс, стремясь предупредить у индивидуума развитие аллергии. В качестве альтернативы соединение пиразола, комбинации соединений пиразола или композиции на их основе можно вводить пациенту, страдающему астмой, перед участием в деятельности, которая вызывает приступы астмы, чтобы уменьшить степень тяжести астматического эпизода или вообще его избежать.

Эффективные дозы можно изначально оценить из анализов *in vitro*. Например, начальную дозу для применения субъектами можно составлять для достижения концентрации активного соединения в циркулирующей крови или сыворотке крови, которая соответствует IC_{50} или EC_{50} конкретного соединения, измеренным в анализе *in vitro*, или превышает их. Дозы могут быть рассчитаны для достижения таких концентраций в циркулирующей крови или сыворотке крови с учетом биодоступности конкретного соединения. Fingl & Woodbury, "General Principles", в: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pages 1-46, Pergamon Press, и цитируемые в нем литературные источники предоставляют дополнительное руководство в отношении эффективных доз.

В некоторых вариантах осуществления раскрытые соединения характеризуются EC_{50} , составляющей от более 0 до 20 мкМ, как, например, от более 0 до 10 мкМ, от более 0 до 5 мкМ, от более 0 до 1 мкМ, от более 0 до 0,5 мкМ или от более 0 до 0,1 мкМ.

Начальные дозы также можно оценить по данным *in vivo*, как, например, в животных моделях. Животные модели, применимые для тестирования эффективности соединений для лечения или предупреждения различных заболеваний, описанных выше, хорошо известны из уровня техники. Подходящие животные модели гиперчувствительности или аллергических реакций описаны в Foster, (1995) Allergy

50(21Suppl):6-9, discussion 34-38, и Tumas *et al.*, (2001), *J. Allergy Clin. Immunol.* 107(6):1025-1033. Подходящие животные модели аллергического ринита описаны в Szelenyi *et al.*, (2000), *Arzneimittelforschung* 50(11):1037-42; Kawaguchi *et al.*, (1994), *Clin. Exp. Allergy* 24(3):238-244, и Sugimoto *et al.*, (2000), *Immunopharmacology* 48(1):1-7. Средние специалисты в данной области смогут применить данную информацию для определения доз, подходящих для введения человеку.

Величины доз раскрытых соединений пиразола, как правило, будут находиться в диапазоне от более 0 мг/кг/день, как, например, 0,0001 мг/кг/день, или 0,001 мг/кг/день, или 0,01 мг/кг/день, до по меньшей мере 100 мг/кг/день. В более типичном случае доза (или эффективное количество) может находиться в диапазоне от 0,0025 мг/кг до 1 мг/кг при введении по меньшей мере один раз в день, как, например, от 0,01 мг/кг до 0,5 мг/кг или от 0,05 мг/кг до 0,15 мг/кг. Общая суточная доза, как правило, находится в диапазоне от 0,1 мг/кг до 5 мг/кг или до 20 мг/кг в день, как, например, от 0,5 мг/кг до 10 мг/кг в день или от 0,7 мг/кг в день до 2,5 мг/кг/день. Величины доз могут быть выше или ниже в зависимости от, среди прочих факторов, активности соединения пиразола, его биодоступности, способа введения и различных факторов, обсуждаемых выше.

Величину дозы и интервал между введением доз можно корректировать для отдельных индивидуумов, чтобы обеспечить такие уровни соединения пиразола в плазме крови, которые являются достаточными для поддержания терапевтического или профилактического эффекта. Например, соединения можно вводить один раз в день, несколько раз в день, один раз в неделю, несколько раз в неделю (например, через день), один раз в месяц, несколько раз в месяц или один раз в год, в зависимости, помимо прочего, от способа введения, конкретного показания к проведению лечения и решения лечащего врача. Средние специалисты в данной области будут способны оптимизировать эффективные дозы для местного применения без излишних экспериментов.

Композиции, содержащие одно или несколько из раскрытых соединений пиразола, как правило, содержат от более 0 до 99% соединения или соединений пиразола и/или другого терапевтического средства в процентном отношении от общего веса. Более типично, композиции, содержащие одно или несколько раскрытых соединений пиразола, содержат соединение пиразола и другое терапевтическое средство в количестве от 1 до 20 процентов от общего веса и фармацевтически приемлемую добавку в количестве от 80 до 99 весовых процентов.

Предпочтительно, соединение пиразола, комбинации соединений пиразола и/или композиции на их основе будут обеспечивать терапевтически или профилактически

благоприятный эффект, не вызывая при этом существенной токсичности. Токсичность соединения пиразола можно определить с помощью стандартных фармацевтических процедур. Соотношение доз, обеспечивающих токсический и терапевтический (или профилактический) эффект, представляет собой терапевтический индекс. Соединения пиразола, которые демонстрируют высокие терапевтические индексы, являются предпочтительными.

IV. Рабочие примеры

Пример 1

Соединение I-1 (8 г, 20% вес/вес) медленно добавляли к смеси метилхлорида (360 г) и метанола (40 г) при перемешивании, и перемешивание продолжали до растворения соединения I-1. Затем НРМСАС-MF (32 г) медленно добавляли к смеси при перемешивании, и полученную смесь перемешивали до растворения НРМСАС-MF, и раствор был визуально однородным. Раствор хранили при 5°C в защищенном от света месте.

Аппарат для распылительной сушки (Buchi B290) настраивали на температуру питания 25°C, температуру на входе 50°C и целевую температуру на выходе 38°C. Во время распылительной сушки температура на выходе варьировалась от 34 до 40°C, температура на входе варьировалась от 45 до 51°C, и аспирация варьировалась от 80 до 100%. Выход составлял 32 г, 90%.

Полученную твердую дисперсию собирали и дополнительно высушивали в печи при 40°C в течение 24 часов. Полученный порошок хранили при 5°C в присутствии высушивающего средства. Выход после вторичного высушивания составлял 27 г, 67,5%. В таблице 1 приведены данные о стабильности для твердой дисперсии.

Таблица 1. Данные о стабильности

Температура хранения	Конфигурация хранения	Время хранения	T _g (°C)	LOD, при 150°C (% вес/вес)	Влагопоглощение при 80% RH (% вес/вес)	Кристалличность в соответствии с XRPD
25°C	Герметично закрытая	T = 0	108,3	1,1	5,8	Аморфная

		T = 1 мин	108, 3	1,0	5,8	Аморфная
		T = 3 мин	108, 7	1,1	5,8	Аморфная
40°C	Герметично закрытая	T = 0	108, 3	1,1	5,8	Аморфная
		T = 1 мин	-	2,0	-	Аморфная
		T = 3 мин	107, 5	1,2	-	Аморфная
	Открытая	T = 0	108, 3	1,1	5,8	Аморфная
		T = 1 мин	108, 4	2,7	4,9	Аморфная
		T = 3 мин	108, 0	1,3	-	Аморфная

На фиг. 1-10 приведены данные о структуре и стабильности в отношении высушенного распылением состава (фиг. 1-5) и кристаллического образца соединения I-1 (фиг. 6-10). На фиг. 1 и 6 приведены графики изотермы DVS для высушенного распылением состава и кристаллического соединения соответственно. На фиг. 1 и 6 четко показано, что кристаллическое соединение характеризуется значительно меньшим изменением массы при воздействии более высокой относительной влажности, чем дисперсия. На фиг. 2 и 3 продемонстрировано, что дисперсия не имеет по сути кристаллической структуры, тогда как на фиг. 7 и 8 четко показано, что соединение I-1 имеет кристаллическую структуру.

Пример 2

В 3-стороннем перекрестном исследовании двум группам самцов макака-крабоеда ($n = 3/\text{группа}$) вводили тестируемый препарат, как указано в таблице 2. Период отмывки между дозами составлял 3 – 4 дня. Капсулы тестируемого препарата получали таким образом, что каждая капсула содержала эквивалент 25 мг соединения I-1 в форме

свободного основания. Органический исходный раствор соединения I-1 получали в концентрации 5 мг/мл с применением TPGS-PEG400/PG и разбавляли яблочным соком за 1 час до введения дозы (PO) из расчета 1 часть исходного раствора на 3 части яблочного сока.

Таблица 2. План исследования

Группа	Фаза	Тестируемый препарат	Тестируемый препарат, описание	Доза, мг соединения I-1	Скорректированная доза, мг соединения I-1/кг, среднее/ (диапазон)
1	I	Капсула	Фосфат, сокристалл	25	5,99
	II	Капсула	Гентизат, сокристалл	25	5,96
	III	Капсула	Высушенная распылением дисперсия (SDD)	25	5,90
2	I	Капсула	Сукцинат, сокристалл	25	5
	II	Капсула	Тартрат, сокристалл	25	5,06
	III	Жидкое вещество	Органический исходный раствор в яблочном соке	-	5

На фиг. 11-14 представлены графические представления концентраций в плазме крови, полученных в результате введения составов на основе сокристаллов соединения I-1 обезьянам. И в таблице 3 представлены фармакокинетические (PK) данные для составов на основе сокристаллов, в том числе средняя площадь под кривой (AUC) и процентная биодоступность.

Таблица 3. AUC и процентная биодоступность (% F)

Тестируемый препарат	Средняя AUC _{0-24 ч.} ± SD (из расчета 5 мг/кг)	% F
Фосфат, сокристалл	921 ± 446	7,9
Сукцинат, сокристалл	1470 ± 1000	12,7
Гентизат, сокристалл	1140 ± 811	9,8
Тартрат, сокристалл	2860 ± 1120	24,7

На фиг. 19 представлены данные РК для одного варианта осуществления раскрытого высушенного распылением состава и состава на основе органического раствора в соке. На фиг. 19 продемонстрировано, что введение высушенного распылением состава приводило к 88% биодоступности соединения I-1.

Пример 3

Крысам вводили либо соединение I-1, либо потенциальную форму пролекарства соединения I-1. Данные о средней площади под кривой (AUC) и процентной биодоступности (% F) в отношении соединения I-1, полученные в результате введения пролекарства, определяли с помощью стандартных методик, известных среднему специалисту в данной области (таблица 4).

Таблица 4. AUC и процентная биодоступность (% F) соединения I-1 после введения потенциальных пролекарств I-1

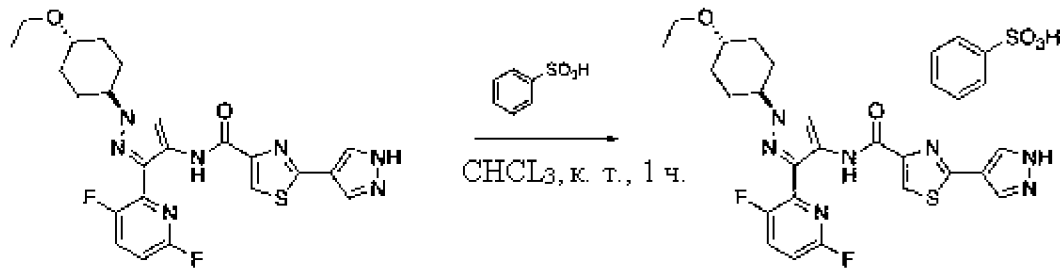
Код соединения	Тип пролекарства	Форма	Доза эквивалента I-1	AUC _{last} для крысы	% F
I-1	исходное		iv, 1 мг/кг	1051	
I-18	альфа-метил, метиленфосфат			1050	30
I-20	альфа-метил, метиленфосфат	Динатриевая соль I-18	3,73 мг/кг	3790	> 100
I-45				319	10
I-46	Фосфат,			4510	> 100
I-62	Фосфат,			694	25

I-21	Соль HCl I-35, частично кристаллическая		3,68 мг/кг	1850	56,6
I-61	Пегилированный сложный эфир			2530	103
I-32	N- ацетилметилпипераз ин	Свободное основание, кристаллическ ое	3,44 мг/кг	2310	75

Пример 4

Образование соли *N*-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксциклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида и бензолсульфоновой кислоты

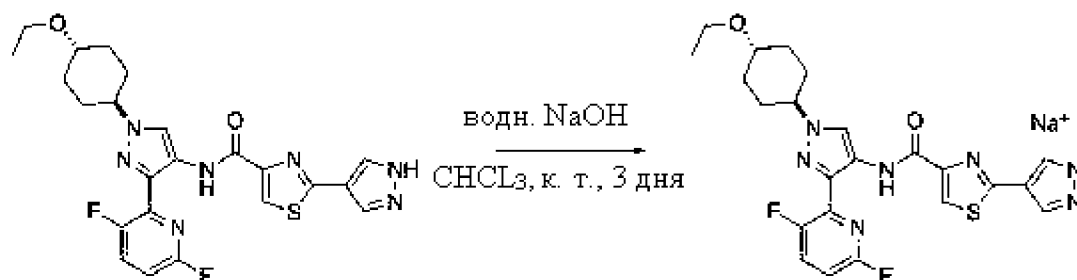
(I-65)



N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксциклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида (0,050 г, 0,100 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в хлороформе (1,0 экв.) с получением прозрачного бесцветного раствора. Добавляли бензолсульфоновую кислоту (0,019 г, 0,120 ммоль, 1,2 экв.), и в течение следующих 15 минут образовывался осадок. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и выделяли осадок посредством фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (0,038 г) в виде белого твердого вещества; ¹H-ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 8,53 (1H, s, H-5 тиазола или H-5 пиразола), 8,30 (1H, s, 1H от H-5 тиазола или H-5 пиразола, H-3, H-5 пиразола), 8,29 (1H, s, 1H от H-5 тиазола или H-5 пиразола, H-3, H-5 пиразола), 8,28 (1H, s, 1H от H-5 тиазола или H-5 пиразола, H-3, H-5 пиразола), 8,08 (1H, dt, J 9,0, 6,5 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 7,59-7,56 (2H, m, 2H от C₆H₅SO₃H), 7,32-7,27 (4H, m, H-4 или H-5 пиридина, 3H от C₆H₅SO₃H), 4,33 (1H, tt, J 11,5, 3,5 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 3,47 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,34 (1H, tt, J 10,5, 3,5 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 2,08 (4H, m, 4H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,85 (2H, m, H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,35 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,10 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃); ¹⁹F-ЯМР (380 МГц, D₆-DMSO) δ -73,0 (dd, 24,5, 2,5 Гц), -124,2 (ddd, J 26,0, 9,5, 1,5 Гц); масса/заряд: 500 [M+H]⁺.

Пример 5

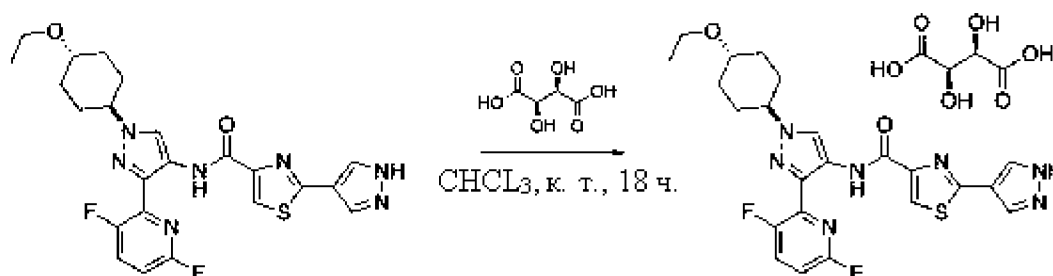
Образование натриевой соли *N*-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида (I-67)



N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида (0,062 г, 0,124 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в хлороформе (2,0 мл) с получением прозрачного раствора. Добавляли гидроксид натрия (0,05 мл 3М водного раствора, 0,149 ммоль, 1,2 экв.), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 дней. Осадок не образовывался. Реакционную смесь концентрировали и дополнительно концентрировали из ацетонитрила (5 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества; ¹H-ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 8,53 (1H, s, H-5 тиазола или H-5 пиразола), 8,13 (3H, br s, H-5 тиазола или H-5 пиразола, H-3, H-5 пиразола), 8,08 (1H, dt, J 9,5, 6,5 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 7,28 (1H, ddd, J 9,0, 3,0, 2,5 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 4,33 (1H, tt, J 11,5, 3,0 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 3,47 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,35 (1H, tt, J 11,0, 3,5 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 2,08 (4H, m, 4H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,85 (2H, m, H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,35 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,10 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃); масса/заряд: 500 [M+H]⁺.

Пример 6

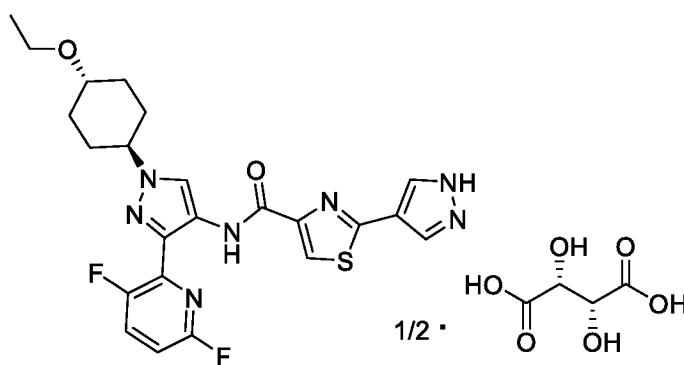
Образование сокристалла *N*-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида и винной кислоты (I-66)



L-винную кислоту (0,017 г, 0,110 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору *N*-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксциклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид (0,050 г, 0,100 ммоль, 1,0 экв.) в хлороформе (1,0 экв.). Медленно осаждалось белое твердое вещество. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, и выделяли осадок посредством фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (0,055 г, 85%) в виде белого твердого вещества; ^1H -ЯМР (400 МГц, D_6 -DMSO) δ 8,53 (1H, s, H-5 тиазола или H-5 пиразола), 8,29 (3H, br s, H-5 тиазола или H-5 пиразола, H-3, H-5 пиразола), 8,08 (1H, dt, J 9,5, 6,5 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 7,28 (1H, dt, J 9,0, 3,0 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 5,05 (2H, br s, 2 x OH), 4,33 (1H, tt, J 11,5, 3,5 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 4,29 (2H, s, $\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CO}$), 3,47 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 3,34 (1H, tt, J 10,5, 3,5 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 2,08 (4H, m, 4H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,85 (2H, m, H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,35 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,09 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3); ^{13}C -ЯМР (100 МГц, D_6 -DMSO) δ 173,5, 161,7, 157,7, 157,6 (d, J 236,0 Гц), 153,5 (dd, J 259,0, 4,0 Гц), 149,2, 138,2 (t, J 15,0 Гц), 132,6 (d, J 9,0 Гц), 131,9 (dd, J 22,5, 9,0 Гц), 123,5, 121,5, 120,2, 116,2, 109,2 (dd, J 43,0, 8,5 Гц), 76,0, 72,6, 63,0, 60,8, 30,9, 30,9, 16,1; ^{19}F -ЯМР (380 МГц, D_6 -DMSO) δ -73,0, -124,2; *масса/заряд*: 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 7

Получение геми((2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксисукцината) *N*-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-(*транс*-4-этоксциклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид (I-11)



Раствор (*L*)-винной кислоты (750,5 мг, 5 ммоль) в MeOH (1,3 мл) добавляли по каплям к раствору *N*-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-(*транс*-4-этоксциклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид (5,0 г, 10 ммоль) в CH_2Cl_2 -MeOH (60 мл-5 мл) при 35°C, дополнительное количество MeOH (5 мл) и CH_2Cl_2 (100 мл) добавляли спустя 15 минут. Смесь перемешивали при 35°C в течение еще 20 часов и затем

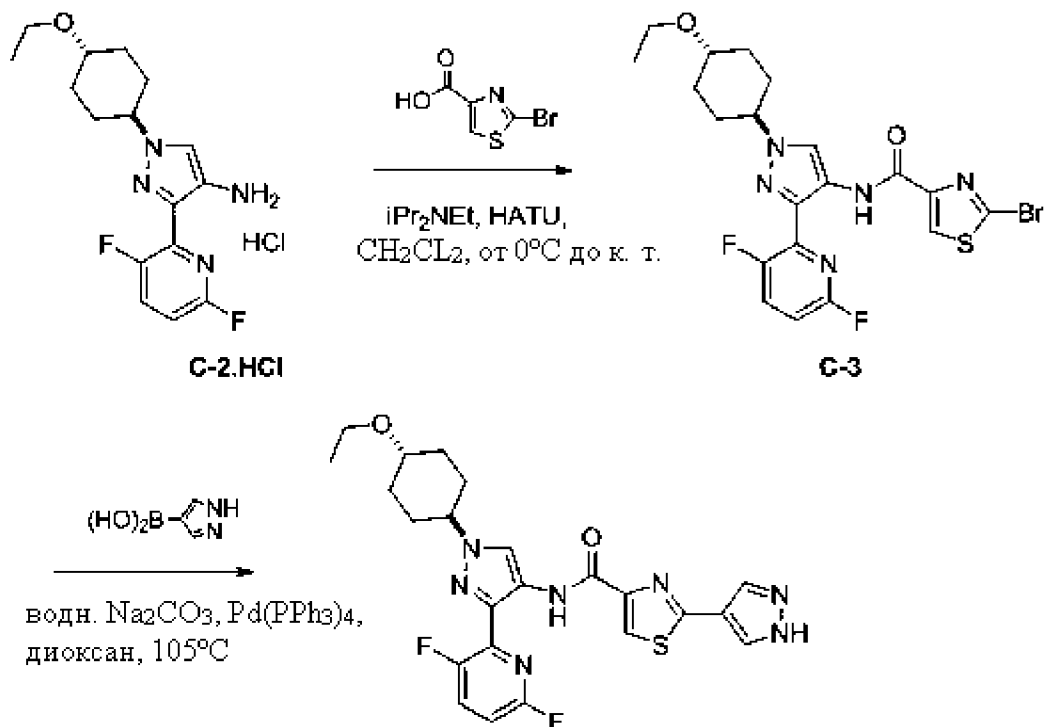
охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали с помощью CH_2Cl_2 и дополнительно высушивали *in vacuo*.

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества: 3,48 г (выход 60,7%); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,32 (br s, 1H), 12,74 (br s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,43 – 8,14 (m, 2H), 8,07 (ddd, $J = 9,8, 8,8, 6,3$ Гц, 1H), 7,27 (ddd, $J = 8,8, 2,9, 2,9$ Гц, 1H), 5,07 (br s, 1H), 4,31 (tt, частично перекрывается, $J = 11,7, 3,2$ Гц, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,45 (q, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3,33 (tt, частично перекрывается с H_2O , $J = 10,7, 3,6$ Гц, 1H), 2,08 – 2,03 (m, 4H), 1,88 – 1,78 (m, 2H), 1,38 – 1,28 (m, 2H), 1,08 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -72,97 (ddd, $J = 28,1, 6,8, 3,8$ Гц), -124,18 (ddd, $J = 28,1, 10,3, 3,2$ Гц); LRMS (M+H) масса/заряд 500,2.

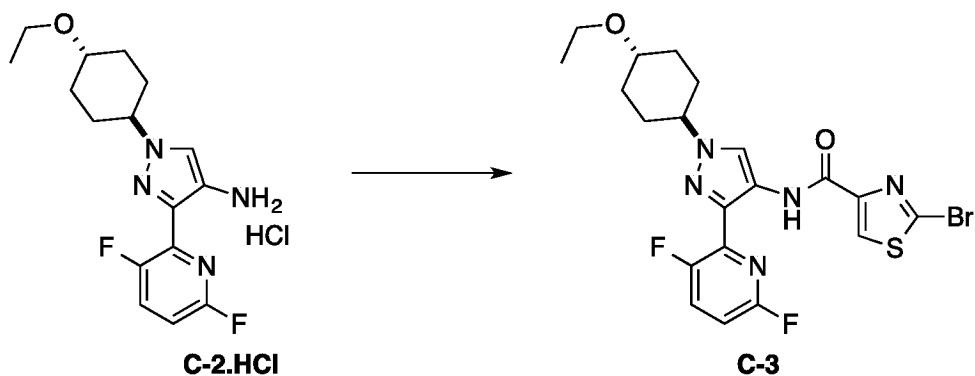
Вторую порцию (1,58 г, совокупный выход: 88%) того же соединения получали из фильтрата после удаления растворителя *in vacuo*, и твердое вещество ресуспендировали в CH_2Cl_2 –MeOH (25 мл–2 мл) при 35°C в течение ночи.

Пример 8

Получение *N*-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-(*транс*-4-этоксциклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоамида (I-1) – способ 1



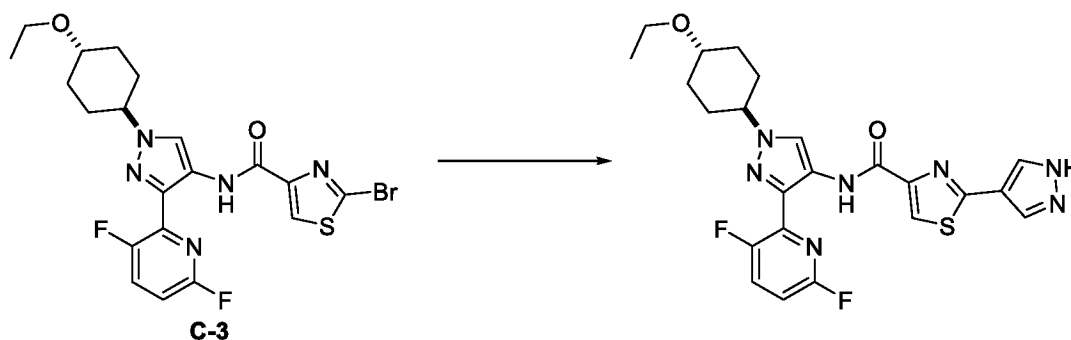
I. Получение 2-бром-*N*-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-(*транс*-4-этоксциклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоамида C-3 из C2.HCl



Диизопропилэтиламин (8,5 мл, 48,95 ммоль, 3,5 экв.) добавляли к смеси аминопиразола C-2.HCl (5,00 г, 13,99 ммоль, 1,0 экв.) и бромтиазолкарбоновой кислоты (3,20 г, 15,38 ммоль, 1,1 экв.) в дихлорметане (50 мл) при 0°C. Добавляли HATU (5,85 г, 15,38 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут и затем при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью CH₂Cl₂ (100 мл). Органические вещества промывали с помощью NaHCO₃ (150 мл), NH₄Cl (150 мл) и солевого раствора (100 мл), высушивали (Na₂SO₄) и

концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси EtOAc-гексан (1:1, 50 мл), и полученное твердое вещество выделяли посредством фильтрации. Твердое вещество суспендировали в NaHCO₃ (50 мл) в течение 1 часа с удалением остаточного агента реакции сочетания перед выделением посредством фильтрации и высушиванием под вакуумом с получением С-3 (5,3 г, 74%) в виде грязно-белого твердого вещества; IR ν_{\max} (пленка) 3290, 3121, 2942, 2865, 1671, 1615, 1552, 1485, 1431, 1377, 1237, 1154, 1104, 1056, 1011, 819, 787, 731 см⁻¹; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,42 (1H, d, J 0,5 Гц, Н-5 тиазола или Н-5 пиразола), 8,09 (1H, s, Н-5 тиазола или Н-5 пиразола), 7,63 (1H, td, J 9,0, 6,0 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,85 (1H, ddd, J 9,0, 3,5, 2,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 4,26 (1H, tt, J 11,5, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,55 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,36 (1H, tt, J 10,5, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 2,28 (2H, br d, J 13,0 Гц, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 2,21 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,91, 1,84 (2H, 2dd АВ-системы, J 13,0, 3,5 Гц, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,46 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,22 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃); ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 157,6 (d, J 238,0 Гц), 156,9, 153,3 (dd, J 260,0, 8,5 Гц), 150,0, 138,6 (t, J 14,0 Гц), 136,1, 133,1 (d, J 8,5 Гц), 129,8 (dd, J 23,0, 8,5 Гц), 126,7, 121,7, 119,2, 107,8 (dd, J 39,5, 5,5 Гц), 76,4, 63,6, 61,5, 31,1, 30,9, 15,7; ¹⁹F-ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -72,3, -124,9; *масса/заряд*: 536, 534 [M+Na]⁺, 514, 512 [M+H]⁺. Фильтрат после начального растирания в порошок очищали с помощью колоночной хроматографии (20→80% EtOAc-гексан) с получением дополнительного количества С-3 (0,8 г, 9%) в виде розовой пены.

II. Получение *N*-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-(*транс*-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида (I-1)



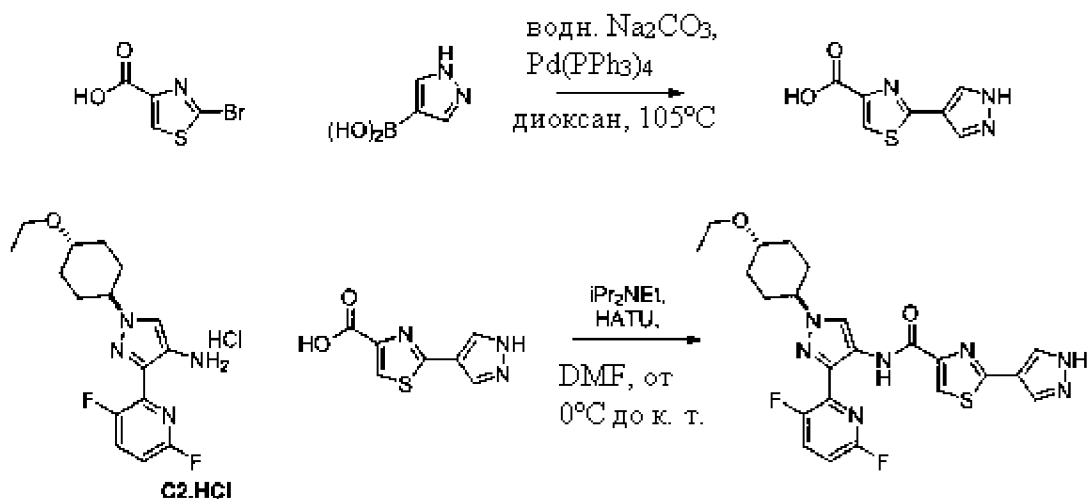
Диоксан (400 мл) добавляли к смеси бромтиазола С-3 (25,0 г, 48,8 ммоль, 1,0 экв.) и пиразол-4-бороновой кислоты (8,2 г, 73,2 ммоль, 1,5 экв.) с последующим добавлением водного раствора карбоната натрия (73,3 мл 2М раствора, 146,5 ммоль, 3,0 экв.).

Реакционную смесь дегазировали путем барботирования аргоном в течение пяти минут.

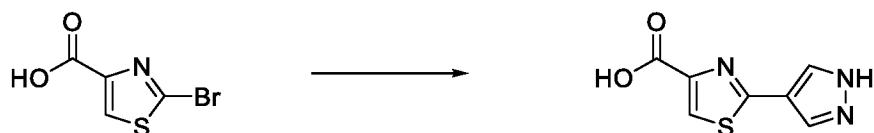
Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (1,4 г, 1,2 ммоль, 0,025 экв.), и реакционную смесь дополнительно дегазировали перед нагреванием до 105°C в течение 6 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит® в горячем состоянии с элюированием с помощью EtOAc (200 мл). Фильтрат концентрировали до примерно 150 мл, после чего образовывался осадок. Осадок выделяли посредством фильтрации. Фильтрат концентрировали с удалением оставшихся органических веществ, фильтровали с удалением большего количества осадка, разбавляли водно-солевым раствором (1:2, 300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 200 мл). Объединенные органические вещества объединяли, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Объединенные осадки и экстракты загружали в диоксид кремния. С помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0→10% MeOH-CH₂Cl₂) получали указанное в заголовке соединение (16,5 г, 68%) в виде белого твердого вещества; IR ν_{\max} (пленка) 3229, 2938, 2861, 1663, 1615, 1589, 1549, 1482, 1425, 1377, 1237, 1104, 1055, 972, 930, 903, 875, 820, 786, 715, 664 см⁻¹; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,52 (1H, s, H-5 тиазола или H-5 пиразола), 8,24 (2H, s, H-3, H-5 NH-пиразола), 8,07 (1H, s, H-5 тиазола или H-5 пиразола), 7,41 (1H, td, J 9,0, 6,0 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 6,86 (1H, ddd, J 9,0, 3,5, 2,5 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 4,28 (1H, tt, J 11,5, 4,0 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 3,57 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,37 (1H, tt, J 11,0, 4,0 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 2,26 (4H, m, 4H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,92, 1,86 (2H, 2dd АВ-системы, J 13,0, 3,5 Гц, 2H в H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,50, 1,44 (2H, 2dd АВ-системы, J 13,0, 3,5 Гц, 2H в H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,23 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃); ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 160,6, 158,6, 158,3, 156,3, 154,8, 152,2, 150,2, 138,9, 133,0 (d, J 9,0 Гц), 129,9 (dd, J 23,5, 9,0 Гц), 122,0, 121,6, 119,4, 117,2, 107,5 (dd, J 40,5, 5,0 Гц), 76,4, 63,7, 61,5, 31,1, 30,9, 15,7; ¹⁹F-ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -72,7 (dddd, J 27,0, 9,5, 5,5, 4,0 Гц), -124,3 (ddd, J 27,5, 9,5, 3,0 Гц); *масса/заряд*: 500 [M+H]⁺ (найденное значение [M+H]⁺, 500,1687, C₂₃H₂₃F₂N₇O₂S предусматривает [M+H]⁺ 500,1675).

Пример 9

Получение *N*-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-(*транс*-4-этоксциклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид (I-1) – способ 2

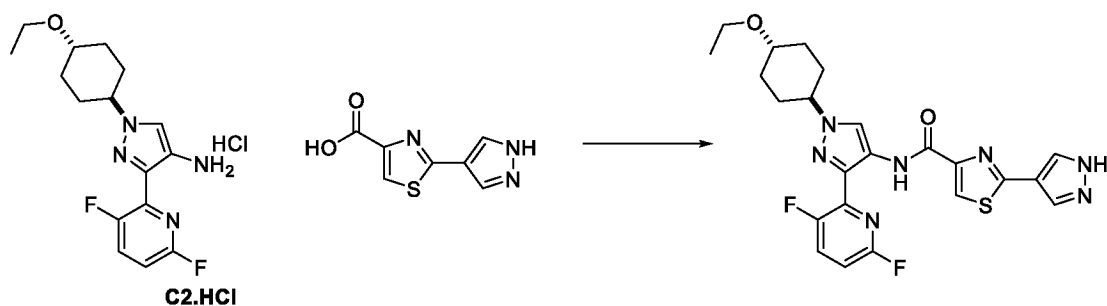


I. Образование 2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоновой кислоты



Раствор 2-бромтиазол-4-карбоновой кислоты (2,08 г, 10 ммоль, 1,0 экв.), (1H-пиразол-4-ил)бороновой кислоты (3,36 г, 30 ммоль, 3,0 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0,23 г, 0,2 ммоль, 0,02 экв.) и карбоната натрия (3,18 г, 30 ммоль, 3,0 экв.) в смеси 1,4-диоксан- H_2O (32 мл-8 мл) дегазировали, три раза обратно заполняли газообразным азотом. Мутный раствор перемешивали при 60°C в течение 2 часов (с помощью LC-MS, исходный материал : продукт $\approx 1:1$), затем при 100°C в течение дополнительных 3 часов до тех пор, пока реакция не завершалась при отслеживании согласно LC-MS. После удаления органического растворителя при пониженном давлении неочищенную смесь разбавляли водой (100 мл) и хорошо перемешивали. Водный раствор пропускали через прокладку из целита[®] и промывали водой. При перемешивании фильтрат подкисляли водным раствором 6M HCl (приблизительно 11 мл) до pH = 1–2. Осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой и дополнительно высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,79 г, выход 92%) в виде твердого вещества светло-бронзового цвета; ^1H -ЯМР (400 МГц, D_6 -DMSO) δ 13,11 (2H, br s, NH, OH), 8,28 (1H, s, H-4 тиазола), 8,17 (2H, br s, H-3, H-5 пиразола); *масса/заряд*: 196 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

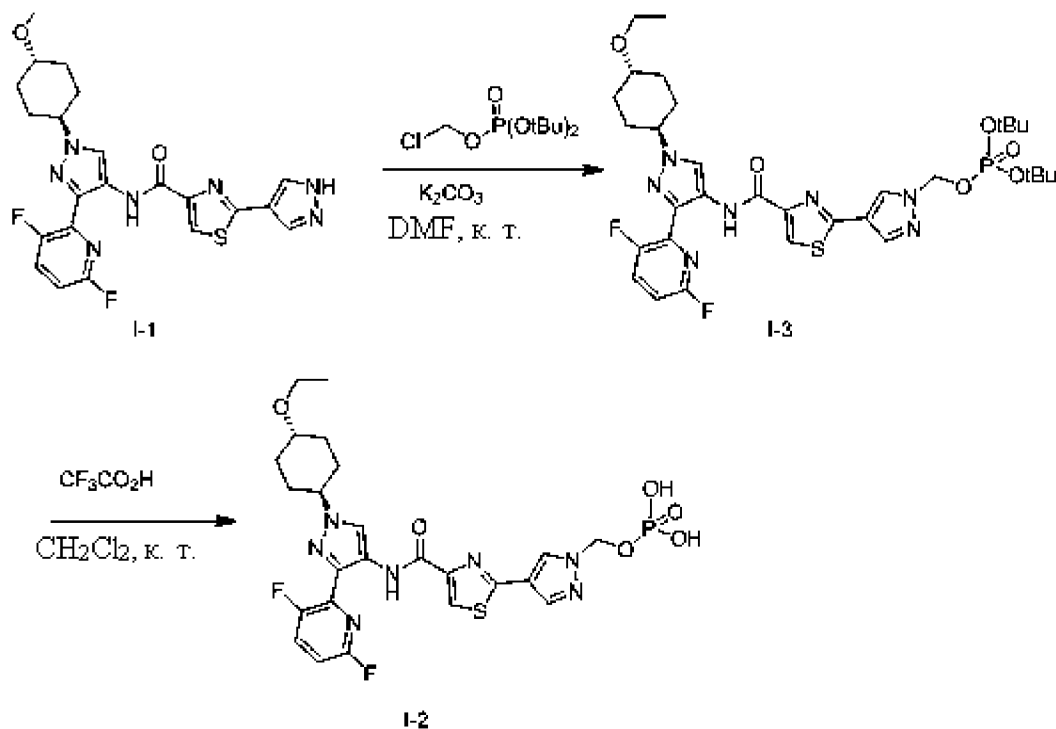
II. Получение *N*-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-(*транс*-4-этоксциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид (I-1)



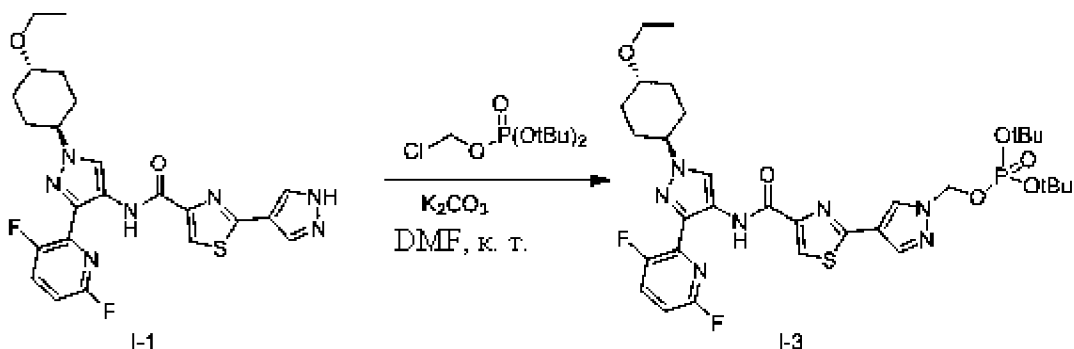
Смесь гидрохлорида аминопиразола C2.HCl (1,00 г, 2,80 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоновой кислоты (0,65 г, 3,36 ммоль, 1,2 экв.) в диметилформамиде (14 мл) охлаждали до 0°C, и добавляли диизопропилэтиламин (1,22 мл, 6,99 ммоль, 2,5 экв.). В результате получался раствор, к которому добавляли NATU (1,17 г, 3,08 ммоль, 1,1 экв.). Раствор перемешивали при 0°C в течение 15 минут и при комнатной температуре в течение 1 часа перед добавлением реакционной смеси к воде (75 мл). Образовывалось твердое вещество, которое сворачивалось в смолистое вещество. Жидкое вещество декантировали с выделением любого твердого вещества посредством фильтрации. Смолистое и твердое вещество растворяли в EtOAc-MeOH (4:1, 100 мл), объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирали в порошок из 10% EtOH-EtOAc (4 мл) с получением указанного в заголовке соединения I-1 в виде грязно-белого твердого вещества (0,76 г, 55%). Фильтрат концентрировали и загружали в диоксид кремния. С помощью колоночной хроматографии (0→10% MeOH-CH₂Cl₂) получали бледно-желтое твердое вещество, которое перемешивали с NaHCO₃ (15 мл). Жидкое вещество декантировали, и остаток растирали в порошок с 10% EtOH-EtOAc (4 мл) с получением дополнительного продукта в виде грязно-белого твердого вещества (0,226 г, 16%). Общий выход 0,99 г, 71%; данные согласовывались с указанными выше.

Пример 10

Иллюстративный синтез алкилфосфатных соединений



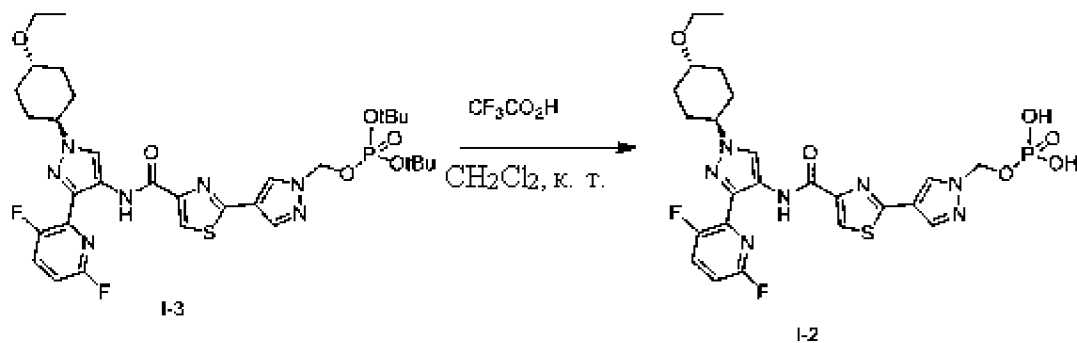
- I. Получение ди-*tert*-бутил ((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-(*транс*-4-этоксциклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил)фосфата (I-3)



Карбонат калия (0,41 г, 3,01 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к суспензии I-1 (1,00 г, 2,00 ммоль, 1,0 экв.) в диметилформамиде (14 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут перед добавлением раствора хлорметил-ди-*tert*-бутилфосфата (1,04 г, 4,01 ммоль, 2,0 экв.) в диметилформамиде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Добавляли дополнительное количество хлорметил-ди-*tert*-бутилфосфата (0,52 г, 2,00 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната калия (0,21 г, 1,50 ммоль, 0,75 экв.), и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до

0°C, и добавляли по каплям воду (25 мл) в течение 45 минут. В результате образовывалось липкое твердое вещество, которое выделяли посредством декантации жидкого вещества. Жидкое вещество добавляли к воде (40 мл) и перемешивали с получением большего количества твердого вещества, которое выделяли посредством фильтрации. Твердое вещество высушивали под вакуумом и применяли без дополнительной очистки (1,76 г, количественно – теоретический выход 1,44 г); IR ν_{\max} (пленка) 3308, 2979, 2978, 2864, 1668, 1615, 1592, 1549, 1482, 1374, 1266, 1234, 1104, 998, 965, 822, 787, 714, 666 cm^{-1} ; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,50 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола), 8,34 (1H, s, 1H в H-3, H-5 пиразола), 8,21 (1H, s, 1H в H-3, H-5 пиразола), 8,06 (1H, s, 1H в H-5 пиразола, H-5 тиазола), 7,65 (1H, td, J 9,0, 6,0 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 6,88 (1H, ddd, J 9,0, 3,0, 2,5 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 5,93 (2H, d, J 12,5 Гц, NCH_2OP), 4,27 (1H, tt, J 12,0, 4,0 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 3,56 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 3,37 (1H, tt, J 10,5, 4,0 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 2,29 (2H, br d, J 12,5 Гц, 2H в H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 2,22 (2H, br d, J 11,0 Гц, 2H в H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,89 (2H, m, 2H в H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,50 (2H, m, 2H в H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,45 (18H, s, 2 x $\text{OS}(\text{CH}_3)_3$), 1,22 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3); ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 160,0, 158,2, 157,5 (d, J 236,5 Гц), 153,5 (dd, J 260,0, 5,0 Гц), 150,2, 139,5 (d, J 6,0 Гц), 138,9 (t, J 15,0 Гц), 133,0 (d, J 9,0 Гц), 130,0 (d, J 4,5 Гц), 129,8 (d, J 9,0 Гц), 122,0, 121,8, 119,4, 118,6, 107,6 (dd, J 40,5, 5,0 Гц), 83,9, 83,8, 77,2, 76,4, 63,6, 61,5, 31,1, 30,9, 29,8, 29,7, 15,7; ^{31}P -ЯМР (162 МГц, CDCl_3) δ -11,1; ^{19}F -ЯМР (380 МГц, CDCl_3) δ -72,4 (dt, J 27,0, 5,5 Гц), -124,5 (dd, J 27,5, 9,5 Гц); *масса/заряд*: 744 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

II. Получение (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-(*транс*-4-этоксциклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфата (I-2)



К раствору I-3 (1,58 г неочищенной массы, 1,80 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (8,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,99 мл, 12,80 ммоль, 7,1 экв.).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, в

течение которых образовывался осадок. Спустя 20 часов осадок выделяли посредством фильтрации. Твердое вещество промывали с помощью CH_2Cl_2 (2 x 8 мл) с получением белого твердого вещества. Твердое вещество перемешивали со смесью диоксан-вода (10:1, 11 мл) в течение 5 часов и фильтровали с промыванием смесью диоксан-вода (10:1, 11 мл) с получением I-2 (0,60 г, 55% в течение двух стадий) в виде белого твердого вещества. Фильтрат концентрировали и перемешивали в смеси диоксан-вода (10:1, 11 мл) в течение 18 часов до выделения посредством фильтрации. Твердое вещество промывали смесью диоксан-вода (10:1, 2 x 5,5 мл) с получением дополнительного продукта (0,12 г, общий выход 0,72 г, 66%) в виде белого твердого вещества; ^1H -ЯМР (400 МГц, D_6 -DMSO) δ 8,59 (1H, s, 1H в Н-3, Н-5 пиразола), 8,52 (1H, s, 1H в Н-3, Н-5 пиразола), 8,34 (1H, s, 1H в Н-5 пиразола, Н-5 тиазола), 8,19 (1H, s, 1H в Н-5 пиразола, Н-5 тиазола), 8,08 (1H, td, J 9,5, 6,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,88 (1H, ddd, J 9,0, 3,0, 2,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 5,83 (2H, d, J 12,5 Гц, NCH_2OP), 4,33 (1H, tt, J 12,0, 3,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,47 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 3,35 (1H, tt, J 10,5, 3,5 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 2,29 (4H, br d, J 11,0 Гц, 4H в Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,85 (2H, m, 2H в Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,35 (2H, m, 2H в Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,10 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3); ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 160,6, 157,6, 157,6 (d, J 234,5 Гц), 154,3 (dd, J 259,5, 4,0 Гц), 149,4, 137,7 (d, J 7,0 Гц), 138,2, 132,6 (d, J 9,0 Гц), 131,9 (dd, J 22,0, 9,0 Гц), 131,4, 124,1, 121,4, 120,2, 117,7, 109,2 (d, 38,0 Гц), 76,0, 75,2, 63,0, 60,8, 30,9 (2C), 16,1; ^{31}P -ЯМР (162 МГц, D_6 -DMSO) δ -2,7; ^{19}F -ЯМР (380 МГц, D_6 -DMSO) δ -72,8, -124,2 (ddd, J 27,0, 9,5, 3,0 Гц); *масса/заряд*: 610 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (найденное значение $[\text{M}+\text{H}]^+$, 610,1451, $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_6\text{PS}$ предусматривает $[\text{M}+\text{H}]^+$ 610,1444).

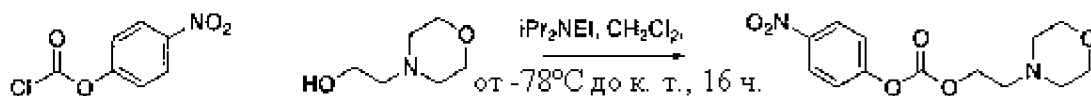
Другие фосфатные соединения получали с помощью аналогичных способов.

Пример 11

Иллюстративный синтез карбаматов и мочевин в качестве потенциальных пролекарств

IRAK

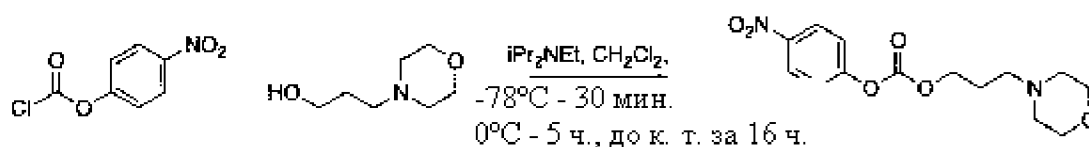
I. Образование 2-морфолиноэтил(4-нитрофенил)карбоната



Раствор 4-нитрофенолхлорформиата (0,500 г, 2,48 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (20 мл) охлаждали до -78°C . Добавляли диизопропилэтиламин (0,65 мл, 3,72 ммоль, 1,5 экв.) с последующим добавлением 4-(2-гидроксиэтил)морфолина (0,30 мл, 2,48 ммоль, 1,0

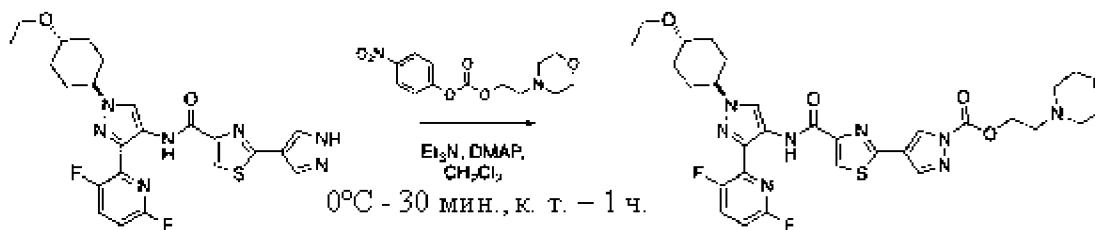
экв.), и реакционную смесь перемешивали при температуре от -78°C до комнатной в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (40 мл) и промывали раствором NaHCO_3 (60 мл) и соевым раствором (60 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,27 (2H, d, J 9,5 Гц, 2H от $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 7,37 (2H, d, J 9,0 Гц, 2H от $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 4,39 (2H, t, J 5,5 Гц, 2H от $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,72, 3,71 (4H, 2d АВ-системы, J 4,5 Гц, 4H от морфолина), 2,72 (2H, t, J 5,5 Гц, 2H от $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,54, 2,53 (4H, 2d АВ-системы, J 4,5 Гц, 4H от морфолина).

II. Образование 3-морфолинопропил(4-нитрофенил)карбоната



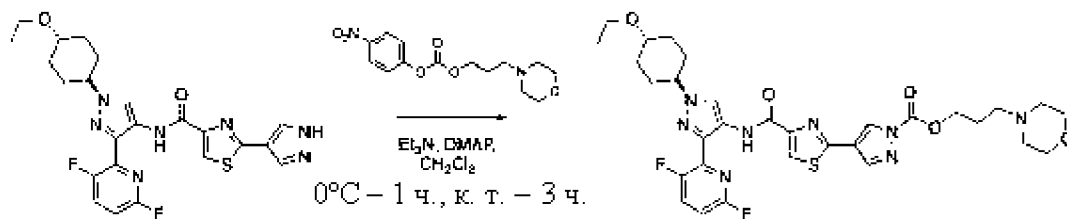
Диизопропилэтиламин (0,65 мл, 3,72 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору 4-нитрофенилхлорформиата (0,500 г, 2,48 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (20 мл) при -78°C . 3-(Гидроксипропил)морфолин (0,34 мл, 2,48 ммоль, 1,0 экв.) добавляли по каплям, и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут. Реакционную смесь замораживали и нагревали до 0°C . После перемешивания при 0°C в течение 5 часов реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали с помощью NaHCO_3 (3 x 40 мл). Органические вещества высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,26 (2H, d, J 9,5 Гц, 2H от $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 7,36 (2H, d, J 9,0 Гц, 2H от $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 4,36 (2H, t, J 6,5 Гц, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,70 3,69 (4H, 2d АВ-системы, J 4,5 Гц, 4H от морфолина), 2,49-2,43 (6H, m, 4H от морфолина, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1,93 (пентет, J 6,5 Гц, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$).

III. Образование 2-морфолиноэтил-4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (I-10)



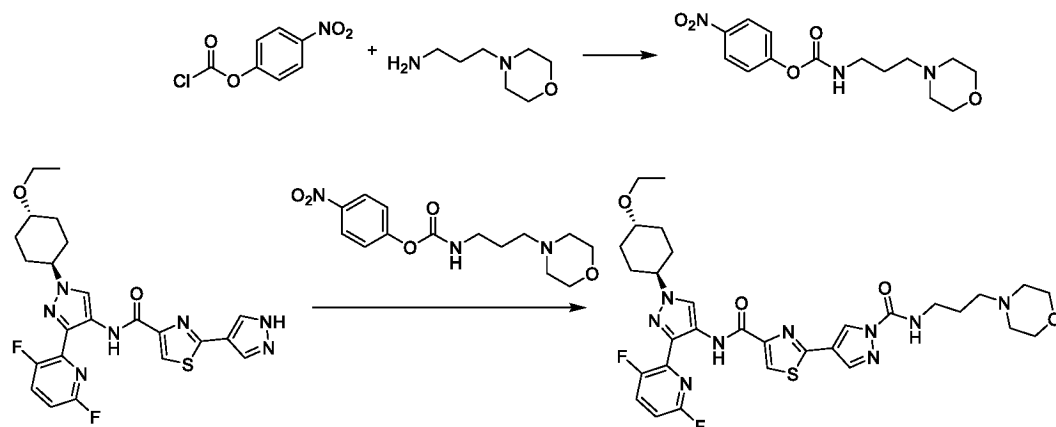
К нитрофенилкарбонату (0,050 г, 0,169 ммоль, 1,5 экв.) в дихлорметане (1,0 мл) при 0°С добавляли *N*-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксциклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид (0,056 г, 0,113 ммоль, 1,0 экв.) и диметиламинопиридин (0,001 г, 0,011 ммоль, 0,1 экв.). Добавляли триэтиламин (0,023 мл, 0,169 ммоль, 1,5 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 30 минут и при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разделяли между CH₂Cl₂ (30 мл) и NaHCO₃ (30 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2 x 30 мл). Объединенные органические вещества высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. С помощью MPLC (20→80% ацетон-гексан, 0,1% триэтиламин) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,75 (1H, s, 1H от H-5 тиазола, H-5 пиразола, H-3, H-5 пиразола), 8,49 (1H, s, 1H от H-5 тиазола, H-5 пиразола, H-3, H-5 пиразола), 8,35 (1H, s, 1H от H-5 тиазола, H-5 пиразола, H-3, H-5 пиразола), 8,13 (1H, s, 1H от H-5 тиазола, H-5 пиразола, H-3, H-5 пиразола), 7,64 (1H, td, J 9,0, 6,0 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 6,86 (1H, dt, J 8,5, 3,5, 2,5 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 4,63 (2H, t, J 6,0 Гц, COOCH₂CH₂N), 4,26 (1H, tt, J 11,5, 4,0 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 3,70, 3,68 (4H, 2d АВ-системы, J 4,5 Гц, 4H от морфолина), 3,55 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,36 (1H, tt, J 10,5, 4,0 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 2,84 (2H, t, J 6,0 Гц, COOCH₂CH₂N), 2,58, 2,57 (4H, 2d АВ-системы, J 4,5 Гц, 4H от морфолина), 2,28 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 2,20 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,88 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,45 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,21 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃); ¹⁹F-ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ - 72,7 (ddd, J 27,0, 5,5, 4,0 Гц), -124,3 (ddd, 27,0, 11,0, 9,5 Гц); масса/заряд: 657 [M+H]⁺.

IV. Образование 3-морфолинопропил-4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксциклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (I-15)



К смеси нитрофенилкарбоната (0,068 г, 0,220 ммоль, 1,1 экв.) и *N*-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксциклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида (0,100 г, 0,200 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (2,0 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,031 мл, 0,220 ммоль, 1,1 экв.) и диметиламинопиридин (0,002 г, 0,020 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа и затем при комнатной температуре в течение 3 часов с получением практически прозрачного раствора. Реакционную смесь разделяли между CH₂Cl₂ (30 мл) и NaHCO₃ (30 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2 x 30 мл). Объединенные органические вещества высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. С помощью MPLC (40→100% ацетон-гексан, 0,1% триэтиламин) получали указанное в заголовке соединение (0,077 г, 57%) в виде белого твердого вещества; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,75 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,49 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,34 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,12 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 7,64 (1H, td, J 9,0, 6,0 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 6,87 (1H, ddd, J 9,0, 3,5, 2,5 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 4,61 (2H, 6,5 Гц, 2H от OCH₂CH₂CH₂N), 4,26 (1H, tt, J 11,5, 4,0 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 3,66, 3,65 (4H, 2d АВ-системы, J 4,5 Гц, 4H от морфолина), 3,55 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,35 (1H, tt, J 10,5, 4,0 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 2,52 (2H, J 7,0 Гц, 2H от OCH₂CH₂CH₂N), 2,44 (4H, m, 4H от морфолина), 2,30-2,24 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 2,24-2,17 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 2,05 (2H, пентет, J 6,5 Гц, OCH₂CH₂CH₂N), 1,93-1,83 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,51-1,41 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,21 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃); ¹⁹F-ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -72,7 (ddd, J 28,5, 5,5, 4,0 Гц), -124,3 (ddd, J 28,0, 9,5, 2,5 Гц); *масса/заряд*: 671 [M+H]⁺ (найденное значение [M+H]⁺, 671,2560, C₃₁H₃₆F₂N₈O₅S предусматривает [M+H]⁺ 671,2570).

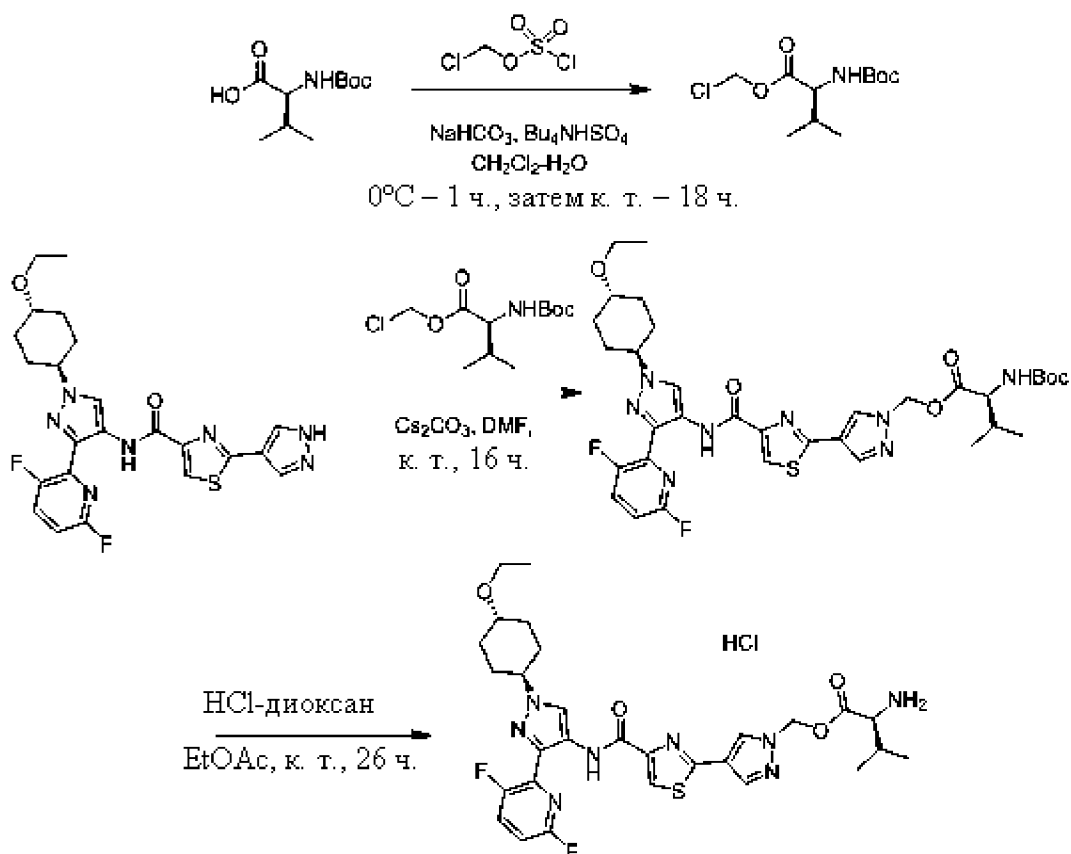
Среднему специалисту в данной области будет понятно, что указанные выше способы также можно применять для получения соответствующих соединений мочевины, таких как I-13 и I-14, с применением амина вместо исходного гидроксисоединения. Иллюстративная схема синтеза соединения мочевины I-13 представлена ниже.



Пример 12

Иллюстративный синтез сложных эфиров аминокислот

Синтез гидрохлорида (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-(*транс*-4-этоксциклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил-*L*-валината (I-16)

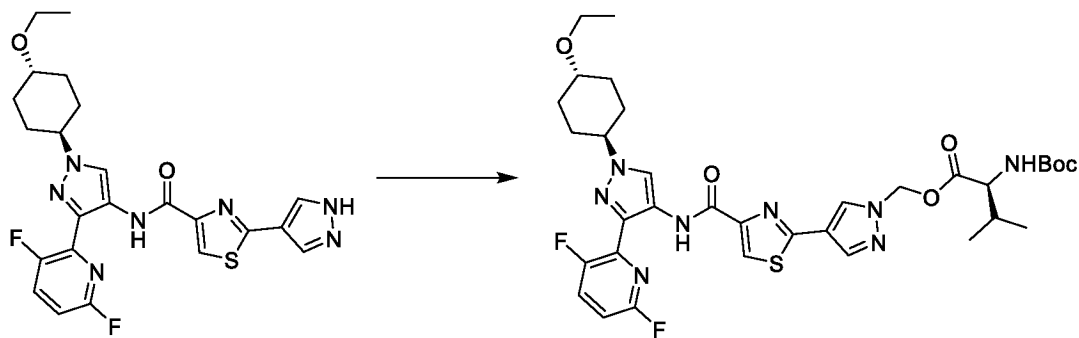


I. Получение хлорметил-(*трет*-бутоксикарбонил)-*L*-валината



К раствору *N*-Вос-валина (5,00 г, 23,0 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (100 мл) добавляли бикарбонат натрия (7,74 г, 92,2 ммоль, 4,0 экв.) и гидросульфат тетрабутиламмония (0,78 г, 2,3 ммоль, 0,1 экв.) с последующим добавлением воды (100 мл). Смесь перемешивали в течение 10 минут для обеспечения растворения перед охлаждением до 0°C и добавлением по каплям раствора хлорметилхлорсульфата (3,0 мл, 29,0 ммоль, 1,3 экв.) в дихлорметане (20 мл) в течение 20 минут. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа и затем при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь разделяли, и водную фазу экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (3 x 100 мл) и солевым раствором (100 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6,10 г, количественный выход) в виде бесцветного масла; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,87 (1H, d, J 6,0 Гц, 1H от OCH₂Cl), 5,61 (1H, d, J 6,0 Гц, 1H от OCH₂Cl), 4,97 (1H, br d, J 7,0 Гц, NH), 4,27 (1H, dd, J 9,0, 4,5 Гц, COCH₂NH), 2,22-2,17 (1H, m, CHCH₂(CH₃)₂), 1,44 (9H, s, C(CH₃)₃), 0,99 (3H, d, J 6,5 Гц, 1x CH₃ от CH(CH₃)₂), 0,92 (3H, d, J 7,0 Гц, 1x CH₃ от CH(CH₃)₂).

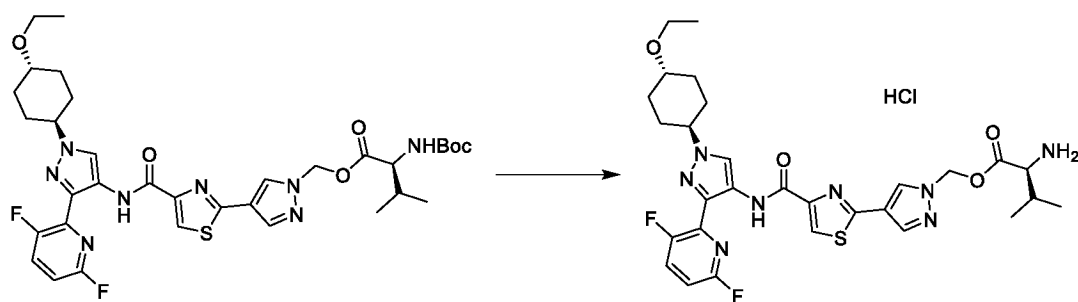
II. Получение (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-(*транс*-4-этоксциклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил(*трет*-бутоксикарбонил)-*L*-валината



К смеси I-1 (5,00 г, 10,0 ммоль, 1,0 экв.) и сложного хлорметилового эфира *N*-Вос-валина (2,93 г, 11,0 ммоль, 1,1 экв.) добавляли диметилформамид (50 мл). Добавляли карбонат цезия (3,92 г, 12,0 ммоль, 1,2 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (150 мл) и водой (150 мл). Органические вещества промывали солевым раствором (100 мл). Объединенные органические вещества подвергали обратной экстракции с помощью EtOAc (75 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (200 мл) и солевым раствором (150 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. С помощью MPLC (50→100% EtOAc-гексан) получали указанное в заголовке

соединение (6,51 г, 89%) в виде белого твердого вещества; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,48 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,29 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,14 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,04 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 7,63 (1H, td, J 9,0, 6,0 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 6,87 (1H, ddd, J 9,0, 3,5, 2,5 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 6,21, 6,02 (2H, 2d АВ-системы, J 10,5 Гц, NCH_2O), 4,94 (1H, d, J 9,0 Гц, NH-Boc), 4,28-4,21 (2H, m, H-1 или H-4 циклогексана, COCH_2NH), 3,54 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 3,43 (1H, tt, J 10,5, 4,0 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 2,30-2,24 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 2,23-2,16 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 2,13-2,04 (1H, m, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 1,92-1,82 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,49-1,40 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,40 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,20 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 0,86 (3H, d, J 6,5 Гц, 1 x CH_3 от $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,77 (3H, d, J 6,5 Гц, 1 x CH_3 от $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 171,9, 159,7, 158,2, 15x (d, J 236,5 Гц), 155,6, 153,x (dd, J 260,5, 4,5 Гц), 150,2, 139,8 (d, J 5,0 Гц), 138,9 (t, J 14,5 Гц), 133,0 (d, J 8,5 Гц), 130,5 (d, J 5,0 Гц), 129,9 (dd, J 22,5, 9,0 Гц), 122,0, 121,8, 119,4, 118,6, 107,6 (dd, J 40,5, 5,5 Гц), 80,1, 77,2, 76,4, 72,6, 63,6, 61,5, 58,4, 31,1, 31,0, 30,9, 28,3, 18,8, 17,4, 15,7; ^{19}F -ЯМР (380 МГц, CDCl_3) δ -72,6, -124,4; *масса/заряд*: 751 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 673 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$, 629 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2]^+$.

III. Получение гидрохлорида (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-(*транс*-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил*L*-валината I-16



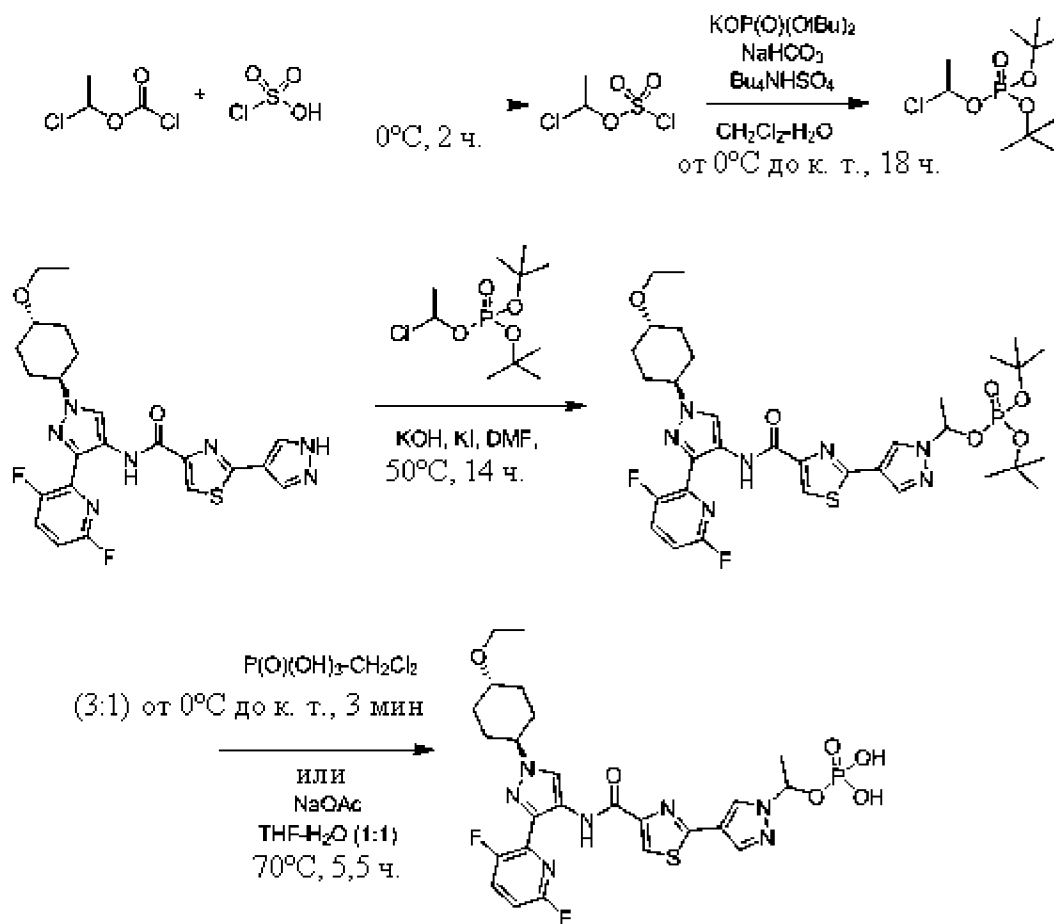
К раствору/суспензии Boc-защищенного сложного метиленового эфира валина (1,73 г, 2,38 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (25 мл) добавляли 5,94 мл 4М раствора хлороводорода в диоксане, 23,76 ммоль, 10,0 экв. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Добавляли дополнительное количество хлороводорода (3,0 мл 4М раствора в диоксане, 11,88 ммоль, 5,0 экв.), и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 8 часов перед концентрированием при

пониженном давлении. Остаток концентрировали из EtOAc (2 x 30 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,50 г, количественный выход) в виде белого твердого вещества; ^1H -ЯМР (400 МГц, D_6 -DMSO) δ 8,66 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,51 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,35 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,22 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,07 (1H, td, J 9,0, 6,0 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 7,25 (1H, ddd, J 8,5, 3,0, 2,5 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 6,2x, 6,2x (2d AB-системы, J Гц, NCH_2OCO), 4,32 (1H, tt, J 11,5, 3,0 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 3,90 (1H, d, J 4,0 Гц, COCHNH_2), 3,45 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 3,30 (1H, tt, J 11,0, 4,0 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 2,12-2,00 (5H, m, 4H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,88-1,80 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,38-1,29 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,08 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 0,87 (3H, d, J 7,0 Гц, 3H от $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,83 (3H, d, J 7,0 Гц, 3H от $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); ^{19}F -ЯМР (380 МГц, D_6 -DMSO) δ -73,0 (d, J 28,5 Гц), -124,1 (dd, J 27,0, 9,5 Гц); *масса/заряд*: 629 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (найденное значение $[\text{M}+\text{H}]^+$, 629,2477, $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$ предусматривает $[\text{M}+\text{H}]^+$ 629,2465).

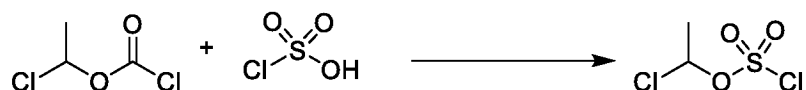
Среднему специалисту в данной области будет понятно, что данный способ в целом применим к любой аминокислоте, в частности к встречающейся в природе аминокислоте, как раскрыто в данном документе.

Пример 13

Синтез 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-(*транс*-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)этилдигидрофосфата
(I-18)

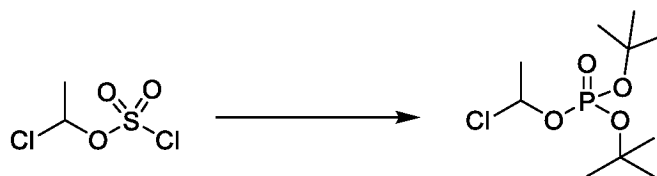


I. Получение хлорэтилхлорсульфата



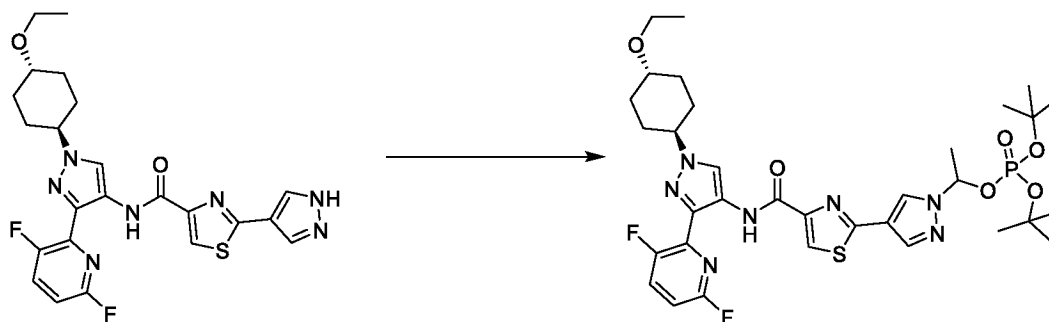
Хлорсульфоновую кислоту (4,90 мл, 73,7 ммоль, 1,46 экв.) добавляли по каплям к хлорэтилхлорформиату (5,44 мл, 50,4 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C в течение 20 минут. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов и затем при комнатной температуре в течение 10 минут (в течение которых температура раствора вырастала до 5°C). Добавляли дихлорметан (50 мл) с последующим осторожным добавлением льда (2 г), и смесь быстро перемешивали для обеспечения смешивания. Наблюдалось некоторое барботирование, и желтый раствор становился зелено-черным. Смесь промывали с помощью NaHCO_3 (2 x 40 мл) для обеспечения отсутствия подкисления органических веществ. Органические вещества промывали солевым раствором (40 мл), высушивали (Na_2SO_4) с получением прозрачного раствора, который концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,72 г, 52%) в виде черно-коричневого масла; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,46 (1H, q, J 6,0 Гц, $\text{ClCH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 1,97 (3H, d, J 5,5 Гц, CHCH_3).

II. Синтез 1-хлорэтил-ди-*трет*-бутилфосфата



Ди-*трет*-бутилфосфат калия (5,44 г, 21,97 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в смеси дихлорметан-вода (200 мл, 1:1) и охлаждали до 0°C. Добавляли бикарбонат натрия (7,37 г, 87,74 ммоль, 4,0 экв.) и гидрофосфат тетрабутиламмония (0,74 г, 2,19 ммоль, 0,1 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут. Затем добавляли по каплям хлорэтилхлорсульфат (4,72 г в виде раствора в 20 мл дихлорметана, 26,37 ммоль, 1,2 экв.) в течение 30 минут при 0°C. Полученную смесь быстро перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов и разделяли. Органические вещества промывали водой (3 x 100 мл) и соевым раствором (100 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,35 г, 39%) в виде светло-коричневого маслянистого вещества; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,19 (1H, dq, J 8,5, 5,5 Гц, ClCH(CH₃)O), 1,79 (3H, dd, J 5,5, 1,0 Гц, CHCH₃), 1,49 (9H, s, 1 x ОС(CH₃)₃), 1,48 (9H, s, 1 x ОС(CH₃)₃); ³²P-ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -13,0.

III. Получение ди-*трет*-бутил(1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-(*транс*-4-этоксциклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)этил)фосфата



К суспензии I-1 (2,00 г, 4,01 ммоль, 1,0 экв.) в дегазированном диметилформамиде (15 мл) добавляли йодид калия (0,07 г, 0,40 ммоль, 0,1 экв.) и гидроксид калия (0,90 г, 16,03 ммоль, 4,0 экв.) в виде мелких хлопьев. Хлорэтил-ди-*трет*-бутилфосфат (1,64 г в виде раствора в 5 мл диметилформамида, 6,01 ммоль, 1,5 экв.) добавляли по каплям в течение 10 минут. Полученную смесь нагревали до 50°C в течение 14 часов перед охлаждением и разбавлением с помощью EtOAc (50 мл). Реакционную смесь разделяли между EtOAc (100 мл) и водой (150 мл). Органические вещества промывали соевым

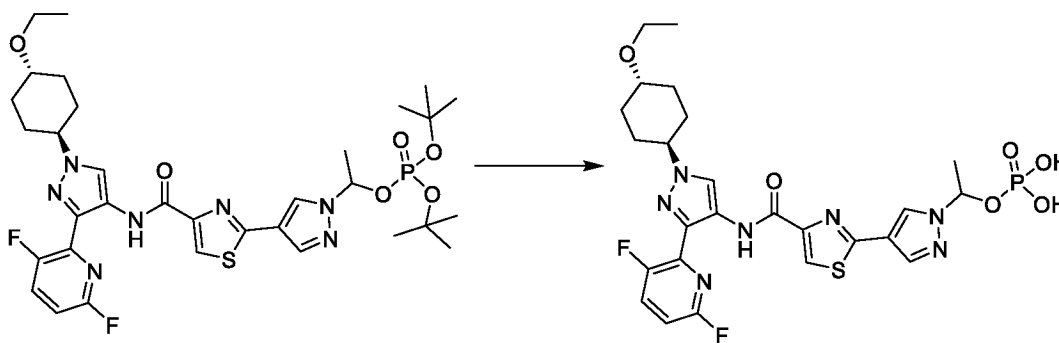
раствором (100 мл), водой (150 мл) и солевым раствором (100 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. С помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 50→100% EtOAc-гексан) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,73 (1H, s, NH), 8,51 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,33 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,16 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,05 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 7,65 (1H, td, J 9,0, 6,5 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 6,88 (1H, ddd, J 8,0, 3,0, 2,5 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 6,39 (1H, dq, J 7,5, 6,5 Гц, $\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 4,27 (1H, tt, J 11,5, 3,5 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 3,56 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 3,37 (1H, tt, J 10,5, 4,5 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 2,32-2,26 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 2,26-1,90 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,94 (3H, d, J 6,5 Гц, $\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 1,93-1,84 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,52-1,42 (11H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана, 1 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,37 (9H, s, 1 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,23 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3); ^{19}F -ЯМР (380 МГц, CDCl_3) δ -72,3, -124,5; ^{32}P -ЯМР (380 МГц, CDCl_3) δ -11,9; *масса/заряд*: 758 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Альтернативный синтез ди-*трет*-бутил(1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-(*транс*-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)этил)фосфата

К смеси I-1 (7,00 г, 14,0 ммоль, 1,0 экв.) и йодида калия (0,23 г, 1,4 ммоль, 0,1 экв.) добавляли диоксан (48 мл) с последующим добавлением карбоната цезия (9,15 г, 28,1 ммоль, 2,0 экв.). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре, и добавляли хлорэтил-ди-*трет*-бутилфосфат (4,20 г в виде раствора в 8 мл диоксана, 15,4 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 30 часов перед охлаждением и разделением между EtOAc (100 мл) и смесью NH_4Cl -вода (1:1, 100 мл). Органические вещества высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. При выдерживании в холодильнике образовывалось твердое вещество наряду с некоторым количеством жидкого вещества, которое считали водой. Жидкое вещество не содержало никакого продукта, и его декантировали. Добавляли EtOAc (7,5 мл), и твердое вещество выделяли посредством фильтрации с промыванием с помощью EtOAc (7,5 мл и 5 мл). Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (5,20 г, 50%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,73 (1H, s, NH), 8,51 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,33 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,16 (1H, s, H-5 пиразола, H-

5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,05 (1H, s, Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 7,65 (1H, td, J 9,0, 6,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,88 (1H, ddd, J 8,0, 3,0, 2,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,39 (1H, dq, J 7,5, 6,5 Гц, NCH(CH₃)O), 4,27 (1H, tt, J 11,5, 3,5 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,56 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,37 (1H, tt, J 10,5, 4,5 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 2,32-2,26 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 2,26-1,90 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,94 (3H, d, J 6,5 Гц, NCH(CH₃)O), 1,93-1,84 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,52-1,42 (11H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана, 1 x C(CH₃)₃), 1,37 (9H, s, 1 x C(CH₃)₃), 1,23 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃); ¹⁹F-ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -72,3, -124,5; ³²P-ЯМР (162 МГц, CDCl₃) δ -11,9; *масса/заряд*: 758 [M+Na]⁺. Фильтрат содержит дополнительный продукт.

IV. Получение 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-(*транс*-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилдигидрофосфата

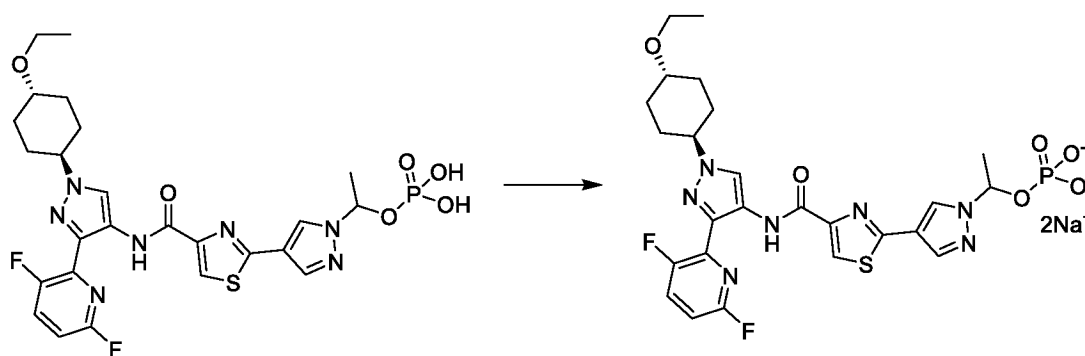


Раствор ди-*трет*-бутилфосфата (0,202 г, 0,275 ммоль) в дихлорметане (3 мл) охлаждали до 0°C, и добавляли фосфорную кислоту (85%, 9 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 минут перед добавлением к воде (60 мл). Органические вещества экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 40 мл). Объединенные органические вещества высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении до примерно 7 мл. Образовывался осадок, который выделяли посредством фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (0,082 г, 48%) в виде розового твердого вещества; ¹H-ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 11,45 (1H, s, NH), 8,55 (1H, s, Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,50 (1H, s, Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,30 (1H, s, Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,13 (1H, s, Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,06 (1H, td, J 9,5, 6,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 7,24 (1H, dt, J 9,0, 2,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,28-6,21 (1H, m, NCH(CH₃)O), 4,31 (1H, br t, J 11,5 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,46 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,30 (1H, br t, J 10,5 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 2,10-2,03 (4H, m, 4H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,88-1,78 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана),

1,77 (3H, d, J 6,0 Гц, NCH(CH₃)O), 1,38-1,29 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,08 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃); ¹⁹F-ЯМР (380 МГц, D₆-DMSO) δ -72,8, -124,2; ³²P-ЯМР (380 МГц, D₆-DMSO) δ -3,3; *масса/заряд*: 624 [M+H]⁺ (найденное значение [M+H]⁺, 624,1610, C₂₅H₂₈F₂N₇O₆PS предусматривает [M+H]⁺ 624,1600).

К суспензии ди-*трет*-бутилфосфата (0,100 г, 0,136 ммоль, 1,0 экв.) в смеси тетрагидрофуран (0,8 мл)/вода (0,8 мл, дистиллированная, деионизированная, 18 МОм) добавляли ацетат натрия (0,008 г, 0,010 ммоль, 0,75 экв.). Реакционную смесь герметизировали и перемешивали при 70°C в течение 5,5 часа перед охлаждением и добавлением ацетона (20 мл). В результате образовывался осадок, который выделяли посредством фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (0,055 г, 65%) в виде белого твердого вещества; данные согласуются с указанными выше.

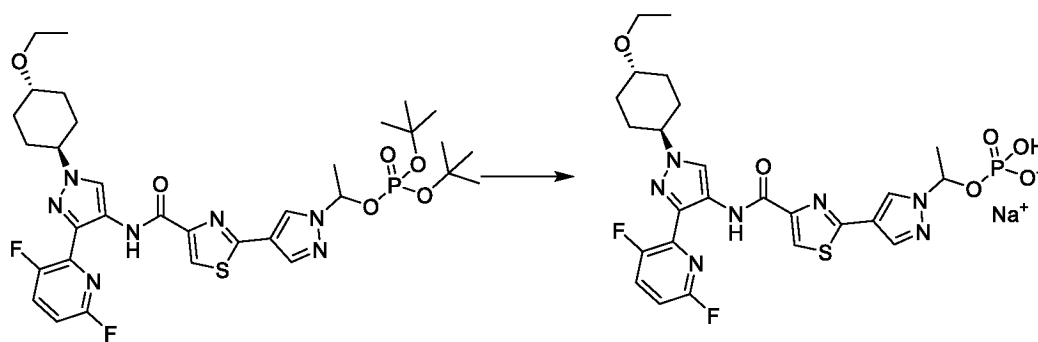
V. Получение 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-(*транс*-4-этоксциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилфосфата натрия (I-20)



Суспензию фосфата (I-18) (2,34 г, 3,75 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (15 мл) и воде (20 мл) охлаждали до 0°C, и добавляли по каплям гидроксид натрия (0,27 г в 5 мл воды, 6,76 ммоль, 1,8 экв.) в течение 30 минут (добавляли примерно 4 мл раствора, pH реакционной смеси приблизительно 9). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение дополнительных 15 минут перед добавлением воды (10 мл). Смесь перемешивали в течение 15 минут при 0°C и фильтровали (с помощью фильтровальной бумаги). Фильтрат замораживали и высушивали посредством лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (2,40 г, 96%) в виде белого порошка; ¹H-ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8,05 (1H, s, Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 7,86 (1H, s, Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 7,55 (1H, s, Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 7,52 (1H, s, Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 7,37 (1H,

m, H-4 или H-5 пиридина), 6,59 (1H, m, H-4 или H-5 пиридина), 6,00 (1H, t, J 7,5 Гц, NCH(CH₃)O), 3,94 (1H, m, H-1 или H-4 циклогексана), 3,56 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,43 (1H, m, H-1 или H-4 циклогексана), 2,16-2,08 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 2,07-2,00 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,69 (3H, d, J 6,0 Гц, NCH(CH₃)O), 1,68-1,60 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,36-1,25 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,10 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃); ¹³C-ЯМР (100 МГц, D₂O) δ 160,4, 157,9, 156,8 (d, J 237 Гц), 152,4 (d, J 256,5 Гц), 147,5, 137,2 (d, J 10,5 Гц), 135,9 (t, J 14,5 Гц), 132,0 (d, J 9,0 Гц), 130,2 (dd, J 25,0, 8,5 Гц), 128,0, 122,7, 120,4, 119,2, 116,0, 108,6 (d, J 41,0 Гц), 82,1, 76,7, 63,8, 60,7, 30,5, 30,2, 22,1, 14,5; ¹⁹F-ЯМР (380 МГц, D₂O) δ -72,8, -124,8; ³²P-ЯМР (162 МГц, D₂O) δ 1,2; масса/заряд: 624 [M+H]⁺.

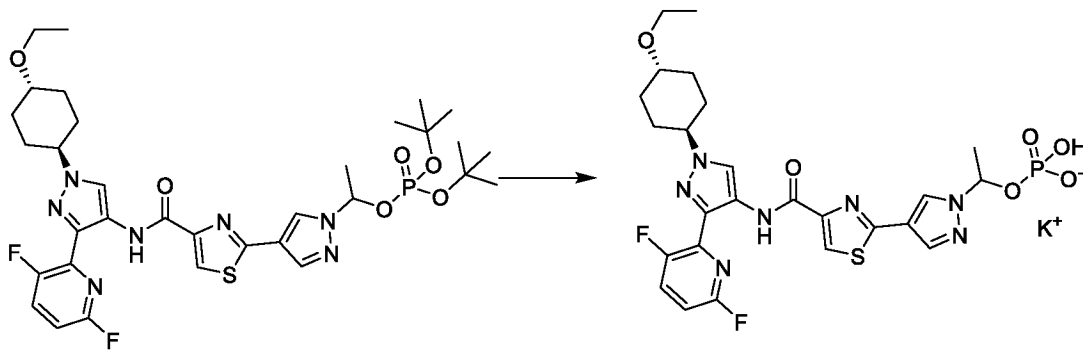
VI. Получение 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-(*транс*-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)этилгидрофосфата натрия (I-107)



К суспензии ди-*трет*-бутилфосфата (1,81 г, 2,47 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (14,5 мл) добавляли ацетат натрия (0,15 г, 1,85 ммоль, 0,75 экв.). Добавляли воду (14,5 мл, дистиллированная, деионизированная, 18 МОм), и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 8 часов. Реакционную смесь анализировали с почасовыми интервалами, начиная с 4 часов, и продолжали нагревание до того момента, пока профиль не демонстрировал примерно 10% монофосфата и 70% продукта (продолжительное нагревание может привести к разложению продукта). Реакционную смесь охлаждали и добавляли к ацетону (75 мл), что приводило к получению осадка, который выделяли посредством фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (1,04 г, 67%) в виде белого твердого вещества; IR ν_{\max} (пленка) 3427, 2935, 2869, 1660, 1593, 1556, 1490, 1372, 1333, 1229, 1103, 1092, 1022, 963, 823, 784, 713, 665, 647 см⁻¹; ¹H-ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 11,43 (1H, s, NH), 8,42 (1H, s, 1H от H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3, H-5 пиразола), 8,47 (1H, s, 1H от H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3, H-5 пиразола), 8,23 (1H, s, 1H от H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3, H-5 пиразола), 8,04

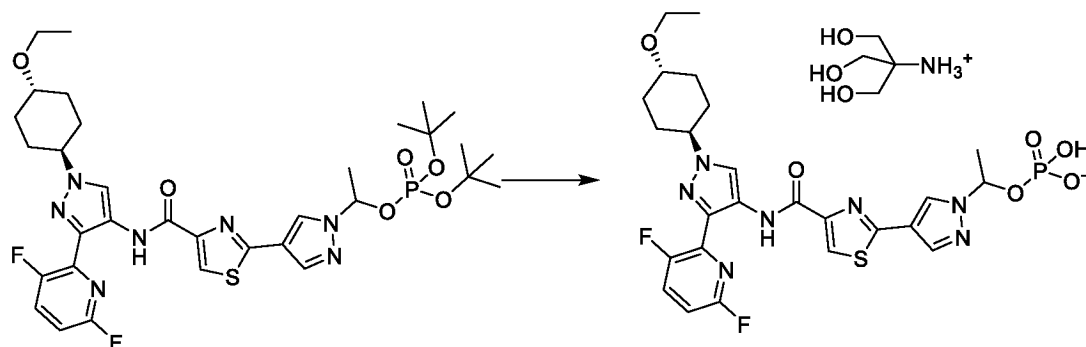
(1H, dt, J 9,5, 6,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 8,03 (1H, s, 1H от Н-5 пирозола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пирозола), 7,27 (1H, dt, J 8,5, 2,5 Гц, 1H от Н-4 или Н-5 пиридина), 6,11 (1H, dq, J 3,5, 6,0 Гц, NCH(CH₃)O), 4,31 (1H, tt, J 11,5, 3,5 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,47 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,35 (1H, tt, J 10,5, 3,5 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 2,12-2,05 (4H, m, 4H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,90-1,80 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,63 (3H, d, J 6,0 Гц, CHCH₃), 1,41-1,30 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,10 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃); *масса/заряд*: 624 [M+H]⁺.

VII. Получение 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-(*транс*-4-этоксициклогексил)-1H-пирозол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пирозол-1-ил)этилгидрофосфата калия



Аналогичную процедуру применяли в отношении процедуры, представленной выше для натриевой соли, но с использованием ацетата калия вместо ацетата натрия, и завершение реакции может занять больше времени. ¹H-ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 11,43 (1H, s, NH), 8,47 (1H, s, 1H от Н-5 пирозола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пирозола), 8,46 (1H, s, 1H от Н-5 пирозола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пирозола), 8,22 (1H, s, 1H от Н-5 пирозола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пирозола), 8,07-8,00 (1H, m, Н-4 или Н-5 пиридина), 8,02 (1H, s, 1H от Н-5 пирозола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пирозола), 7,25 (1H, d, J 8,5 Гц, 1H от Н-4 или Н-5 пиридина), 6,10 (1H, dq, J 9,0, 6,0 Гц, NCH(CH₃)O), 4,30 (1H, br t, J 11,5 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,47 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,34 (1H, br t, J 10,5 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 2,12-2,03 (4H, m, 4H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 2,00-1,78 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,63 (3H, d, J 6,0 Гц, CHCH₃), 1,39-1,29 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,09 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃); ³²P-ЯМР (162 МГц, D₆-DMSO) δ -2,0; ¹⁹F-ЯМР (380 МГц, D₆-DMSO) δ -72,5 (d, J 27,5 Гц), -124,4 (dd, J 30,5, 11,0 Гц); *масса/заряд*: 624 [M+H]⁺.

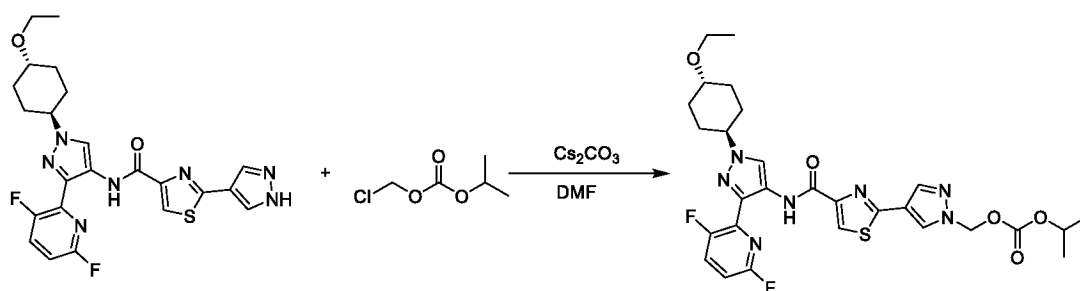
VIII. Получение 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол-1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-(*транс*-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)этилгидрофосфата (I-49)



Аналогичную процедуру применяли в отношении процедуры, представленной выше для натриевой соли, но с использованием трис(гидроксиметил)аминометана. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 11,45 (1H, s, NH), 8,49 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,47 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,25 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,08-8,02 (1H, m Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 8,05 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 7,27 (1H, br d, J 8,5 Гц, 1H от Н-4 или Н-5 пиридина), 6,11 (1H, dq, J 9,0, 6,0 Гц, $\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 4,31 (1H, br t, J 11,5 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,46 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 3,40 (6H, s, $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$), 3,34 (1H, br t, J 10,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 2,12-2,04 (4H, m, 4H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,89-1,79 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,65 (3H, d, J 6,0 Гц, CHCH_3), 1,39-1,29 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,09 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3); ^{32}P -ЯМР (162 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ -1,7; ^{19}F -ЯМР (380 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ -72,5 (d, J 27,5 Гц), -124,4 (dd, J 30,5, 11,0 Гц); *масса/заряд*: 624 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 14

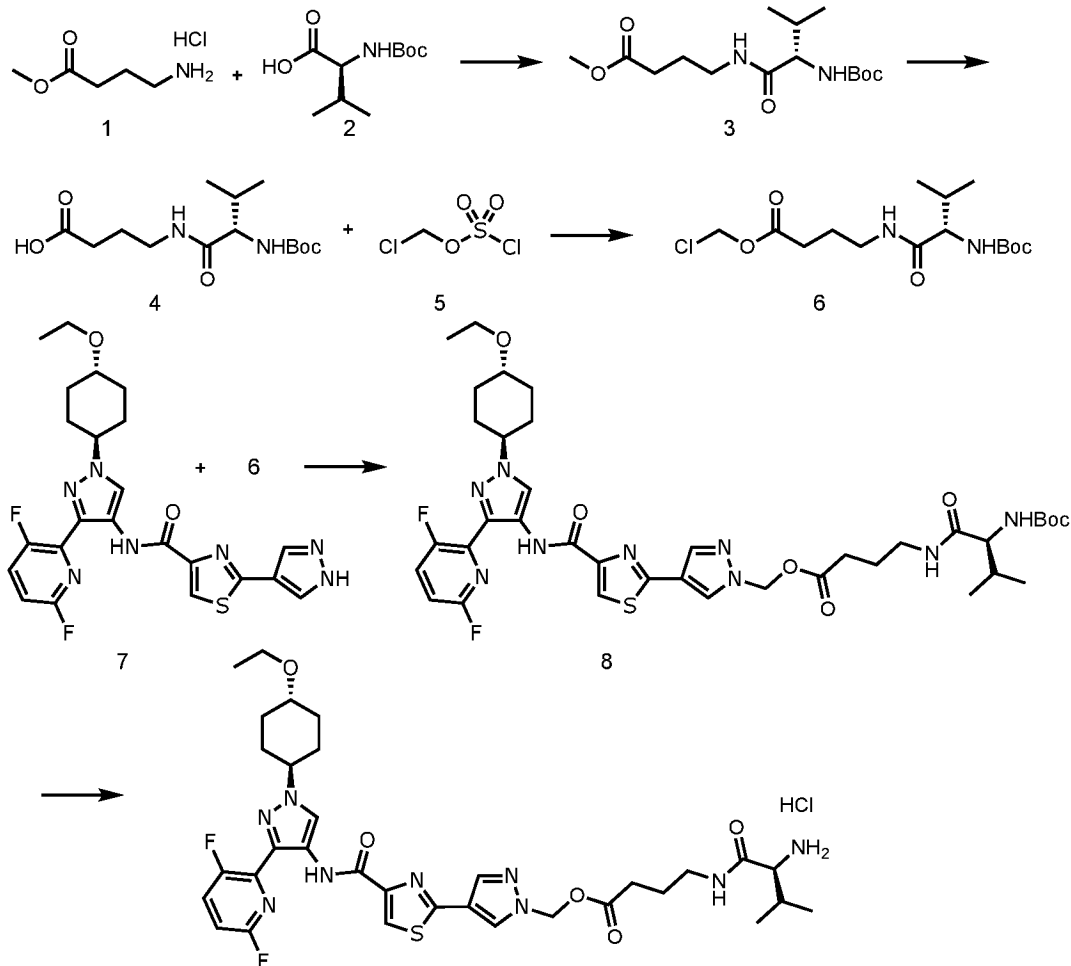
Синтез (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метилизопропилкарбоната (I-45)



К раствору *N*-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид (50 мг, 0,1 ммоль) и хлорметилизопропилкарбоната (20 мг, 0,13 ммоль) в безводном DMF (1 мл) добавляли карбонат цезия (40 мг, 0,12 ммоль). Затем обеспечивали перемешивание полученной реакционной смеси при окружающей температуре в течение ночи, и затем ее разбавляли водой (50 мл), чтобы получить после фильтрации и высушивания 4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метилизопропилкарбонат в виде белого твердого вещества массой 49 мг (80%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 11,73 (s, 1H), 8,55 – 8,47 (m, 2H), 8,26 – 8,15 (m, 2H), 7,88 (ddd, *J* = 9,7, 8,8, 6,2 Гц, 1H), 7,14 – 7,06 (m, 1H), 6,11 (d, *J* = 4,3 Гц, 2H), 4,96 – 4,88 (m, 1H), 4,36 – 4,25 (m, 1H), 3,60 (qd, *J* = 7,0, 1,4 Гц, 2H), 3,52 – 3,42 (m, 1H), 2,31 – 2,18 (m, 4H), 1,97 (q, *J* = 11,5 Гц, 2H), 1,54 – 1,41 (m, 2H), 1,29 (d, *J* = 6,3 Гц, 6H), 1,21 (t, *J* = 7,0 Гц, 3H). MS *m/e*: расчетное значение 615,21; найденное значение 616,2 (M+H)⁺.

Пример 15

Синтез гидрохлорида (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил-4-((*S*)-2-амино-3-метилбутанамидо)бутаноата (I-57)



I. Синтез метил-(*S*)-4-(2-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутанамидо)бутаноата (3)

К раствору гидрохлоридной соли метил-4-аминобутаноата 1 (306 мг, 2,0 ммоль) и (*tert*-бутоксикарбонил)-*L*-валина 2 (433 мг, 2,0 ммоль) в безводном DMF (5 мл) добавляли диизопропилэтиламин (568 мг, 0,76 мл, 4,4 ммоль). Затем смесь охлаждали до 0°C, и добавляли NATU (835 мг, 2,2 ммоль), и полученному раствору позволяли нагреться до окружающей температуры, и его перемешивали в течение 17 часов. Затем добавляли воду (50 мл) и этилацетат (100 мл), и органический слой отделяли, промывали водой (3 x 30 мл), солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии с использованием градиента 0-100% этилацетата в гексане с получением метил-(*S*)-4-(2-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-3-

метилбутанамидо)бутаноата 3 (591 мг, 94%) в виде бледного липкого масла. MS - *m/e*: расчетное значение 316,20; найденное значение 261,1 [M-⁴Bu+H]⁺.

II. Синтез (*S*)-4-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутанамидо)бутановой кислоты (4)

К раствору метил-(*S*)-4-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутанамидо)бутаноата 3 (583 мг, 1,85 ммоль) в смеси THF (4 мл) и MeOH (1 мл) добавляли водный раствор NaOH (1 мл, 4 н., 4 ммоль). Полученный раствор перемешивали при окружающей температуре в течение 15 часов. Большую часть смеси растворителей удаляли при пониженном давлении, и к полученному остатку добавляли воду (50 мл). Затем водный слой промывали этиловым эфиром (50 мл), подкисляли с помощью водного HCl (5 мл, 1 н.) до pH 4 и экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-4-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутанамидо)бутановой кислоты 4 (480 мг, 86%) в виде белого твердого вещества. MS - *m/e*: расчетное значение 302,18; найденное значение 247,2 [M-⁴Bu+H]⁺.

III. Синтез хлорметил-(*S*)-4-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутанамидо)бутаноата (6)

К раствору (*S*)-4-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутанамидо)бутановой кислоты 4 (370 мг, 1,23 ммоль) в смеси дихлорметана (7 мл) и воды (7 мл) добавляли бикарбонат натрия (412 мг, 4,90 ммоль) и бисульфат тетрабутиламмония (42 мг, 0,123 ммоль) с последующим добавлением хлорметилхлорсульфата 5 (233 мг, 143 мкл, 1,41 ммоль). Полученный раствор перемешивали при окружающей температуре в течение 2 дней, и добавляли дихлорметан (80 мл) и воду (30 мл). Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью хроматографии с использованием градиента 0-100% этилацетата в гексане с получением хлорметил-(*S*)-4-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутанамидо)бутаноата 6 (369 мг, 86%) в виде бесцветного масла. MS - *m/e*: расчетное значение 350,16; найденное значение 251,1 [M-⁸Oct+H]⁺.

IV. Синтез (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил-4-((*S*)-2-((*mpet*-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутанамидо)бутаноата (8)

К раствору хлорметил-((*S*)-4-(2-((*mpet*-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутанамидо)бутаноата 6 (45 мг, 0,128 ммоль) в безводном DMF (1 мл) добавляли диизопропилэтиламин (33,2 мг, 45 мкл, 0,128 ммоль) с последующим добавлением *N*-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамиды 7 (64 мг, 0,128 ммоль). Полученный раствор перемешивали при окружающей температуре в течение 2 дней, затем добавляли воду (20 мл), и водный раствор экстрагировали этилацетатом (2 x 40 мл). Затем объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (40-100% ацетонитрила в воде, забуференной 0,1% муравьиной кислотой). Желаемые фракции объединяли и лиофилизировали с получением (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил-4-((*S*)-2-((*mpet*-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутанамидо)бутаноата 8 (26 мг, 25%) в виде белой пены. MS - *m/e*: расчетное значение 813,34; найденное значение 814,3 [M+H]⁺.

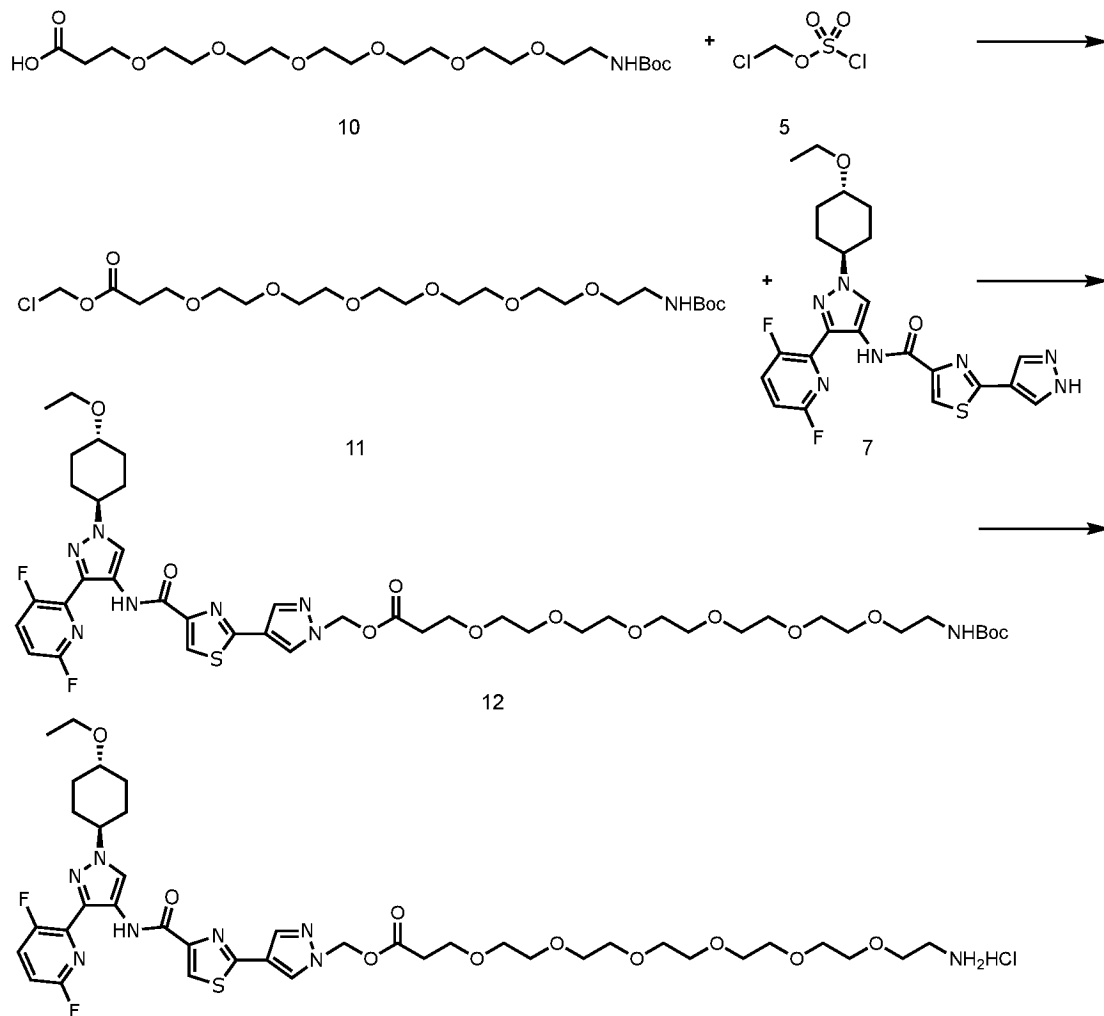
V. Синтез гидрохлорида (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил-4-((*S*)-2-амино-3-метилбутанамидо)бутаноата (I-57)

К суспензии (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил-4-((*S*)-2-((*mpet*-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутанамидо)бутаноата 8 (26 мг, 0,032 ммоль) в этилацетате добавляли HCl (0,31 мл, 4*M* в диоксане). Полученный раствор перемешивали при окружающей температуре в течение 19 часов. Мутный раствор получали, фильтровали, и полученное твердое вещество промывали этилацетатом и гексанами и высушивали под высоким вакуумом с получением гидрохлорида (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил-4-((*S*)-2-амино-3-метилбутанамидо)бутаноата (21,4 мг, 89%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400

МГц, CD_3OD) δ 8,51 – 8,48 (m, 2H), 8,22 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,89 (td, $J = 9,2, 6,2$ Гц, 1H), 7,09 (ddd, $J = 8,8, 3,4, 2,6$ Гц, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,31 (ddd, $J = 11,7, 8,4, 3,7$ Гц, 1H), 3,61 (q, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3,53 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 3,50 – 3,40 (m, 1H), 3,27 (dt, $J = 6,9, 3,4$ Гц, 2H), 2,48 (t, $J = 7,4$ Гц, 2H), 2,30 – 2,17 (m, 4H), 2,11 (dq, $J = 13,4, 6,4$ Гц, 1H), 2,05 – 1,91 (m, 2H), 1,86 (p, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,47 (q, $J = 11,8$ Гц, 2H), 1,21 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,01 (dd, $J = 6,9, 5,4$ Гц, 6H). MS m/e : расчетное значение 713,29; найденное значение 714,3 $[M+H]^+$

Пример 16

Синтез гидрохлорида (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил-1-амино-3,6,9,12,15,18-гексаоксагеникозан-21-оата (I-61)



I. Синтез хлорметил-2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17,20,23-гептаокса-5-азагексакозан-26-оата (11)

К раствору 2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17,20,23-гептаокса-5-азагексакозан-26-овой кислоты (250 мг, 0,551 ммоль) 10 в смеси дихлорметана (5,2 мл) и воды (5,2 мл) добавляли бикарбонат натрия (185 мг, 2,21 ммоль) и бисульфат тетрабутиламмония (18,7 мг, 0,0551 ммоль). Затем добавляли хлорметилхлорсульфат 5 (105 мг, 64 мкл, 0,634 ммоль), и полученный раствор перемешивали при окружающей температуре в течение 18 часов. Затем добавляли воду (10 мл), и полученный водный раствор экстрагировали дихлорметаном (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта

хлорметил-2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17,20,23-гептаокса-5-азагексакозан-26-оата 11 (303 мг, 100%) с чистотой 91%. Неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS - *m/e*: расчетное значение 501,23; найденное значение 402,1 [M-Вос+H]⁺.

II. Синтез (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил-2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17,20,23-гептаокса-5-азагексакозан-26-оата (12)

К раствору хлорметил-2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17,20,23-гептаокса-5-азагексакозан-26-оата 11 (51,8 мг, 0,103 ммоль) и *N*-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид 7 (51,5 мг, 0,103 ммоль) в безводном DMF (1 мл) добавляли безводный карбонат цезия (37 мг, 0,113 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при окружающей температуре в течение 16 часов. Затем добавляли воду (20 мл) и этилацетат (100 мл), и органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (30-100% ацетонитрила в воде, забуференной 0,1% муравьиной кислотой). Желаемые фракции объединяли, лиофилизировали с получением (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил-2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17,20,23-гептаокса-5-азагексакозан-26-оата 12 (57,4 мг, 58%) в виде бесцветного липкого масла. MS - *m/e*: расчетное значение 964,42; найденное значение 865,3 [M-Вос+H]⁺.

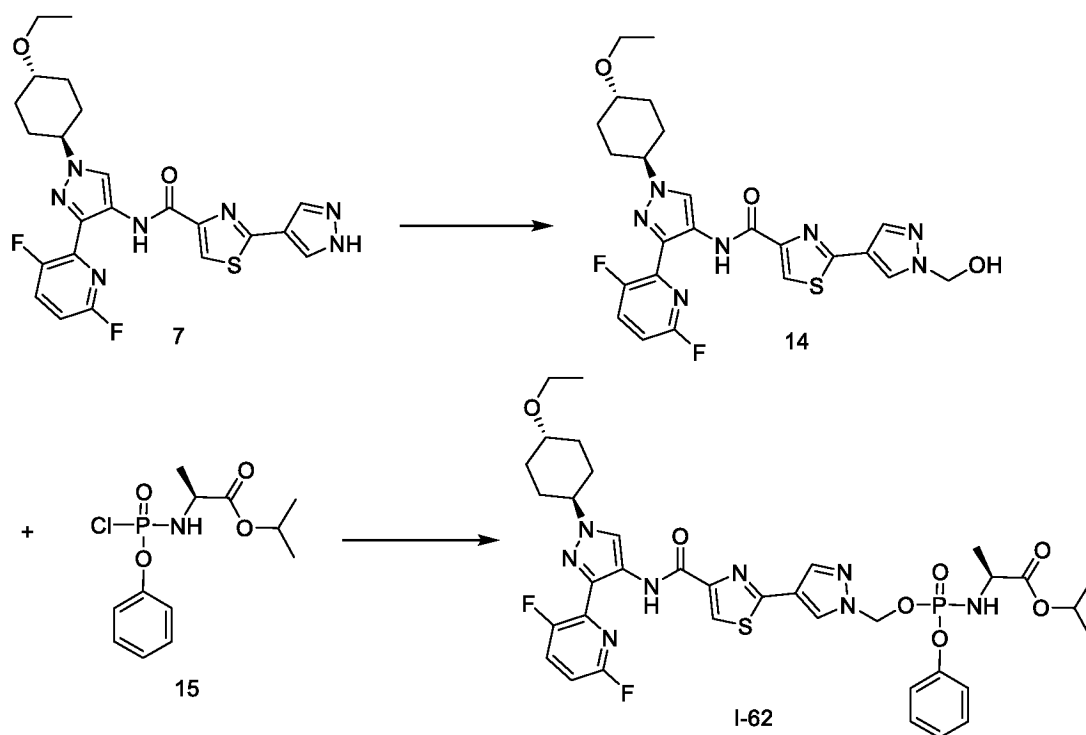
III. Синтез гидрохлорида (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил-1-амино-3,6,9,12,15,18-гексаоксагеникозан-21-оата (I-61)

К раствору (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил-2,2-диметил-4-оксо-3,8,11,14,17,20,23-гептаокса-5-азагексакозан-26-оата 12 (57,4 мг, 0,0595 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли HCl (2,4 мл, 1М в этиловом эфире, 2,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали при окружающей температуре в течение 2 дней. Все растворители удаляли при пониженном давлении, и полученный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (0-70% ацетонитрила в воде, забуференной 0,1% муравьиной

кислотой). Желаемые фракции объединяли, и добавляли раствор HCl (65 мкл, 1 н.), и лиофилизировали с получением гидрохлорида (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*r*,4*r*)-4-этоксисиклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил-1-амино-3,6,9,12,15,18-гексаоксагеникозан-21-оата (19 мг, 35%) в виде липкого бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 11,71 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 8,28 – 8,16 (m, 2H), 7,90 (td, $J = 9,2, 6,1$ Гц, 1H), 7,21 – 7,00 (m, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,31 (ddd, $J = 11,8, 8,3, 3,7$ Гц, 1H), 3,76 (t, $J = 5,9$ Гц, 2H), 3,72 – 3,48 (m, 24H), 3,06 (t, $J = 5,1$ Гц, 2H), 2,70 (t, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,66 (s, 1H), 2,30 – 2,17 (m, 4H), 1,97 (dt, $J = 13,7, 11,2$ Гц, 2H), 1,56 – 1,41 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,21 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H). MS m/e : расчетное значение 864,37; найденное значение 865,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 17

Синтез изопротил(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксисиклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-*L*-аланината (I-62)



I. Синтез *N*-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксисиклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1-(гидроксиметил)-1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида (14)

К раствору *N*-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксисиклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамида 7 (501 мг, 1 ммоль) в абсолютном этаноле (3 мл) добавляли водный раствор формальдегида (162 мг, 0,15 мл,

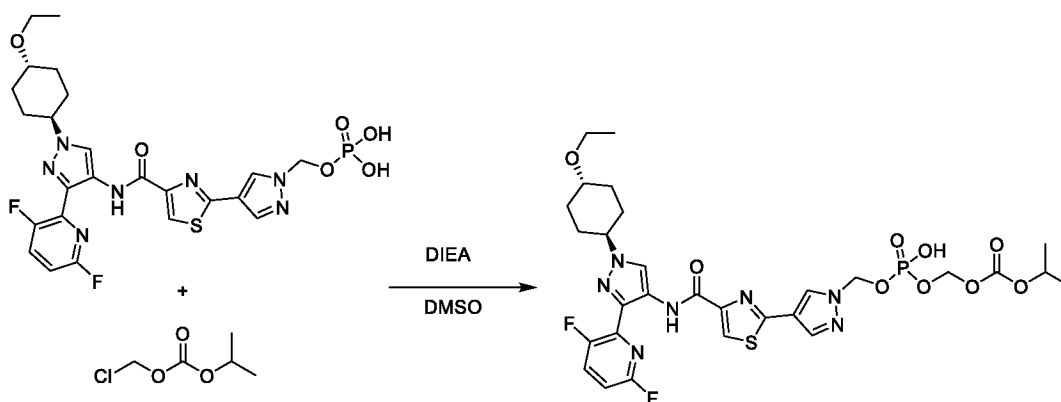
37% по весу, 2 ммоль). Полученный раствор нагревали при 50°C в течение 18 часов, и полученную мутную реакционную смесь фильтровали, промывали абсолютным этанолом и гексанами. Полученное белое твердое вещество помещали под высокий вакуум с получением *N*-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1-(гидроксиметил)-1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид 14 (385 мг, 73%). ¹H ЯМР (400 МГц, *DMSO-d*₆) δ 11,47 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 8,5 Гц, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 15,2 Гц, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,43 (d, *J* = 7,7 Гц, 2H), 4,33 (s, 1H), 3,47 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,08 (d, *J* = 11,9 Гц, 4H), 1,86 (d, *J* = 13,4 Гц, 2H), 1,35 (d, *J* = 12,3 Гц, 2H), 1,10 (t, *J* = 7,0 Гц, 3H). MS *m/e*: расчетное значение 529,17; найденное значение 530,1[M+H]⁺.

II. Синтез изопропил(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-*L*-аланината (I-62)

К раствору *N*-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1-(гидроксиметил)-1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид 14 (57,3 мг, 0,108 ммоль) в безводном дихлорметане (2 мл) добавляли диизопропилэтиламин (28 мг, 38 мкл, 0,217 ммоль) с последующим добавлением изопропил(хлор(фенокси)фосфорил)-*L*-аланината 15 (36,4 мг, 30 мкл, 0,119 ммоль). Полученный раствор перемешивали при окружающей температуре в течение 2 дней и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (50-100% ацетонитрила в воде, забуференной 0,1% муравьиной кислотой), и желаемые фракции объединяли и лиофилизировали с получением изопропил(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-*L*-аланината (16 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, *CD*₃*OD*) δ 8,51 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 8,24 (d, *J* = 4,5 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,87 (ddd, *J* = 9,7, 8,8, 6,2 Гц, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 7,21 – 7,01 (m, 4H), 6,11 (d, *J* = 11,8 Гц, 1H), 6,06 (dd, *J* = 11,6, 2,3 Гц, 1H), 4,95 (pd, *J* = 6,3, 5,3 Гц, 1H), 4,38 – 4,25 (m, 1H), 3,99 – 3,81 (m, 1H), 3,60 (q, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3,51 – 3,39 (m, 1H), 2,32 – 2,14 (m, 4H), 1,98 (q, *J* = 12,1, 11,6 Гц, 2H), 1,47 (q, *J* = 12,1 Гц, 2H), 1,32 (ddd, *J* = 8,8, 7,2, 1,2 Гц, 3H), 1,26 – 1,09 (m, 9H). MS *m/e*: расчетное значение 798,25; найденное значение 799,2 [M+H]⁺

Пример 18

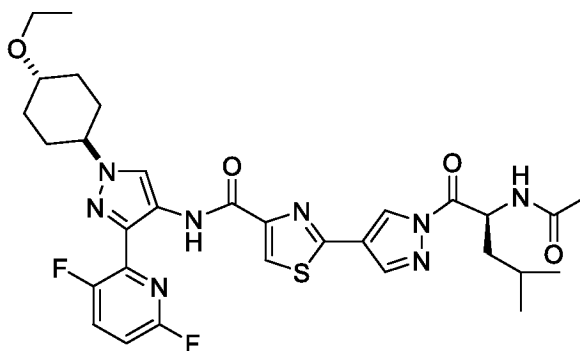
Синтез (((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)окси)метилизопропилкарбоната (I-60)



К раствору (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфата (1,00 г, 1,64 ммоль, 1,0 экв.) в диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли хлорметилизопропилкарбонат (2,17 мл, 16,4 ммоль, 10 экв.) и диизопропилэтиламин (2,71 мл, 16,4 ммоль, 10 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (C-18, вода/ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислотой) с получением указанного в заголовке соединения (309 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,6 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,57–7,51 (m, 1H), 6,81–6,79 (m, 1H), 5,97 (d, $J = 10,8$ Гц, 2H), 5,65 (d, $J = 10,8$ Гц, 2H), 4,93–4,87 (m, 1H), 4,27–4,21 (m, 1H), 3,57 (q, $J = 7,2, 6,8$ Гц, 2H), 3,41–3,35 (m, 1H), 2,32–2,22 (m, 4H), 1,93–1,84 (m, 2H), 1,52–1,43 (m, 2H), 1,33–1,24 (m, 9H). MS m/e : расчетное значение 725,18; найденное значение 726,2 (M+H) $^+$.

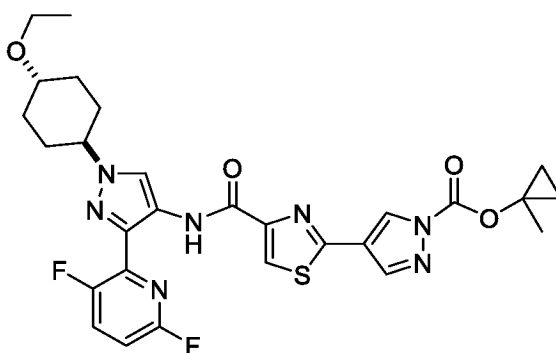
Следующие иллюстративные соединения получали с помощью способов согласно примерам 4-18. Данные об определении характеристик этих дополнительных соединений приведены ниже.

I-6: 2-(1-(ацетил-*L*-лейцил)-1*H*-пиразол-4-ил)-*N*-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,78 (1H, s, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,50 (1H, s, Н-5 тиазола или Н-5 пиразола), 8,36 (1H, s, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,14 (1H, s, Н-5 тиазола или Н-5 пиразола), 7,65 (1H, td, J 9,0, 6,0 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,91 (1H, ddd, J 9,0, 3,5, 2,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,11 (1H, d, J 9,0 Гц, NHCOCH_3), 5,88 (1H, m, COCH_2NHCO), 4,27 (1H, tt, J 11,5, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,56 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 3,37 (1H, tt, J 10,5, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 2,30 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 2,22 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 2,08 (3H, s, COCH_3), 1,89 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,86-1,76 (2H, m, 2H от $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,65 (1H, m, 1H от $\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,33 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,22 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 1,07 (3H, d, J 6,0 Гц, 1 x CH_3 от $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,97 (3H, d, J 6,5 Гц, 1 x CH_3 от $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); *масса/заряд*: 677 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 655 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (найденное значение $[\text{M}+\text{H}]^+$, 655,2623, $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$ предусматривает $[\text{M}+\text{H}]^+$ 655,2621).

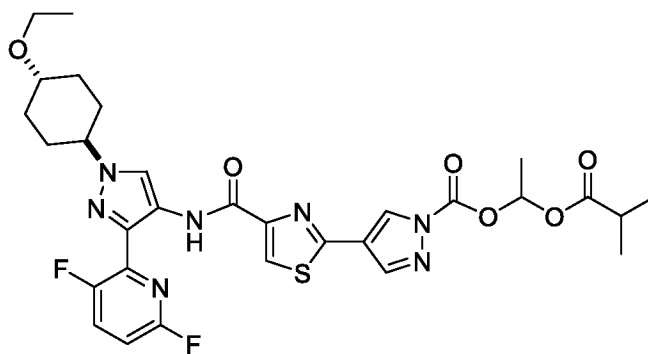
I-7: 1-метилциклопропил-4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат



^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,73 (1H, s, 1H от Н-5 тиазола, Н-5 пиразола или Н-3, Н-5 пиразола), 8,50 (1H, s, 1H от Н-5 тиазола, Н-5 пиразола или Н-3, Н-5 пиразола), 8,33 (1H, s, 1H от Н-5 тиазола, Н-5 пиразола или Н-3, Н-5 пиразола), 8,13 (1H, s, 1H от Н-5 тиазола, Н-5 пиразола или Н-3, Н-5 пиразола), 7,66 (1H, td, J 9,0, 6,0 Гц, Н-4 или Н-5

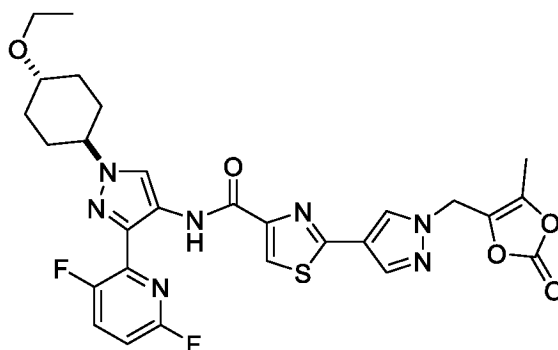
пиридина), 6,88 (1H, ddd, J 9,0, 3,5, 2,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 4,28 (1H, tt, J 11,5, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,56 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 3,37 (1H, tt, J 10,5, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 2,30 (2H, br t, J 11,5 Гц, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 2,22 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,89 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,76 (3H, s, CH_3), 1,47 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,24 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3 сPr), 1,23 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 0,86 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3 сPr); ^{19}F -ЯМР (380 МГц, CDCl_3) δ -72,6, -124,3; *масса/заряд*: 598 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (найденное значение $[\text{M}+\text{H}]^+$, 598,2035, $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ предусматривает $[\text{M}+\text{H}]^+$ 598,2043).

I-8: 1-(изобутирилокси)этил-4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат



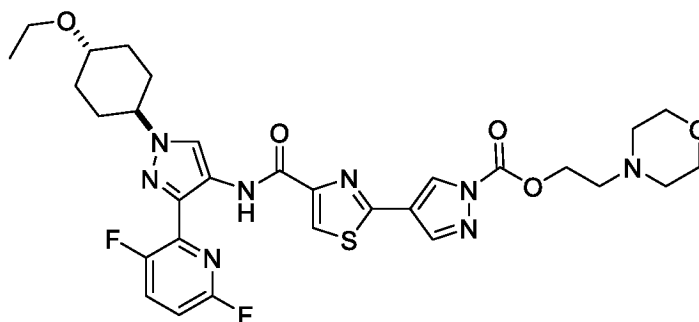
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,76 (1H, s, 1H от Н-5 тиазола, Н-5 пиразола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,51 (1H, s, 1H от Н-5 тиазола, Н-5 пиразола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,38 (1H, s, 1H от Н-5 тиазола, Н-5 пиразола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,14 (1H, s, 1H от Н-5 тиазола, Н-5 пиразола, Н-3, Н-5 пиразола), 7,66 (1H, td, J 9,0, 6,0 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 7,15 (1H, q, J 5,5 Гц, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 6,87 (1H, ddd, J 9,0, 3,5, 2,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 4,28 (1H, tt, J 11,5, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,57 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 3,37 (1H, tt, J 10,5, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 2,63 (1H, гептет, J 7,0 Гц, $\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$), 2,30 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 2,22 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,90 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,74 (3H, d, J 5,5 Гц, $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 1,47 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,23 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 1,21 (3H, d, J 7,0 Гц, 1 x CH_3 от $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,21 (3H, d, J 6,5 Гц, 1 x CH_3 от $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); ^{19}F -ЯМР (380 МГц, CDCl_3) δ -72,6 (ddd, J 27,0, 5,5, 4,0 Гц), -124,3 (ddd, 27,0, 9,5, 2,5 Гц); *масса/заряд*: 658 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (найденное значение $[\text{M}+\text{H}]^+$, 658,2553, $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$ предусматривает $[\text{M}+\text{H}]^+$ 658,2254).

I-9: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,50 (1H, s, 1H от Н-5 тиазола, Н-5 пиразола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,49 (1H, s, 1H от Н-5 тиазола, Н-5 пиразола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,11 (1H, s, 1H от Н-5 тиазола, Н-5 пиразола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,09 (1H, s, 1H от Н-5 тиазола, Н-5 пиразола, Н-3, Н-5 пиразола), 7,67 (1H, td, J 9,0, 6,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,92 (1H, dt, J 9,0, 3,0 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 5,19 (1H, d, J 4,5 Гц, 1H от NCH_2C), 4,73 (1H, d, J 4,5 Гц, 1H от NCH_2C), 4,28 (1H, tt, J 11,5, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,57 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 3,38 (1H, tt, J 10,5, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 2,36 (3H, s, CCH_3), 2,30 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 2,23 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,90 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,48 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,23 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH_2CCH_3); ^{19}F -ЯМР (380 МГц, CDCl_3) δ -73,5, -124,1 (ddd, 27,0, 9,5, 3,0 Гц); *масса/заряд*: 612 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (найденное значение $[\text{M}+\text{H}]^+$, 612,1835, $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ предусматривает $[\text{M}+\text{H}]^+$ 612,1857).

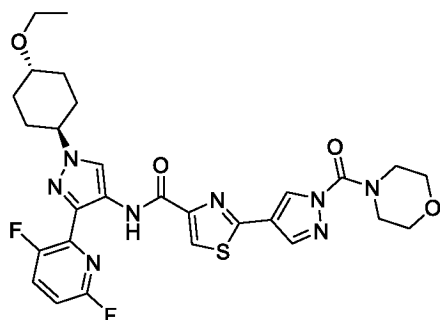
I-10: 2-морфолиноэтил-4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат



^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,75 (1H, s, 1H от Н-5 тиазола, Н-5 пиразола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,49 (1H, s, 1H от Н-5 тиазола, Н-5 пиразола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,35 (1H, s, 1H

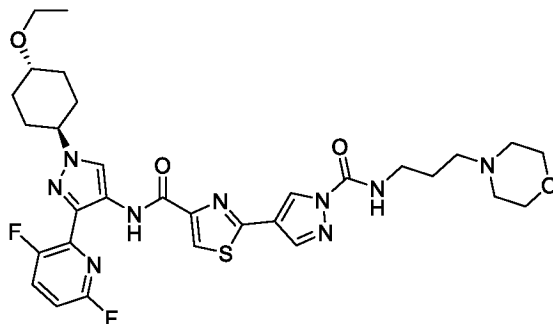
от Н-5 тиазола, Н-5 пиразола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,13 (1H, s, 1H от Н-5 тиазола, Н-5 пиразола, Н-3, Н-5 пиразола), 7,64 (1H, td, J 9,0, 6,0 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,86 (1H, dt, J 8,5, 3,5, 2,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 4,63 (2H, t, J 6,0 Гц, COOCH₂CH₂N), 4,26 (1H, tt, J 11,5, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,70, 3,68 (4H, 2d АВ-системы, J 4,5 Гц, 4H от морфолина), 3,55 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,36 (1H, tt, J 10,5, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 2,84 (2H, t, J 6,0 Гц, COOCH₂CH₂N), 2,58, 2,57 (4H, 2d АВ-системы, J 4,5 Гц, 4H от морфолина), 2,28 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 2,20 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,88 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,45 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,21 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃); ¹⁹F-ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -72,7 (ddd, J 27,0, 5,5, 4,0 Гц), -124,3 (ddd, 27,0, 11,0, 9,5 Гц); *масса/заряд*: 657 [M+H]⁺.

I-12: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-(морфолин-4-карбонил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



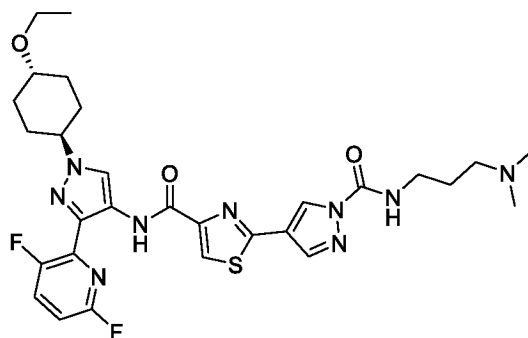
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,71 (1H, s, Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,50 (1H, s, Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,26 (1H, d, J 0,5 Гц), 8,10 (1H, s, Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 7,64 (1H, td, J 9,0, 6,0 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,90 (1H, ddd, J 9,0, 3,5, 2,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 4,27 (1H, tt, J 11,5, 4,0, 3,83, 3,82 (4H, 2d АВ-системы, J 4,0 Гц, 4H от морфолина), 3,56 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,36 (1H, tt, J 11,0, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), (Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,94 (4H, br s, 4H от морфолина), 2,33-2,25 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 2,55-1,90 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,94-1,84 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,52-1,41 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,22 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃); ¹⁹F-ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -72,5, -124,4; *масса/заряд*: 613 [M+H]⁺ (найденное значение [M+H]⁺, 613,2163, C₂₈H₃₀F₂N₈O₄S предусматривает [M+H]⁺ 613,2152).

I-13: *N*-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1-((3-морфолинопропил)карбамоил)-1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,85 (1H, t, J 5,0 Гц, CONHCH_2), 8,79 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,49 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,25 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,08 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 7,36 (1H, td, J 9,0, 6,0 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 6,90 (1H, ddd, J 9,0, 3,5, 2,5 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 4,26 (1H, tt, J 12,0, 4,0 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 3,85, 3,84 (4H, 2d АВ-системы, J 4,5 Гц, 4H от морфолина), 3,60-3,56 (2H, m, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,55 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 3,36 (1H, tt, J 10,5, 4,0 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 2,57-2,54 (2H, m, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,51 (4H, br s, 4H от морфолина), 2,30-2,26 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 2,23-2,18 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,93-1,84 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,84-1,78 (2H, m, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1,51-1,41 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,21 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3); ^{19}F -ЯМР (380 МГц, CDCl_3) δ -72,6 (ddd, J 27,0, 5,5, 4,0 Гц), -124,5 (ddd, J 27,0, 9,5, 2,5 Гц); *масса/заряд*: 670 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

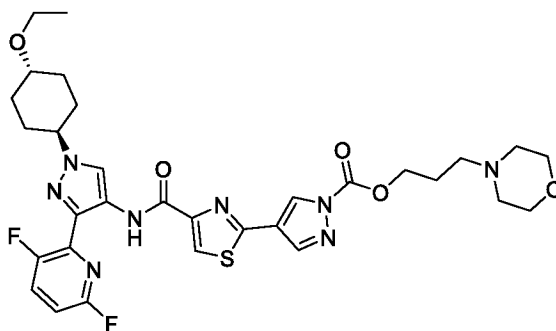
I-14: *N*-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1-((3-(диметиламино)пропил)карбамоил)-1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,80 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,49 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,36 (1H, t, J 5,5

Гц, CONH пиразола), 8,20 (1H, d, J 0,5 Гц, Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,08 (1H, s, Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 7,63 (1H, td, J 9,0, 6,0 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,89 (1H, ddd, J 9,0, 3,5, 2,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 4,26 (1H, tt, J 11,5, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,58-3,52 (4H, m, OCH₂CH₃, CONHCH₂ пиразола), 3,36 (1H, tt, J 10,5, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 2,44 (2H, t, J 6,5 Гц, CH₂N(CH₃)₂), 2,26 (6H, s, N(CH₃)₂), 2,30-2,18 (4H, m, 4H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,93-1,83 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,79 (2H, пентет, J 6,5 Гц, NCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂), 1,51-1,41 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,21 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃); ¹⁹F-ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -72,6, -124,5; *масса/заряд*: 628 [M+H]⁺ (найденное значение [M+H]⁺, 628,2628, C₂₉H₃₅F₂N₉O₃S предусматривает [M+H]⁺ 628,2624).

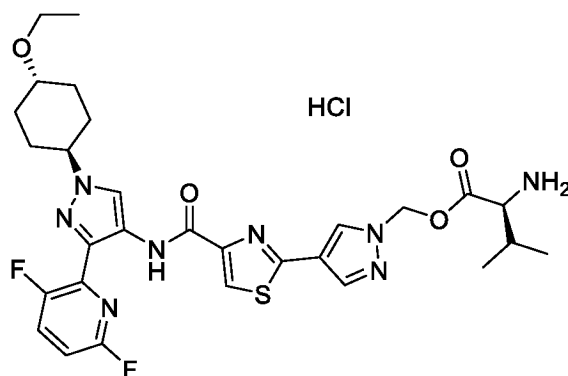
I-15: 3-морфолинопропил-4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат



¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,75 (1H, s, Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,49 (1H, s, Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,34 (1H, s, Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,12 (1H, s, Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 7,64 (1H, td, J 9,0, 6,0 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,87 (1H, ddd, J 9,0, 3,5, 2,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 4,61 (2H, 6,5 Гц, 2H от OCH₂CH₂CH₂N), 4,26 (1H, tt, J 11,5, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,66, 3,65 (4H, 2d АВ-системы, J 4,5 Гц, 4H от морфолина), 3,55 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,35 (1H, tt, J 10,5, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 2,52 (2H, J 7,0 Гц, 2H от OCH₂CH₂CH₂N), 2,44 (4H, m, 4H от морфолина), 2,30-2,24 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 2,24-2,17 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 2,05 (2H, пентет, J 6,5 Гц, OCH₂CH₂CH₂N), 1,93-1,83 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,51-1,41 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,21 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃); ¹⁹F-ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -72,7 (ddd, J 28,5, 5,5, 4,0 Гц),

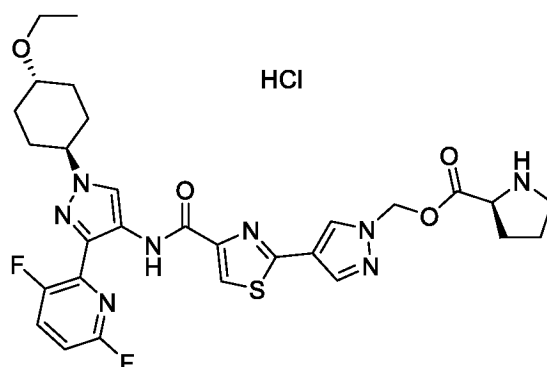
-124,3 (ddd, J 28,0, 9,5, 2,5 Гц); *масса/заряд*: 671 [M+H]⁺ (найденное значение [M+H]⁺, 671,2560, C₃₁H₃₆F₂N₈O₅S предусматривает [M+H]⁺ 671,2570).

I-16: гидрохлоридная соль (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил-*L*-валината



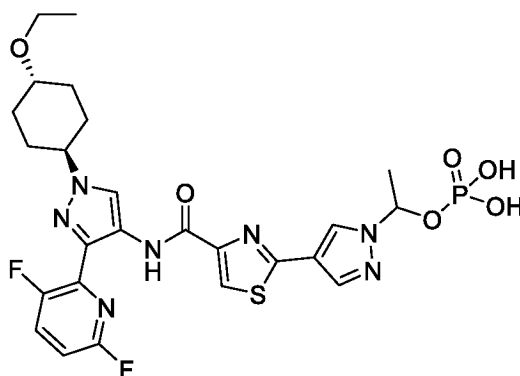
¹H-ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 8,66 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,51 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,35 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,22 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,07 (1H, td, J 9,0, 6,0 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 7,25 (1H, ddd, J 8,5, 3,0, 2,5 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 6,2x, 6,2x (2d АВ-системы, J Гц, NCH₂OCO), 4,32 (1H, tt, J 11,5, 3,0 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 3,90 (1H, d, J 4,0 Гц, COCHNH₂), 3,45 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,30 (1H, tt, J 11,0, 4,0 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 2,12-2,00 (5H, m, 4H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана, CH(CH₃)₂), 1,88-1,80 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,38-1,29 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,08 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 0,87 (3H, d, J 7,0 Гц, 3H от CH(CH₃)₂), 0,83 (3H, d, J 7,0 Гц, 3H от CH(CH₃)₂); ¹³C-ЯМР (100 МГц, D₆-DMSO) δ 168,8, 160,2, 157,6, 157,5 (d, J 236,0 Гц), 153,5 (dd, J 259,0, 4,5 Гц), 149,4, 139,5 (d, 6,5 Гц), 138,2 (t, J 14,5 Гц), 132,6 (d, 8,5 Гц), 132,3, 131,9 (dd, 22,5, 9,5 Гц), 124,4, 121,4, 120,3, 117,8, 109,2 (br d, J 34,0 Гц), 76,0, 73,6, 63,0, 60,8, 57,4, 30,9 (2C), 29,8, 18,6, 17,7, 16,1; ¹⁹F-ЯМР (380 МГц, D₆-DMSO) δ -73,0 (d, J 28,5 Гц), -124,1 (dd, J 27,0, 9,5 Гц); *масса/заряд*: 629 [M+H]⁺ (найденное значение [M+H]⁺, 629,2477, C₂₉H₃₄F₂N₈O₄S предусматривает [M+H]⁺ 629,2465).

I-17: гидрохлоридная соль (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил-*L*-пролината



^1H -ЯМР (400 МГц, D_6 -DMSO) δ 11,48 (1H, s, 1 x NH), 9,32 (1H, br s, 1 x NH), 8,66 (1H, Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,51 (1H, s, Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,35 (1H, s, Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,22 (1H, s, Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,07 (1H, td, J 9,5, 6,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 7,26 (1H, dt, J 8,5, 2,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,24 (2H, s, $\text{NCH}_2\text{OCOCHN}$), 4,42 (1H, tt, J 8,5, 3,5 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,45 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 3,33 (1H, tt, J 10,0, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,23-3,11 (2H, m, COCHNHCH_2), 2,27-2,19 (1H, m, 1H от COCH(NH)CH_2), 2,10-2,04 (4H, m, 4H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,98-1,80 (5H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана, 3H от $\text{COCH(NH)CH}_2\text{CH}_2$), 1,38-1,29 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,08 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3); ^{19}F -ЯМР (380 МГц, D_6 -DMSO) δ -73,0 (d, J 27,5 Гц), -124,1 (dd, J 27,0, 9,5 Гц); *масса/заряд*: 627 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

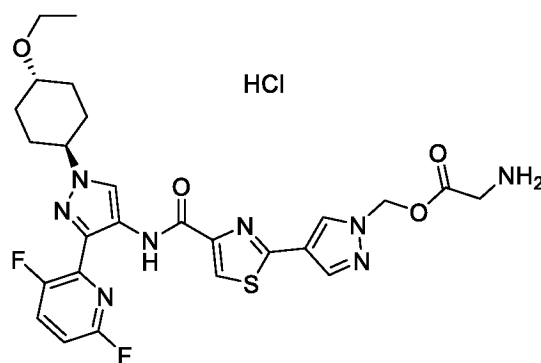
I-18: 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)этилдигидрофосфат



^1H -ЯМР (400 МГц, D_6 -DMSO) δ 11,45 (1H, s, NH), 8,55 (1H, s, Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,50 (1H, s, Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5

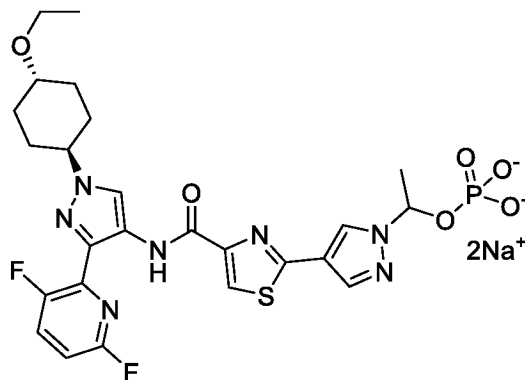
пиразола), 8,30 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,13 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,06 (1H, td, J 9,5, 6,5 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 7,24 (1H, dt, J 9,0, 2,5 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 6,28-6,21 (1H, m, NCH(CH₃)O), 4,31 (1H, br t, J 11,5 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 3,46 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,30 (1H, br t, J 10,5 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 2,10-2,03 (4H, m, 4H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,88-1,78 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,77 (3H, d, J 6,0 Гц, NCH(CH₃)O), 1,38-1,29 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,08 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃); ¹⁹F-ЯМР (380 МГц, D₆-DMSO) δ -72,8, -124,2; ³²P-ЯМР (380 МГц, D₆-DMSO) δ -3,3; *масса/заряд*: 624 [M+H]⁺ (найденное значение [M+H]⁺, 624,1610, C₂₅H₂₈F₂N₇O₆PS предусматривает [M+H]⁺ 624,1600).

I-19: гидрохлоридная соль (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилглицината



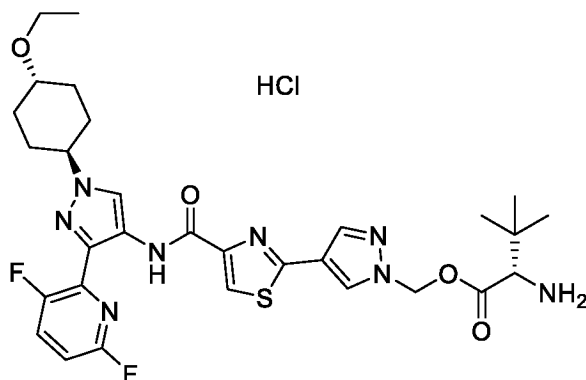
¹H-ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 11,47 (1H, s, NH), 8,67 (1H, s, 1H от H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,52 (1H, s, 1H от H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,37 (1H, s, 1H от H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,34 (2H, br s, NH₂), 8,23 (1H, s, 1H от H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,09 (1H, td, J 9,5, 6,5 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 7,27 (1H, dt, J 8,5, 2,5 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 6,25 (2H, s, NCH₂O или COCH₂NH₂), 4,33 (1H, tt, J 11,5, 3,5 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 3,89 (2H, s, NCH₂O или COCH₂NH₂), 3,47 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,34 (1H, tt, J 11,0, 3,5 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 2,12-2,04 (4H, m, 4H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,91-1,80 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,41-1,29 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,10 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃); ¹⁹F-ЯМР (380 МГц, D₆-DMSO) δ -72,9, -124,1; *масса/заряд*: 587 [M+H]⁺ (найденное значение [M+H]⁺, 587,1996, C₂₆H₂₈F₂N₈O₄S предусматривает [M+H]⁺ 587,1995).

I-20: 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилфосфат натрия



^1H -ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 8,05 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 7,86 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 7,55 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 7,52 (1H, s, H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 7,37 (1H, m, H-4 или H-5 пиридина), 6,59 (1H, m, H-4 или H-5 пиридина), 6,00 (1H, t, J 7,5 Гц, $\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 3,94 (1H, m, H-1 или H-4 циклогексана), 3,56 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 3,43 (1H, m, H-1 или H-4 циклогексана), 2,16-2,08 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 2,07-2,00 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,69 (3H, d, J 6,0 Гц, $\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 1,68-1,60 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,36-1,25 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,10 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3); ^{19}F -ЯМР (380 МГц, D_2O) δ -72,8, -124,8; ^{32}P -ЯМР (380 МГц, D_2O) δ 1,2; масса/заряд: 624 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

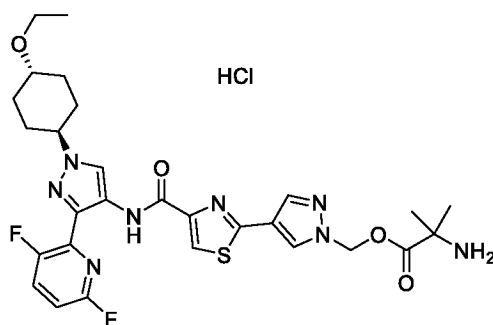
I-21: гидрохлоридная соль (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-(S)-2-амино-3,3-диметилбутаноата



^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 11,47 (1H, s, NH), 8,68 (1H, s, 1H от H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,52 (1H, s, 1H от H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или

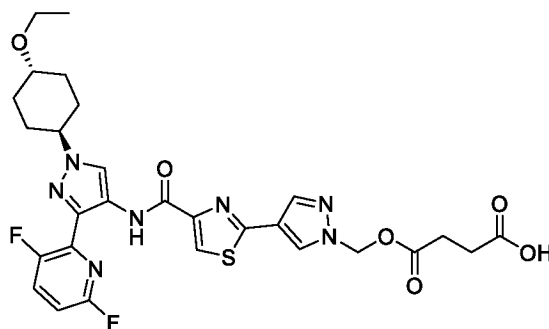
H-5 пиразола), 8,43 (2H, br s, NH₂), 8,37 (1H, s, 1H от H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,24 (1H, s, 1H от H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,09 (1H, td, J 9,5, 6,5 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 7,26 (1H, br d, J 8,5 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 6,34, 6,24 (2H, 2d АВ-системы, J 11,0 Гц, NCH₂O), 4,33 (1H, br t, J 11,5, Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 3,86 (1H, s, COCH(tBu)NH₂), 3,47 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,38-3,30 (1H, m, H-1 или H-4 циклогексана), 2,12-2,05 (4H, m, 4H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,91-1,81 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,40-1,30 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,10 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 0,93 (9H, s, C(CH₃)₃); ¹⁹F-ЯМР (380 МГц, D₆-DMSO) δ -72,9, -124,1; *масса/заряд*: 643 [M+H]⁺ (найденное значение [M+H]⁺, 643,2607, C₃₀H₃₆F₂N₈O₄S предусматривает [M+H]⁺ 643,2621).

I-23: гидрохлоридная соль (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил-2-амино-2-метилпропаноата



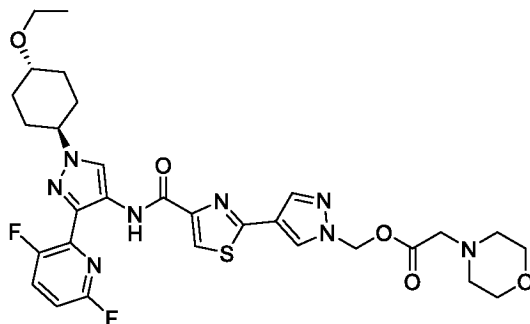
¹H-ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 8,68 (1H, s, 1H от H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,52 (2H, br s, 2 x NH), 8,52 (1H, s, 1H от H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,37 (1H, s, 1H от H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,24 (1H, s, 1H от H-5 пиразола, H-5 тиазола, H-3 или H-5 пиразола), 8,09 (1H, td, J 9,0, 6,5 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 7,26 (1H, dt, J 9,0, 3,0 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 6,26 (2H, s, NCH₂O), 4,33 (1H, br t, J 12,0 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 3,47 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,34 (1H, tt, J 10,5, 3,5 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 2,11-2,04 (4H, m, 4H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,91-1,80 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,43 (6H, s, C(CH₃)₂), 1,41-1,30 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,10 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃); ¹⁹F-ЯМР (380 МГц, D₆-DMSO) δ -72,9, -124,1; *масса/заряд*: 615 [M+H]⁺ (найденное значение [M+H]⁺, 615,2343, C₂₈H₃₂F₂N₈O₄S предусматривает [M+H]⁺ 615,2309).

I-24: 4-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метокси)-4-оксобутановая кислота



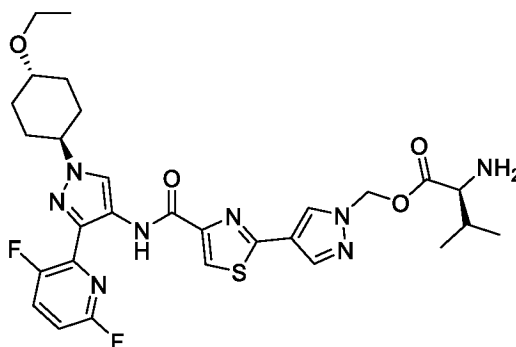
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,71 (1H, s, NH), 8,48 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,29 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,14 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,06 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 7,63 (1H, td, J 9,0, 6,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,88 (1H, ddd, J 8,5, 3,5, 2,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,11 (2H, s, OCH_2O), 4,26 (1H, tt, J 11,5, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,56 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 3,37 (1H, tt, J 10,5, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 2,69 (4H, br s, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2,32-2,18 (4H, m, 4H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,94-1,83 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,52-1,42 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,22 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3); ^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 175,8, 171,6, 159,8, 158,2, 157,5 (d, J 237,5 Гц), 153,4 (dd, J 260,5, 4,5 Гц), 150,1, 139,7 (d, J 5,0 Гц), 138,7 (t, J 14,5 Гц), 133,0 (d, J 8,5 Гц), 130,4 (d, J 5,0 Гц), 129,9 (dd, J 22,5, 9,0 Гц), 122,0, 121,8, 119,4, 118,6, 107,6 (dd, J 40,5, 5,5 Гц), 76,4, 72,4, 63,7, 61,5, 31,0, 30,9, 28,7, 28,5, 15,7; ^{19}F -ЯМР (380 МГц, CDCl_3) δ -72,5 dd, J 27,5, 9,5 Гц), -124,4 (ddd, J 28,5, 9,5, 2,5 Гц); *масса/заряд*: 630 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (найденное значение $[\text{M}+\text{H}]^+$, 630,1927, $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$ предусматривает $[\text{M}+\text{H}]^+$ 630,1941).

I-28: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-2-морфолиноацетат



^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,50 (1H, s, 1H от пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,31 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,17 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,06 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 7,65 (1H, td, J 9,0, 6,0 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,89 (1H, ddd, J 8,5, 3,0, 2,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,13 (2H, s, NCH_2O), 4,27 (1H, tt, J 11,5, 3,5 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,73, 3,72 (4H, 2d АВ-системы, J 4,5 Гц, 4H от морфолина), 3,56 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 3,37 (1H, tt, J 10,5, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,29 (2H, s, COCH_2N), 2,57, 2,56 (4H, 2d АВ-системы, J Гц, 4H от морфолина), 2,32-2,26 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 2,26-2,18 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,94-1,84 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,52-1,42 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,22 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3); ^{19}F -ЯМР (380 МГц, CDCl_3) δ -72,6 (ddd, J 27,0, 7,0, 2,5 Гц), -124,4 ((ddd, J 27,0, 9,5, 2,5 Гц); *масса/заряд*: 657 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (найденное значение $[\text{M}+\text{H}]^+$, 657,2432, $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$ предусматривает $[\text{M}+\text{H}]^+$ 657,2414).

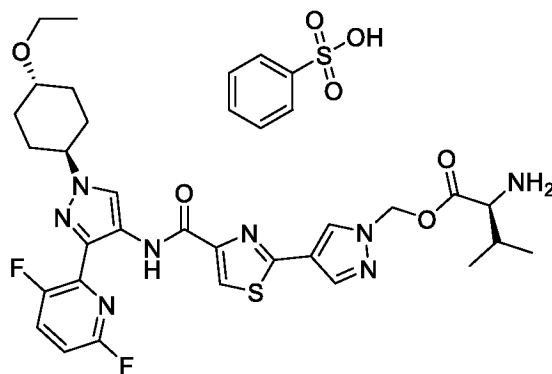
I-29: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-L-валинат



^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,72 (1H, s, NH), 8,49 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,31 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5

пиразола), 8,16 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,05 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 7,65 (1H, td, J 9,0, 6,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,88 (1H, dt, J 8,5, 3,0 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,14, 6,10 (2H, 2d АВ-системы, J 10,5 Гц, NCH₂O), 4,26 (1H, tt, J 11,5, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,45 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,40-3,32 (2H, m, Н-1 или Н-4 циклогексана, СОСННН₂), 2,33-2,25 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 2,23-2,17 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 2,05-2,01 (1H, m, СНСН(CH₃)₂), 1,94-1,83 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,51-1,41 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,22 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 0,91 (3H, d, J 7,0 Гц, 1 x CH₃ от СН(CH₃)₂), 0,82 (3H, d, J 6,5 Гц, 1 x CH₃ от СН(CH₃)₂); ¹⁹F-ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -72,7, -124,4; масса/заряд: 629 [M+H]⁺ (найденное значение [M+H]⁺, 629,2474, C₂₉H₃₄F₂N₈O₄S предусматривает [M+H]⁺ 629,2465).

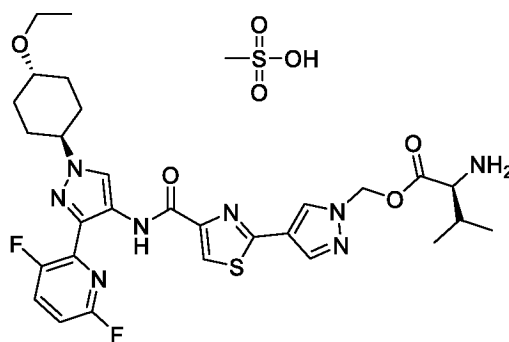
I-30: соль (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-L-валината и бензолсульфоновой кислоты



¹H-ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 11,47 (1H, s, NH), 8,68 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,53 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,37 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,27 (2H, br s, NH₂), 8,24 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,09 (1H, td, J 9,5, 6,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 7,69-7,56 (2H, m, 2H от C₆H₅SO₃H), 7,32-7,24 (4H, m, 3H от C₆H₅SO₃H, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,34, 6,25 (2H, 2d АВ-системы, J 11,0 Гц, NCH₂O), 4,33 (1H, tt, J 11,5, 3,5 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 4,03 (1H, d, J 4,5 Гц, СОСННН₂), 3,47 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,34 (1H, tt, J 10,5, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 2,14-2,06 (5H, m, СНСН(CH₃)₂, 4H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,90-1,80 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,41-1,30 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,10 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 0,89 (3H, d, J 6,5 Гц, 1 x CH₃ от

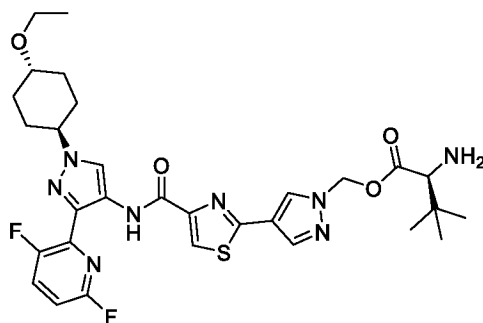
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 0,86 (3H, d, J 7,0 Гц, 1 x CH_3 от $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); ^{19}F -ЯМР (380 МГц, D_6 -DMSO) δ - 72,6, -124,5; *масса/заряд*: 629 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-31: соль (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-L-валината и метансульфонової кислоти



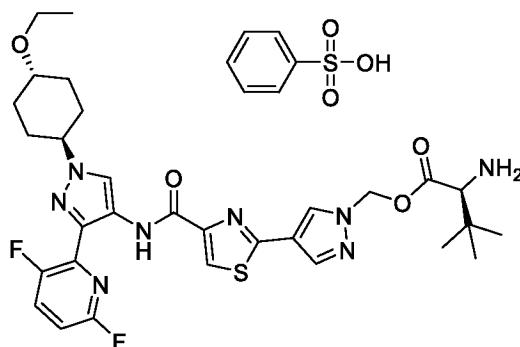
^1H -ЯМР (400 МГц, D_6 -DMSO) δ 8,68 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,53 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,37 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,34 (2H, br s, NH_2), 8,24 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 или Н-5 пиразола), 8,09 (1H, dt, J 9,0, 6,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 7,26 (1H, ddd, J 9,0, 3,0, 2,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,34, 6,25 (2H, 2d АВ-системы, J 11,0 Гц, NCH_2O), 4,33 (1H, tt, J 11,5, 3,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 4,04 (1H, t, J 5,0 Гц, COCH_2NH_2), 3,47 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 3,38-3,30 (1H, m, Н-1 или Н-4 циклогексана), 2,31 (3H, s, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$), 2,16-2,04 (5H, m, 4H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 1,91-1,80 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,40-1,30 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,10 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 0,90 (3H, d, J 7,0 Гц, 1 x CH_3 от $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,86 (3H, d, J 7,0 Гц, 1 x CH_3 от $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); ^{19}F -ЯМР (380 МГц, D_6 -DMSO) δ -73,0, -124,1; *масса/заряд*: 629 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-35: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-(S)-2-амино-3,3-диметилбутаноат



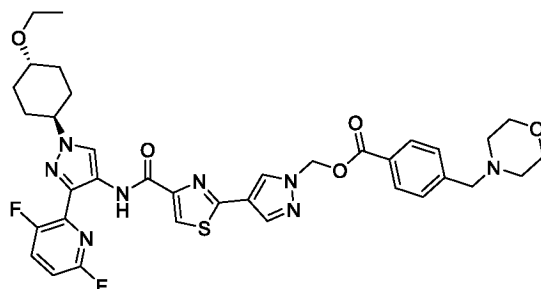
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,70 (1H, s, NH), 8,48 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,29 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,15 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,04 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 7,63 (1H, td, J 9,0, 6,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,86 (1H, ddd, J 9,0, 3,0, 2,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,13, 6,08 (2H, 2d АВ-системы, J 10,5 Гц, NCH_2CO), 4,25 (1H, tt, J 11,5, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,54 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 3,35 (1H, tt, J 11,0, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,20 (1H, s, $\text{COCH}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)\text{NH}_2$), 2,32-2,24 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 2,24-2,16 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,93-1,82 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,50-1,40 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,20 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 0,89 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); ^{19}F -ЯМР (380 МГц, CDCl_3) δ -72,6, -124,4; *масса/заряд*: 643 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (найденное значение $[\text{M}+\text{H}]^+$, 643,2595, $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$ предусматривает $[\text{M}+\text{H}]^+$ 643,2621).

I-36: соль (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил-(*S*)-2-амино-3,3-диметилбутаноата и бензолсульфоновой кислоты



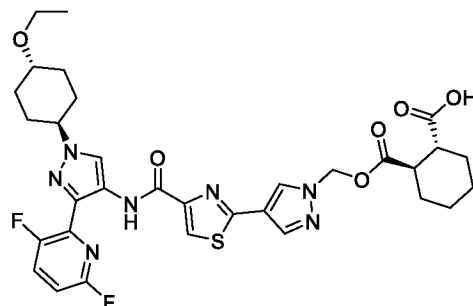
^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 11,74 (1H, s, NH), 8,68 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,53 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,37 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,29 (2H, m, 2 x NH_2), 8,25 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,09 (1H, dt, J 9,5, 6,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 7,59-7,56 (2H, m, 2H от $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$), 7,32-7,23 (4H, m, 3H от $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,34, 6,26 (2H, 2d АВ-системы, J 11,0 Гц, NCH_2CO), 4,33 (tt, J 11,5, 3,5 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,91 (1H, br s, $\text{COCH}_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)\text{NH}_2$), 3,47 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 3,34 (1H, tt, J 10,5, 3,5 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 2,12-2,05 (4H, m, 4H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,92-1,80 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,41-1,30 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,10 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 0,93 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C -ЯМР (100 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 168,5, 160,2, 157,5 (d, J 234,0 Гц), 157,5, 153,5 (d, J 258,0 Гц), 149,4, 148,9, 139,6 (d, J 7,5 Гц), 138,1 (d, J 14,5 Гц), 132,6 (d, J 9,0 Гц), 132,4 (d, J 3,0 Гц), 128,7, 128,0, 125,9, 124,4, 121,4, 120,3, 117,9, 76,0, 73,7, 63,0, 60,8, 33,7, 30,9 (2C), 26,4, 16,1; ^{19}F -ЯМР (380 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ -72,9, -124,1; масса/заряд: 643 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-37: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-4-(морфолинометил)бензоат



^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,73 (1H, s, NH), 8,50 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,42 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,18 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,06 (1H, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,02 (2H, d, J 8,0 Гц, 2H от C_6H_4), 7,64 (1H, dt, J 9,0, 6,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 7,42 (1H, d, J 8,0 Гц, 2H от C_6H_4), 6,85 (1H, m, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,34 (2H, s, NCH_2CO), 4,27 (1H, tdd, J 11,5, 4,0, 3,5 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,70, 3,69 (4H, 2d АВ-системы, J 4,5 Гц, 4H от морфолина), 3,56 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 3,54 (2H, s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{N}$), 3,37 (1H, tt, J 10,5, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 2,42 (4H, br s, 4H от морфолина), 2,32-2,26 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 2,26-2,18 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,94-1,84 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,52-1,42 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,22 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3); ^{19}F -ЯМР (380 МГц, CDCl_3) δ -72,5, -124,4; *масса/заряд*: 733 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

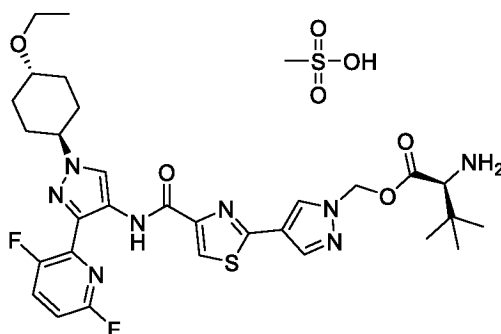
I-39: (1R,2R)-2-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота



^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 12,25 (1H, br s, OH), 11,47 (1H, s, NH), 8,57 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,52 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,34 (1H, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3 пиразола, Н-

5), 8,19 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,08 (1H, dt, J 9,0, 6,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 7,27 (1H, dt, J 8,5, 2,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,13, 6,05 (2H, 2d АВ-системы, J 11,0 Гц, NCH₂O), 4,33 (1H, tt, J 11,5, 3,5 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,47 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,35 (1H, tt, J 11,0, 3,5 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 2,78-2,40 (1H, m, циклогександикарбоновая кислота Н-1 или Н-2), 2,12-2,04 (4H, m, 4H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,97-1,82 (1H, m, 1H от Н-1 или Н-2 циклогександикарбоновой кислоты), 1,90-1,81 (4H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана, 2H от Н-3, Н-4, Н-5, Н-6 циклогександикарбоновой кислоты), 1,65 (2H, br s, Н-3, Н-4, Н-5, Н-6 циклогександикарбоновой кислоты), 1,39-1,30 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,27-1,17 (4H, m, 4H от Н-3, Н-4, Н-5, Н-6 циклогександикарбоновой кислоты), 1,10 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃); ¹⁹F-ЯМР (380 МГц, D₆-DMSO) δ -72,8, -124,2; *масса/заряд*: 684 [M+H]⁺ (найденное значение [M+H]⁺, 684,2416, C₃₂H₃₅F₂N₇O₆S предусматривает [M+H]⁺ 684,2410).

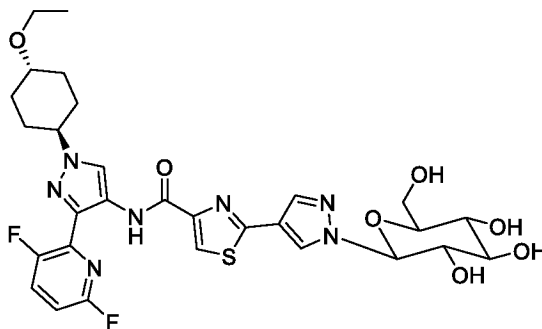
I-40: соль (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-(S)-2-амино-3,3-диметилбутаноата и метансульфоновой кислоты



¹H-ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 12,47 (1H, br s, NH), 8,68 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,53 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,37 (1H, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,30 (2H, br s, NH₂), 8,25 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,09 (1H, dt, J 9,5, 6,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 7,27 (1H, dt, J 8,5, 2,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,34, 6,26 (2H, 2d АВ-системы, J 11,0 Гц, NCH₂O), 4,33 (1H, tt, J 11,5, 3,5 Гц, 1H от Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,90 (1H, d, J 4,5 Гц, COCH(C(CH₃)₃)NH₂), 3,47 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,39-3,31 (1H, m, Н-1 или Н-4 циклогексана), 2,30 (3H, s, CH₃SO₃H), 2,12-2,04 (4H, m, 4H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,90-1,80 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,40-1,30 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,10 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 0,93 (9H, s, C(CH₃)₃); ¹³C-ЯМР (100 МГц, D₆-DMSO) δ 168,5, 160,2, 157,6,

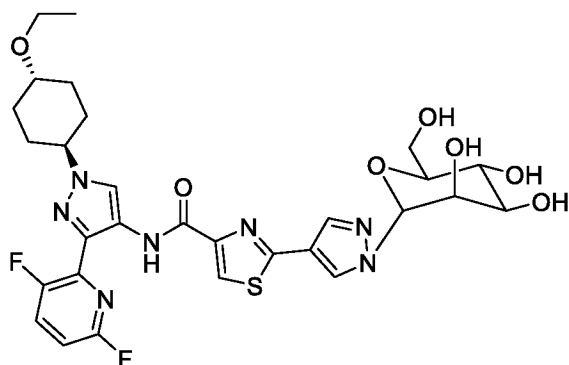
157,5 (d, J 236,0 Гц), 155,7 (dd, J 260,0, 4,5 Гц), 149,4, 139,5 (d, J 6,5 Гц), 138,2 (t, J 14,0 Гц), 132,6 (d, J 8,5 Гц), 132,4, 124,4, 121,4, 120,3, 117,9, 76,0, 73,7, 65,4, 63,0, 60,8, 33,7, 30,9 (2C), 26,4, 16,1; ^{19}F -ЯМР (380 МГц, D_6 -DMSO) δ -72,9, -124,0; *масса/заряд*: 643 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-42: *N*-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*S*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1-((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



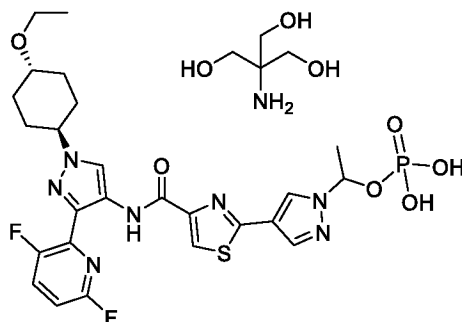
^1H -ЯМР (400 МГц, D_6 -DMSO) δ 11,47 (1H, s, NH), 8,66 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,53 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,32 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,14 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,08 (1H, td, J 9,5, 6,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 7,26 (1H, dt, J 8,5, 2,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 5,30 (1H, d, J 6,0 Гц, OH-2), 5,23-5,21 (2H, m, Н-1, OH-3), 5,09 (1H, d, J 5,5 Гц, OH-4), 4,61 (1H, t, J 5,5 Гц, OH-6), 4,33 (1H, br t, J 11,5 Гц, Н-1 или Н-4 сHex), 3,79 (1H, td, J 9,0, 6,0 Гц, Н-2), 3,70 (1H, dd, J 11,0, 5,5 Гц, 1 x Н-6), 3,47 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 3,45-3,32 (3H, m, Н-1 или Н-4, Н-3, 1 x Н-6 сHex), 3,24-3,21 (1H, m, Н-4), 2,12-2,04 (4H, m, 4H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 сHex), 1,91-1,81 (1H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 сHex), 1,40-1,31 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 сHex), 1,10 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3); ^{19}F -ЯМР (380 МГц, D_6 -DMSO) δ -72,8, -124,2; *масса/заряд*: 662 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (найденное значение $[\text{M}+\text{H}]^+$, 662,2219, $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_7\text{S}$ предусматривает $[\text{M}+\text{H}]^+$ 662,2203).

I-43: *N*-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-(1-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид



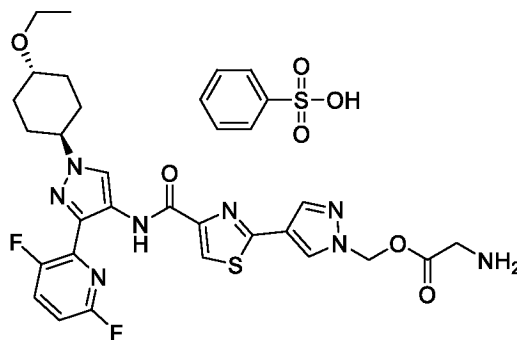
^1H -ЯМР (400 МГц, D_6 -DMSO) δ 11,49 (1H, s, NH), 8,59 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,53 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,33 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,17 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,09 (1H, td, J 9,5, 6,0 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 7,28 (1H, dt, J 8,5, 2,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 5,70 (1H, d, J 4,0 Гц, Н-1), 5,15 (1H, br s, 1 x OH), 4,93 (2H, br m, 2 x OH), 4,54 (1H, br s, 1 x OH), 4,39 (1H, t, J 3,5 Гц, Н-2), 4,33 (1H, br t, J 11,5 Гц, Н-1 или Н-4 cHex), 3,91 (1H, dd, J 7,0, 3,0 Гц, Н-3), 3,63 (1H, d, J 10,0 Гц, 1 x Н-6), 3,58-3,52 (2H, m, Н-4, 1 x Н-6), 3,47 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 3,45-3,42 (1H, m, Н-5), 3,35 (1H, m, Н-1 или Н-4 cHex), 2,12-2,04 (4H, m, 4H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 cHex), 1,92-1,81 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 cHex), 1,40-1,31 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 cHex), 1,10 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3); ^{19}F -ЯМР (380 МГц, D_6 -DMSO) δ -72,7, -124,2; *масса/заряд*: 662 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (найденное значение $[\text{M}+\text{H}]^+$, 662,2195, $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_7\text{S}$ предусматривает $[\text{M}+\text{H}]^+$ 662,2203).

I-49: трис-соль 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)этилгидрофосфата



^1H -ЯМР (400 МГц, D_6 -DMSO) δ 11,46 (1H, s, NH), 8,51 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,49 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,28 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,07 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,06 (1H, dt, J 10,0, 6,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 7,28 (1H, dt, J 8,5, 2,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,12 (1H, dq, J 9,0, 6,0 Гц, $\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{OP}$), 4,32 (1H, br t, J 11,5 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,47 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 3,44 (6H, s, $\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$), 3,35 (1H, tt, J 10,5, 3,5 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 2,12-2,05 (4H, m, 4H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,91-1,81 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,66 (3H, d, J 6,0 Гц, $\text{NCH}(\text{CH}_3)\text{OP}$), 1,40-1,30 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,10 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3); ^{32}P -ЯМР (380 МГц, D_6 -DMSO) δ 0,2; ^{19}F -ЯМР (380 МГц, D_6 -DMSO) δ -72,6, -124,4; *масса/заряд*: 624 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

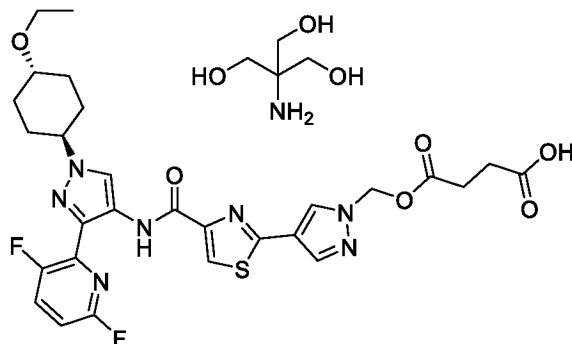
I-50: соль (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*)-4-этоксициклогексил)-1*H*-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метилглицината и бензолсульфоновой кислоты



^1H -ЯМР (400 МГц, D_6 -DMSO) δ 11,47 (1H, s, NH), 8,67 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,53 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,37 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,24 (1H, s, 1H

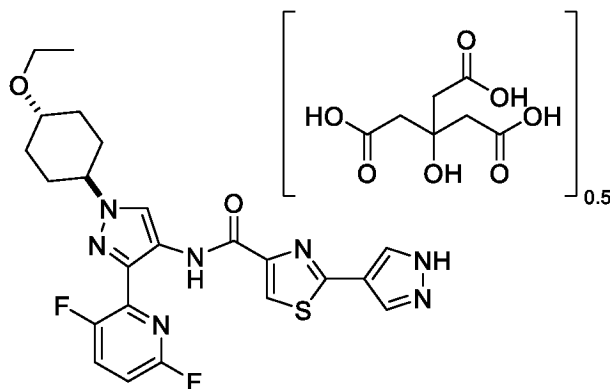
от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 8,23 (2H, br s, NH₂), 8,09 (1H, dt, J 9,5, 6,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 7,59-7,56 (2H, m, 2H от C₆H₅SO₃H), 7,32-7,25 (4H, m, 3H от C₆H₅SO₃H, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,26 (2H, s, NCH₂CO), 4,34 (1H, tt, J 11,5, 3,5 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,92 (2H, br s, COCH₂NH₂), 3,47 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,39-3,33 (1H, m, Н-1 или Н-4 циклогексана), 2,12-2,05 (4H, m, 4H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,91-1,80 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,41-1,30 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,10 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃); ¹⁹F-ЯМР (380 МГц, D₆-DMSO) δ -73,0, -124,1; *масса/заряд*: 587 [M+H]⁺.

I-56: трис-соль 4-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоты



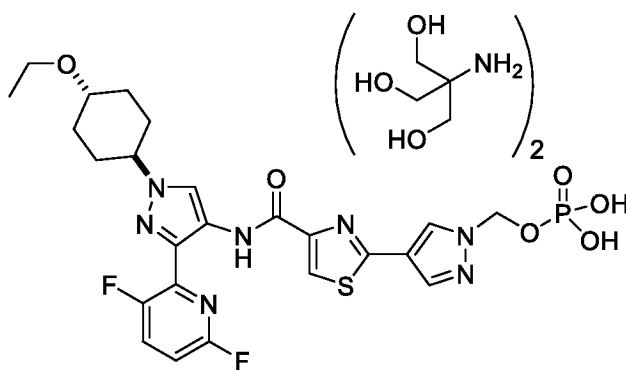
¹H-ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,52 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 7,49 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 7,16 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 7,13 (1H, s, 1H от Н-5 пиразола, Н-5 тиазола, Н-3, Н-5 пиразола), 7,13-7,07 (1H, m, Н-4 или Н-5 пиридина), 6,24 (1H, br d, J 8,0 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 5,69 (2H, s, NCH₂O), 7,39 (1H, br t, J 11,5 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,59 (6H, s, 3 x CCH₂OH), 3,55 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,37 (1H, br t, J 10,5 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 2,54 (2H, t, J 6,5 Гц, 2H от COCH₂CH₂CO), 2,39 (2H, t, J 6,5 Гц, 2H от COCH₂CH₂CO), 2,12-2,04 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 2,15-1,98 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,55-1,44 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,32-1,21 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,10 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃); ¹⁹F-ЯМР (380 МГц, D₂O) δ -73,4, -124,7; *масса/заряд*: 630 [M+H]⁺.

I-68: сокристалл N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксиамида и лимонной кислоты



^1H -ЯМР (400 МГц, D_6 -DMSO) δ 8,53 (1H, s, H-5 тиазола или H-5 пиразола), 8,29 (3H, s, H-3 пиразола, H-5, H-5 тиазола или H-5 пиразола), 8,08 (1H, td, J 9,0, 6,0 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 7,29 (1H, ddd, J 9,0, 3,0, 2,5 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 5,14 (0,5H, br s, COH), 4,33 (1H, tt, J 11,5, 3,5 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 3,47 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 3,35 (1H, m, H-1 или H-4 циклогексана), 2,74, 2,64 (3H, 2d АВ-системы, J 15,5 Гц, 3 x 0,5 $\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2,08 (4H, m, 4H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,85 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,35 (2H, m, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,10 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3); ^{19}F -ЯМР (380 МГц, D_6 -DMSO) δ -73,0, -124,2; *масса/заряд*: 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

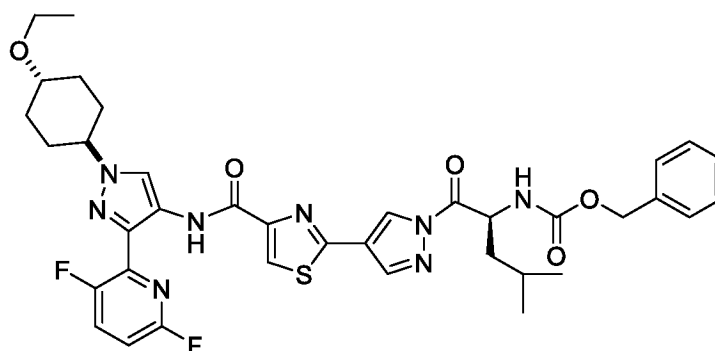
I-69: бис(трис(гидроксиметил)аминометановая соль (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфата



^1H -ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7,89 (1H, s, H-5 тиазола или H-5 пиразола), 7,80 (1H, s, H-5 тиазола или H-5 пиразола), 7,45 (1H, s, H-3 или H-5 пиразола), 7,44 (1H, s, H-3 или H-5 пиразола), 7,33 (1H, m, H-4 или H-5 пиридина), 6,53 (1H, d, J 9,0 Гц, H-4 или H-5 пиридина), 5,51 (1H, d, J 6,5 Гц, NCH_2OP), 3,93 (1H, tt, J 12,0, 3,0 Гц, H-1 или H-4 циклогексана), 3,58 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH_2CH_3), 3,57 (12H, s, 2 x $\text{H}_2\text{NC}(\text{CH}_2\text{OH})_3$), 3,45 (1H, m, H-1 или H-4 циклогексана), 2,14 (2H, br d, J 10,5 Гц, 2H от H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 2,03 (2H, br d, J 12,0 Гц, H-2, H-3, H-5, H-6 циклогексана), 1,63 (2H, m, 2H

от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,32 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,11 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃); ³¹P-ЯМР (162 МГц, D₂O) δ 1,05; ¹⁹F-ЯМР (380 МГц, D₂O) δ -72,8 (d, 26,0 Гц), -124,7 (dd, J 27,0, 9,5 Гц); *масса/заряд*: 610 [M+H]⁺ (найденное значение [M+H]⁺, 610,1432, C₂₄H₂₆F₂N₇O₆PS предусматривает [M+H]⁺ 610,1444).

I-70: бензил-((S)-1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат



¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,78 (1H, s, 1H от Н-3, Н-5 пиразола), 8,50 (1H, s, Н-5 тиазола или Н-5 пиразола), 8,35 (1H, s, 1H от Н-3, Н-5 пиразола), 8,14 (1H, s, Н-5 тиазола или Н-5 пиразола), 7,65 (1H, td, J 9,0, 6,0 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 7,35-7,30 (5H, m, C₆H₅), 6,90 (1H, ddd, J 9,0, 3,0, 2,5 Гц, Н-4 или Н-5 пиридина), 5,66 (1H, m, NCHCO), 5,50 (1H, d, J 9,0 Гц, NH), 5,14, 5,11 (2H, 2d АВ-системы, J 12,5 Гц, OCH₂C₆H₅), 4,27 (1H, tt, J 11,5, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 3,56 (2H, q, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 3,37 (1H, tt, J 10,5, 4,0 Гц, Н-1 или Н-4 циклогексана), 2,29 (2H, br d, J 12,0 Гц, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 2,22 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,89 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,82 (2H, m, CHCH₂CH(CH₃)₂), 1,65 (1H, m, CHCH₂CH(CH₃)₂), 1,47 (2H, m, 2H от Н-2, Н-3, Н-5, Н-6 циклогексана), 1,22 (3H, t, J 7,0 Гц, OCH₂CH₃), 1,07 (2H, br d, J 5,5 Гц, 1 x CH(CH₃)₂), 0,96 (3H, d, J 6,0 Гц, 1 x CH(CH₃)₂); ¹⁹F-ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -72,5 (d, J 27,5 Гц), -124,4 (dd, J 27,0, 9,5 Гц); *масса/заряд*: 769 [M+Na]⁺, 747 [M+H]⁺ (найденное значение [M+H]⁺, 747,2885, C₃₇H₄₀F₂N₈O₅S предусматривает [M+H]⁺ 747,2883).

Пример 19

Цель данного проекта заключалась в оценке нескольких солей соединения I-18. Соли получали с использованием 10 оснований (два соотношения реагирующих веществ для NaOH и KOH). Подходящие растворители включают без ограничения, метанол, смесь

DMSO/ацетон (1:4 или 4:1), этилацетат, смесь THF/вода (9:1) или их комбинацию. Соли выделяли посредством центрифугирования и высушивали под вакуумом. Необязательно соли также можно нагревать для высушивания и/или удаления по меньшей мере части остаточного растворителя.

1) Динатриевую соль получали путем смешивания 1 эквивалента I-18 с 2 эквивалентами NaOH в растворителе при комнатной температуре.

2) Дикалиевую соль получали путем смешивания 1 эквивалента I-18 с 2 эквивалентами KOH в растворителе при комнатной температуре.

3) Магниевою соль получали путем смешивания эквимольных количеств I-18 и гидроксида магния в растворителе при комнатной температуре.

4) Кальциевую соль получали путем смешивания эквимольных количеств I-18 и гидроксида кальция в растворителе при комнатной температуре.

5) Аммониевую соль получали путем смешивания эквимольных количеств I-18 и гидроксида аммония в растворителе при комнатной температуре.

6) Аргининовую соль получали путем смешивания эквимольных количеств I-18 и аргинина в растворителе при комнатной температуре.

7) Лизиновую соль получали путем смешивания эквимольных количеств I-18 и лизина в растворителе при комнатной температуре.

8) Холиновую соль получали путем смешивания эквимольных количеств I-18 и холина в растворителе при комнатной температуре.

9) Трис-соль получали путем смешивания эквимольных количеств I-18 и трометамина в растворителе при комнатной температуре.

10) Меглюминовую соль получали путем смешивания эквимольных количеств I-18 и меглюмина в растворителе при комнатной температуре.

11) Монокалиевую соль получали путем смешивания эквимольных количеств I-18 и KOH в растворителе при комнатной температуре.

12) Мононатриевую соль получали путем смешивания эквимольных количеств I-18 и NaOH в растворителе при комнатной температуре.

Характеристики всех успешных вариантов солей определяли с помощью XRPD, TGA и DSC. Стехиометрическое соотношение определяли с помощью ¹H ЯМР или HPLC/IC. Результаты определения характеристик успешных вариантов солей и свободных форм перечислены в таблице 5.

Таблица 5. Результаты определения характеристик исходных солей

Успешные варианты солей	Потеря массы (% , температура)	Эндотерма DSC (пик, °С)	Молярное соотношение (основание/свободная кислота)	Предполагаемая форма
Соль К	3,1 (до 150°С)	170,3, 248,1	0,7:1	Ангидрат / Гидрат
Соль К	5,3 (до 140°С) 6,7 (140°С ~ 240°С)	94,6*, 174,0*	1,1:1	Гидрат
Соль К	4,0 (до 130°С) 4,7 (130°С ~ 230°С)	101,7*, 168,5*	1,0:1	Гидрат
Соль К	5,9 (до 125°С)	100,6, 149,0	1,4:1	Ангидрат
Аргининовая соль	2,1 (до 190°С)	130,7, 216,1	1,2:1	Ангидрат
Холиновая соль	5,1 (до 160°С)	67,7, 158,7, 195,0	0,8:1	Ангидрат
Холиновая соль	3,3 (до 160°С)	67,2, 159,4, 195,7	Нет данных	Ангидрат/гидрат
Трис-соль	1,2 (до 150°С)	61,3, 174,3	1,1:1	Канальный гидрат
Трис-соль	2,4 (до 140°С)	63,0, 135,2, 175,6	0,9:1	Канальный гидрат
Соль Na	5,5 (до 240°С) 6,0 (110°С ~ 240°С)	97,6, 176,4, 195,0	1,5:1	Ангидрат / Гидрат
Соль Na	13,5 (до 250°С)	109,9, 183,1, 226,0	1,6:1	Ангидрат / Гидрат
Соль Na	6,1 (до 150°С)	66,6, 110,7, 200,7	1,6:1	Ангидрат / Гидрат
Аммониевая соль	3,0 (до 115°С) 2,6 (115°С ~ 200°С)	97,9, 160,2, 192,9, 238,8	0,6:1#	Ангидрат/гидрат
Аргининовая соль	4,0 (до 160°С)	80,8, 119,4, 145,1, 177,1	1,0:1	Ангидрат / Гидрат
Лизиновая соль	5,0 (до 140°С)	69,3, 175,4, 227,3	0,7:1	Ангидрат / Гидрат

Соль Mg	11,7 (до 230°C)	69,4, 116,4, 183,2	1,0:1#	Ангидрат/ Гидрат
Соль Ca	6,9 (до 180°C)	114,0*, 190,5*	0,8:1#	Ангидрат/ Гидрат

*: температура начала разложения.

#: твердое вещество могло не раствориться полностью до проведения теста методом HPLC и IC, следовательно, стехиометрическое соотношение было представлено только для справки.

На основе вышеизложенного для дополнительной оценки выбирали калиевую соль, аргининовую соль, холиновую соль и трис-соль.

Таблица 6. Определение характеристик оцениваемых солей

Форма соли	Потеря массы согласно TGA (% температура)	Эндотерма DSC (°C, пик)	Молярное соотношение (основание/API)
Соль К	6,6 (до 220°C)	199,8	1:1
Аргининовая соль	3,3 (до 190°C)	131,6, 217,1	1:1
Холиновая соль	2,3 (до 160°C)	64,3, 186,7	0,9:1
Трис-соль	5,8 (до 150°C)	156,5, 176,2	1,1:1

Оценка гигроскопичности

Для исследования стабильности твердой формы в зависимости от влажности собирали графики изотерм DVS для соли К, аргининовой соли, холиновой соли и трис-соли при 25°C и 0-95% RH. График DVS для соли К показан на фиг. 20. Поглощение воды при 70% RH составляло 0,42% и существенно увеличивалось до 16,5% при 95% RH. График DVS для аргининовой соли показан на фиг. 21. При 80% RH наблюдалось поглощение воды, составляющее 1,43%, что указывало на то, что аргининовая соль характеризовалась незначительной гигроскопичностью. График DVS для холиновой соли показан на фиг. 22. Поглощение воды при 70% RH составляло 3,66% и существенно увеличивалось до 32,4% при 95% RH. График DVS для трис-соли показан на фиг. 23. Поглощение воды при 70% RH составляло 6,06% и существенно увеличивалось до 39,5% при 95% RH.

Физическая и химическая стабильность

Физическую и химическую стабильность соли К, аргининовой соли, холиновой соли и трис-соли оценивали в условиях при 25°C/60% RH и 40°C/75% RH в течение 1 недели. Каждый образец добавляли в стеклянные флаконы объемом 3 мл, герметизировали с помощью парафильма с несколькими отверстиями и хранили в тестовых условиях. После одной недели отбирали образцы для XRPD и контроля чистоты посредством HPLC. Все данные об определении характеристик обобщенно представлены в таблице 7.

Таблица 7. Сводная информация об оценке физико-химической стабильности

Соль	Исходная чистота (% площади)	25°C/60% RH/1 неделя		40°C/75% RH/1 неделя	
		Чистота/исходная чистота (%)	Изменение формы	Чистота/исходная чистота (%)	Изменение формы
Соль К	97,27	99,0	Нет	99,1	Да
Аргининовая соль	95,91	99,4	Нет	99,6	Нет
Холиновая соль	98,70	100,0	Нет	99,1	Нет
Трис-соль	96,06	100,6	Нет	98,9	Нет

Картины XRPD продемонстрировали, что после хранения при двух вариантах условий не наблюдалось изменение формы для аргининовой соли, холиновой соли и трис-соли. Для соли К изменение формы не наблюдалось при 25°C/60% RH, при этом изменение формы наблюдалось при 40°C/75% RH. Как для соли К, так и для аргининовой соли наблюдалось незначительное уменьшение чистоты при обоих вариантах условий после 1 недели. Для холиновой соли и трис-соли при 25°C/60% RH не наблюдалось уменьшение чистоты, определенной с помощью HPLC, при этом уменьшение чистоты наблюдалось при 40°C/75% RH. Сводная информация о примесях для всех успешных вариантов солей показана в таблицах 8-11. Пик при RRT = 1,17 соответствует I-1, исходному соединению для I-18, которое образуется путем гидролиза. Уменьшение чистоты соли I-18, как правило, коррелирует с соответствующим увеличением уровня примесей в исходном I-1.

Таблица 8. Сводная информация о примесях для калиевой соли

№ пика	RRT	Площадь (%)		
		Исходное значение	25°C/60% RH	40°C/75% RH
1	1,00	97,27	96,26	96,40
2	1,14	< 0,04	< 0,04	0,05
3	1,17	1,33	2,14	1,80
4	1,40	0,23	0,25	0,39
5	1,44	0,21	0,30	0,24
6	1,70	0,18	0,27	0,24
7	1,72	0,77	0,78	0,83
8	1,81	< 0,04	< 0,04	0,04

Таблица 9. Сводная информация о примесях для аргининовой соли

№ пика	RRT	Площадь (%)		
		Исходное значение	25°C/60% RH	40°C/75% RH
1	0,77	< 0,03	0,03	0,04
2	1,00	95,91	95,31	95,50
3	1,13	< 0,03	0,06	0,06
4	1,17	2,39	2,68	2,48
5	1,35	< 0,03	0,06	0,11
6	1,45	0,44	0,50	0,47
7	1,71	0,73	0,74	0,73
8	1,73	< 0,53	0,61	0,60

Таблица 10. Сводная информация о примесях для холиновой соли

№ пика	RRT	Площадь (%)		
		Исходное значение	25°C/60% RH	40°C/75% RH
1	0,77	0,03	0,04	0,04
2	1,00	98,70	98,66	97,81
3	1,13	0,06	0,06	0,06

4	1,17	0,75	0,58	1,31
5	1,35	< 0,03	0,10	0,14
6	1,45	0,06	0,07	0,11
7	1,71	0,06	0,05	0,08
8	1,73	0,33	0,46	0,46

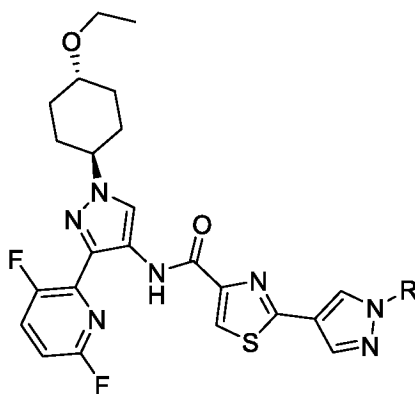
Таблица 11. Сводная информация о примесях для трис-соли

№ пика	RRT	Площадь (%)		
		Исходное значение	25°C/60% RH	40°C/75% RH
1	0,77	< 0,03	< 0,03	0,03
2	1,00	96,06	96,61	95,03
3	1,13	0,07	0,06	0,06
4	1,17	1,87	1,63	2,69
5	1,45	0,37	0,35	0,47
6	1,71	0,86	0,80	0,88
7	1,73	0,76	0,55	0,84

Ввиду наличия множества возможных вариантов осуществления, к которым могут применяться принципы раскрытого изобретения, следует понимать, что иллюстративные варианты осуществления представляют собой только предпочтительные примеры настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения. Точнее, объем настоящего изобретения определяется следующей формулой изобретения. Следовательно, авторы настоящего изобретения заявляют в качестве своего изобретения все, что подпадает под объем и сущность данной формулы изобретения.

Формула изобретения

1. Соединение формулы 1:



Формула 1,

где:

R представляет собой алифатическую группу, ацил, гетероциклил, сложный эфир карбоновой кислоты, амид, алкилфосфорамидат или алкилфосфат; или

R представляет собой H, и соединение представляет собой соль.

2. Соединение по п. 1, где R представляет собой алкил, ацил, сложный эфир карбоновой кислоты, амид, неароматический гетероциклил, алкилфосфорамидат или алкилфосфат.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где:

R представляет собой C₁₋₄-алкилфосфат, C₁₋₄-алкилфосфорамидат, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-ацил, -C(O)O-C₁₋₆-алифатическую группу, -C(O)N(R^b)₂ или 5- или 6-членный неароматический гетероциклил; и

каждый R^b независимо представляет собой H, незамещенный C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкил, замещенный -N(R^g)₂, сложный эфир карбоновой кислоты или 5- или 6-членный неароматический гетероциклил, или два R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют неароматический C₃₋₆-гетероциклический фрагмент, необязательно прерывающийся одним или двумя -O- или -N(R^g), где R^g представляет собой H или C₁₋₄-алкил.

4. Соединение по п. 3, где:

R представляет собой C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный 5- или 6-членным неароматическим гетероциклилом, OH, -OC(O)-R^a, -N(R^b)₂, -OC(O)-R^c, карбоксилем или их комбинацией;

R^a представляет собой 5-членный неароматический гетероциклический, арил, замещенный $-CH_2N(R^b)_2$, C_{3-6} -циклоалкил, замещенный карбоксилем, C_{1-6} -алкокси, незамещенный C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или несколькими из $N(R^b)_2$, карбоксила, сложного эфира карбоновой кислоты, $-OC_{1-6}$ -ацила, $-NHC(O)(NH_2)C_{1-6}$ -алкила или $-(OCH_2CH_2)_{1-8}N(R^b)_2$; и $-OC(O)-R^c$ получен из аминокислоты, где фрагмент $-OC(O)-$ в $-OC(O)-R^c$ соответствует кислотному фрагменту в аминокислоте, и R^c содержит $-N(R^b)_2$ или азотсодержащий неароматический гетероциклический.

5. Соединение по п. 4, где аминокислота представляет собой встречающуюся в природе аминокислоту.

6. Соединение по п. 4, где аминокислота выбрана из глицина, валина, аланина, лейцина, изолейцина, метионина, фенилаланина, триптофана, тирозина, серина, треонина, аспарагина, глутамина, аргинина, гистидина, лизина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, цистеина или пролина.

7. Соединение по п. 3, где:

R представляет собой C_{1-6} -ацильный фрагмент, необязательно замещенный $-C(O)O-C_{1-4}$ -алкилом, $-C(O)O-C_{1-4}$ -алкил- $N(R^b)_2$, $N(R^b)_2$, $-NHC(O)C_{1-4}$ -алкилом или их комбинацией;

R представляет собой 5- или 6-членный неароматический гетероциклический фрагмент, необязательно замещенный гидроксильной группой, гидроксиметильной группой или их комбинацией;

R представляет собой $-C(O)O-C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный $-OC(O)C_{1-4}$ -алкилом или $N(R^b)_2$; или

R представляет собой $-C(O)O-C_{3-6}$ -циклоалкил, необязательно замещенный C_{1-4} -алкилом.

8. Соединение по п. 1, где R представляет собой H , и соль представляет собой гидрохлоридную, цитратную, гемицитратную, гемитартратную, тартратную, бензолсульфонатную, мезилатную, натриевую, гемисукцинатную или сукцинатную соль.

9. Соединение по п. 1, где R представляет собой алкилфосфат или его соль.

10. Соединение по п. 9, где соединение представляет собой соль щелочного металла, соль щелочноземельного металла, аммониевую соль, соль аминокислоты, соль аминокислоты или трис-соль.

11. Соединение по п. 9 или п. 10, где соединение представляет собой моносоль или дисоль.

12. Соединение по любому из пп. 9-11, где алкилфосфат представляет собой моно-или динатриевую соль, моно-или дикалиевую соль, кальциевую соль, магниевую соль, аргининовую соль, лизиновую соль, моно- или ди-трис-соль, аммониевую соль, холиновую соль или меглюминовую соль.

13. Соединение по п. 1, выбранное из:

I-2: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфата;

I-3: ди-трет-бутил((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)фосфата;

I-4: динатриевой соли (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилфосфата;

I-5: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-6: 2-(1-(ацетил-L-лейцил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-7: 1-метилциклопропил-4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата;

I-8: 1-(изобутирилокси)этил-4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата;

I-9: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-((5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-10: 2-морфолиноэтил-4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата;

I-11: гемитартратной соли N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-12: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-(морфолин-4-карбонил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-13: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-((3-морфолинопропил)карбамоил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-14: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-((3-(диметиламино)пропил)карбамоил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-15: 3-морфолинопропил-4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата;

I-16: гидрохлорида (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-L-валината;

I-17: гидрохлорида (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-L-пролината;

I-18: 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилдигидрофосфата;

I-19: гидрохлорида (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилглицината;

I-20: динатриевой соли 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-1H-пиразол-1-ил)этилфосфата;

I-21: гидрохлорида (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-(S)-2-амино-3,3-диметилбутаноата;

I-22: 2-(1-ацетил-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-23: гидрохлорида (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-2-амино-2-метилпропаноата;

I-24: 4-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоты;

I-25: метил-4-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-4-оксобутаноата;

I-26: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-(2-морфолиноацетил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-27: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-(2-гидрокси-3-морфолинопропил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-28: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-2-морфолиноацетата;

I-29: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-L-валината;

I-30: бензолсульфоната (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-L-валината;

I-31: мезилата (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-L-валината;

I-32: 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил-4-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-4-оксобутаноата;

I-33: гидрохлорида 1-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-4-метил-L-аспартата;

I-34: метил-N-(2-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-оксоэтил)-N-метилглицината;

I-35: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-(S)-2-амино-3,3-диметилбутаноата;

I-36: бензолсульфоната (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-(S)-2-амино-3,3-диметилбутаноата;

I-37: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-4-(морфолинометил)бензоата;

I-38: гидрохлорида 4-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-1-метил-L-аспартата;

I-39: (1R,2R)-2-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

I-40: мезилата (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-(S)-2-амино-3,3-диметилбутаноата;

I-41: гидрохлорида (S)-2-амино-4-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоты;

I-42: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4S)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-((2S,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-43: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-((2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-44: натрий-ацетатной соли трет-бутил(1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этил)гидрофосфата;

I-45: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилизопропилкарбоната;

I-46: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилди(((изопропоксикарбонил)окси)метил)фосфата;

I-47: 1-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-4-метил-L-аспартата;

I-48: бензолсульфоната 1-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-4-метил-L-аспартата;

I-49: трис-соли 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилдигидрофосфата;

I-50: бензолсульфоната (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилглицината;

I-51: бензолсульфоната 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил-4-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-4-оксобутаноата;

I-52: сукцинатной соли 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил-4-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-4-оксобутаноата;

I-53: (2R,3R)-2,3-диацетокси-4-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоты;

I-54: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилацетата;

I-55: бензолсульфоната 4-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-1-метил-L-аспартата;

I-56: трис-соли 4-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоты;

I-57: гидрохлорида (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-4-((S)-2-амино-3-метилбутанамидо)бутаноата;

I-58: N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-59: 2-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты;

I-60: (((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)(гидрокси)фосфорил)оксиметилизопропилкарбоната;

I-61: гидрохлорида (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-1-амино-3,6,9,12,15,18-гексаоксагеникозан-21-оата;

I-62: изопропил-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)(феноксифосфорил)-L-аланината;

I-63: трис-соли (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфата;

I-64: гидрохлорида N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-65: бензолсульфоната N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-66: тартрата N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-67: натриевой соли N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-68: гемицитрата N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-69: ди-трис-соли (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилдигидрофосфата;

I-70: бензил-((S)-1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата;

I-71: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-L-пролината;

I-72: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилглицината;

I-73: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-(R)-2-амино-3,3-диметилбутаноата;

I-74: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-2-амино-2-метилпропаноата;

I-75: 4-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-1-метил-L-аспартата;

I-76: (S)-2-амино-4-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоты;

I-77: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-4-((S)-2-амино-3-метилбутанамидо)бутаноата;

I-78: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-1-амино-3,6,9,12,15,18-гексаоксагеникозан-21-оата;

I-79: 2-(1-(ацетил-D-лейцил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-80: 2-(1-(ацетиллейцил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-81: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-D-валината;

I-82: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилвалината;

I-83: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-D-пролината;

I-84: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилпролината;

I-85: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-2-амино-3,3-диметилбутаноата;

I-86: (1S,2S)-2-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

I-87: (1R,2S)-2-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

I-88: (1S,2R)-2-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

I-89: 2-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

I-90: (R)-2-амино-4-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоты;

I-91: 2-амино-4-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоты;

I-92: 4-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-1-метил-D-аспартата;

I-93: 4-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-1-метиласпартата;

I-94: 1-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-4-метил-D-аспартата;

I-95: 1-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-4-метиласпартата;

I-96: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-4-((R)-2-амино-3-метилбутанамидо)бутаноата;

I-97: (4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил-4-(2-амино-3-метилбутанамидо)бутаноата;

I-98: изопропил-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)-D-аланината;

I-99: изопропил-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)аланината;

I-100: (2R,3S)-2,3-диацетокси-4-(((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоты;

I-101: (2S,3R)-2,3-диацетокси-4-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоты;

I-102: (2S,3S)-2,3-диацетокси-4-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоты;

I-103: 2,3-диацетокси-4-((4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метокси)-4-оксобутановой кислоты;

I-104: фосфата N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-105: гентизата N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-106: сукцината N-(3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-2-(1H-пиразол-4-ил)тиазол-4-карбоксамид;

I-107: 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилгидрофосфата натрия;

I-108: 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилгидрофосфата калия;

I-109: 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилфосфата калия;

I-110: аргининовой соли 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилдигидрофосфата;

I-111: холиновой соли 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилдигидрофосфата;

I-112: 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилгидрофосфата аммония;

I-113: лизиновой соли 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилдигидрофосфата;

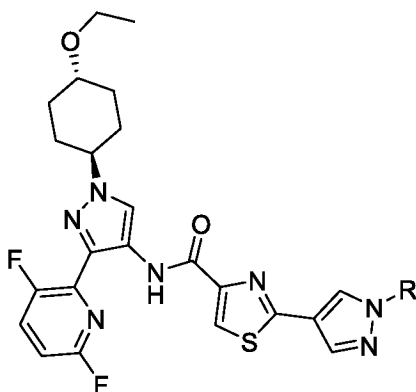
I-114: меглюминовой соли 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилдигидрофосфата;

I-115: 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилфосфата магния; или

I-116: 1-(4-(4-((3-(3,6-дифторпиридин-2-ил)-1-((1R,4R)-4-этоксциклогексил)-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиазол-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилфосфата кальция.

14. Композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-13 и фармацевтически приемлемый наполнитель.

15. Высушенная распылением композиция, содержащая полимерный носитель и соединение формулы I:



Формула I,

где R представляет собой алифатическую группу, ацил, гетероциклил, сложный эфир карбоновой кислоты, амид, алкилфосфорамидат или алкилфосфат.

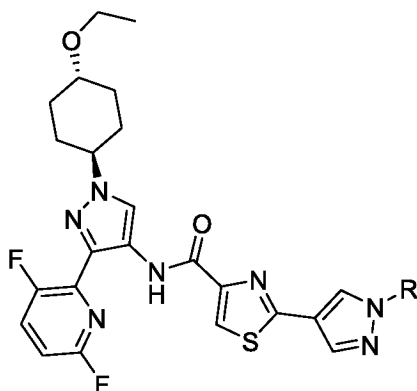
16. Высушенная распылением композиция по п. 15, где высушенная распылением композиция содержит от 1% до 50% вес/вес соединения по отношению к носителю.

17. Высушенная распылением композиция по п. 15 или п. 16, где полимер представляет собой производное целлюлозы, виниловый полимер, лактидный полимер, сахар или их комбинацию.

18. Высушенная распылением композиция по любому из пп. 15-17, где композиция является аморфной.

19. Высушенная распылением композиция по любому из пп. 15-18, где композиция имеет температуру стеклования от 100°C до 120°C.

20. Способ получения высушенной распылением композиции, включающий: образование смеси, содержащей носитель, растворитель и соединение формулы I:



Формула I,

где R представляет собой алифатическую группу, ацил, гетероциклил, сложный эфир карбоновой кислоты, амид, алкилфосфорамидат или алкилфосфат; и распылительную сушку смеси с образованием высушенного распылением состава, содержащего соединение и носитель.

21. Способ, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-13 или композиции по любому из пп. 14-19.

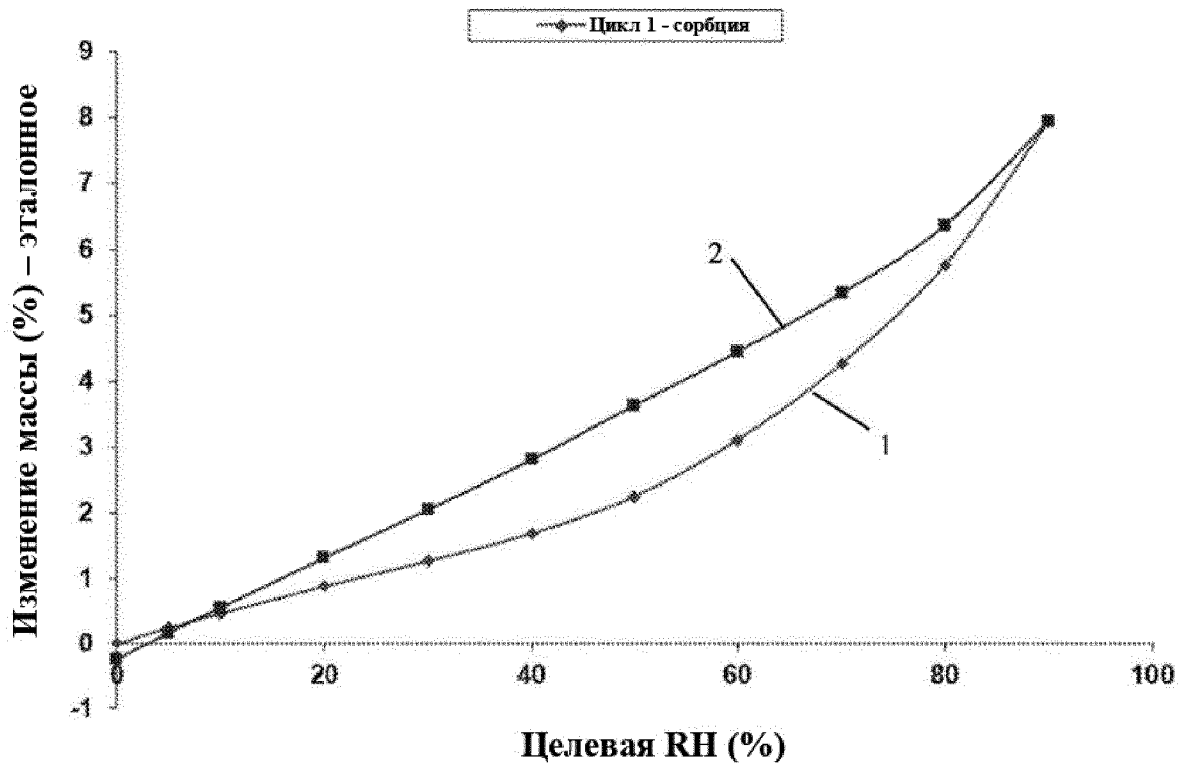
22. Способ по п. 21, где способ представляет собой способ лечения заболевания или состояния, при котором показан ингибитор IRAK.

23. Способ по п. 22, где заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание, воспалительное нарушение, сердечно-сосудистое заболевание, нейродегенеративное нарушение, аллергическое нарушение, полиорганную недостаточность, заболевание почек, нарушение агрегации тромбоцитов, рак, трансплантационные реакции, нарушение подвижности сперматозоидов, дефицит эритроцитов, отторжение трансплантата, повреждение легких, респираторное заболевание, ишемическое состояние, бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, нарушение иммунной регуляции или их комбинацию.

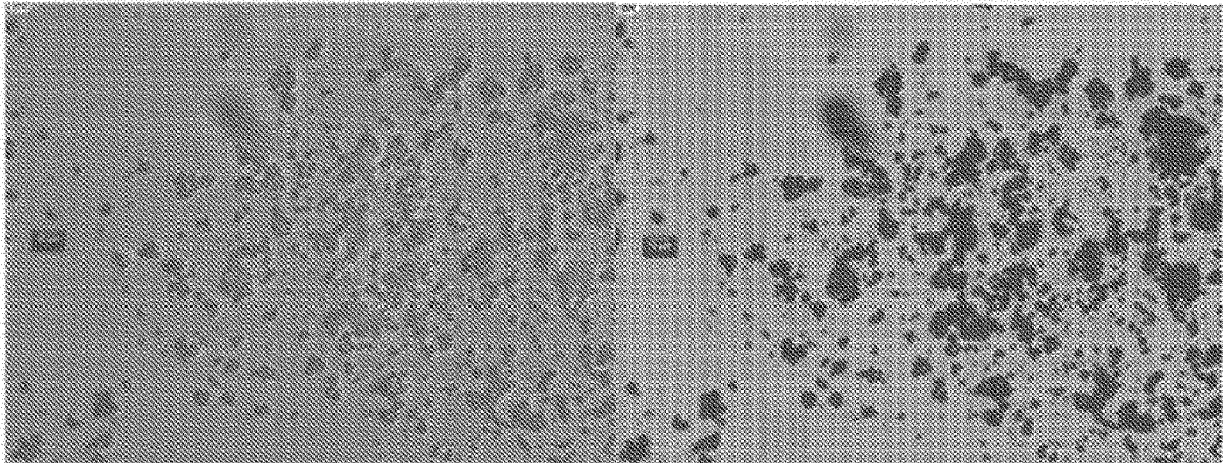
24. Способ по п. 21, дополнительно включающий введение второго терапевтического средства.

25. Способ по п. 24, где второе терапевтическое средство представляет собой обезболивающее средство, антибиотик, антикоагулянт, антитело, противовоспалительное средство, иммунодепрессант, агонист гуанилатциклазы С, средство, усиливающее секрецию в кишечнике, противовирусное средство, противораковое средство, противогрибковое средство или их комбинацию.

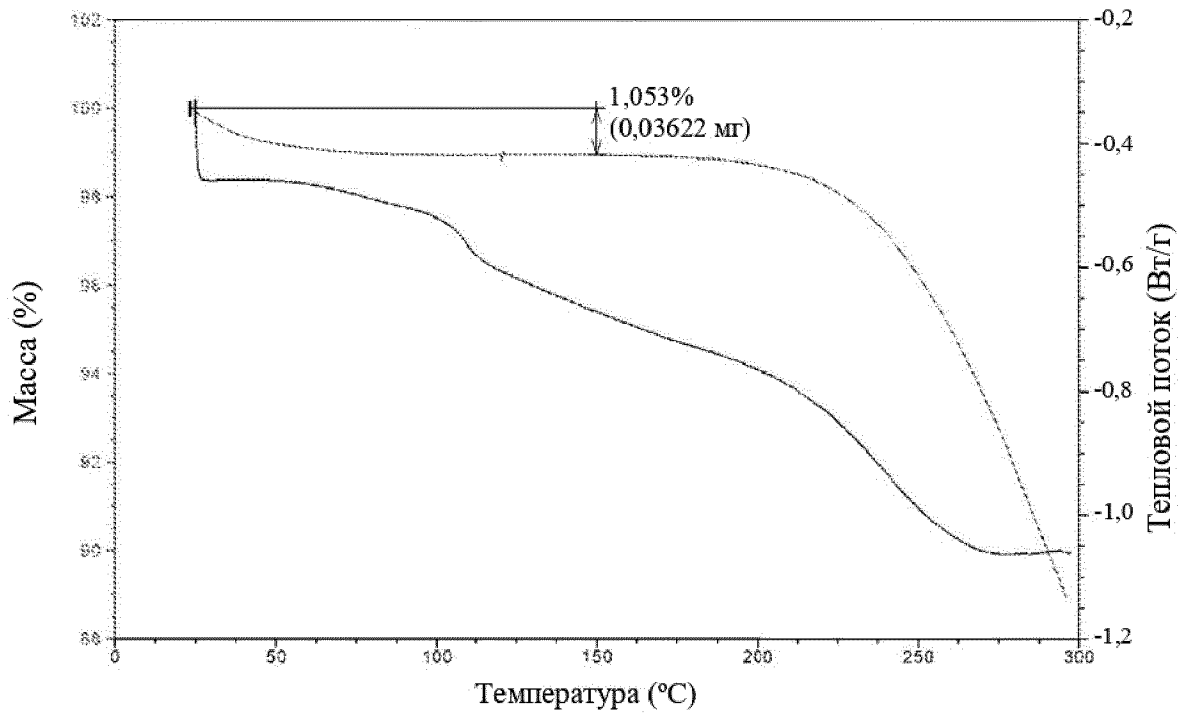
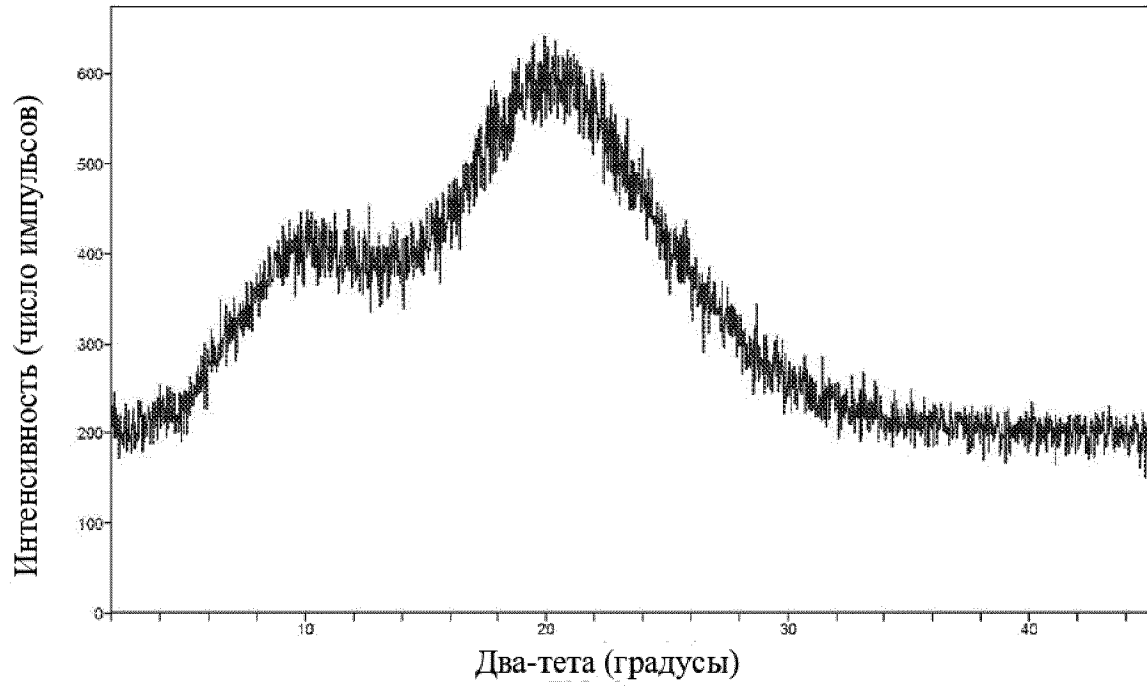
График изотермы DVS

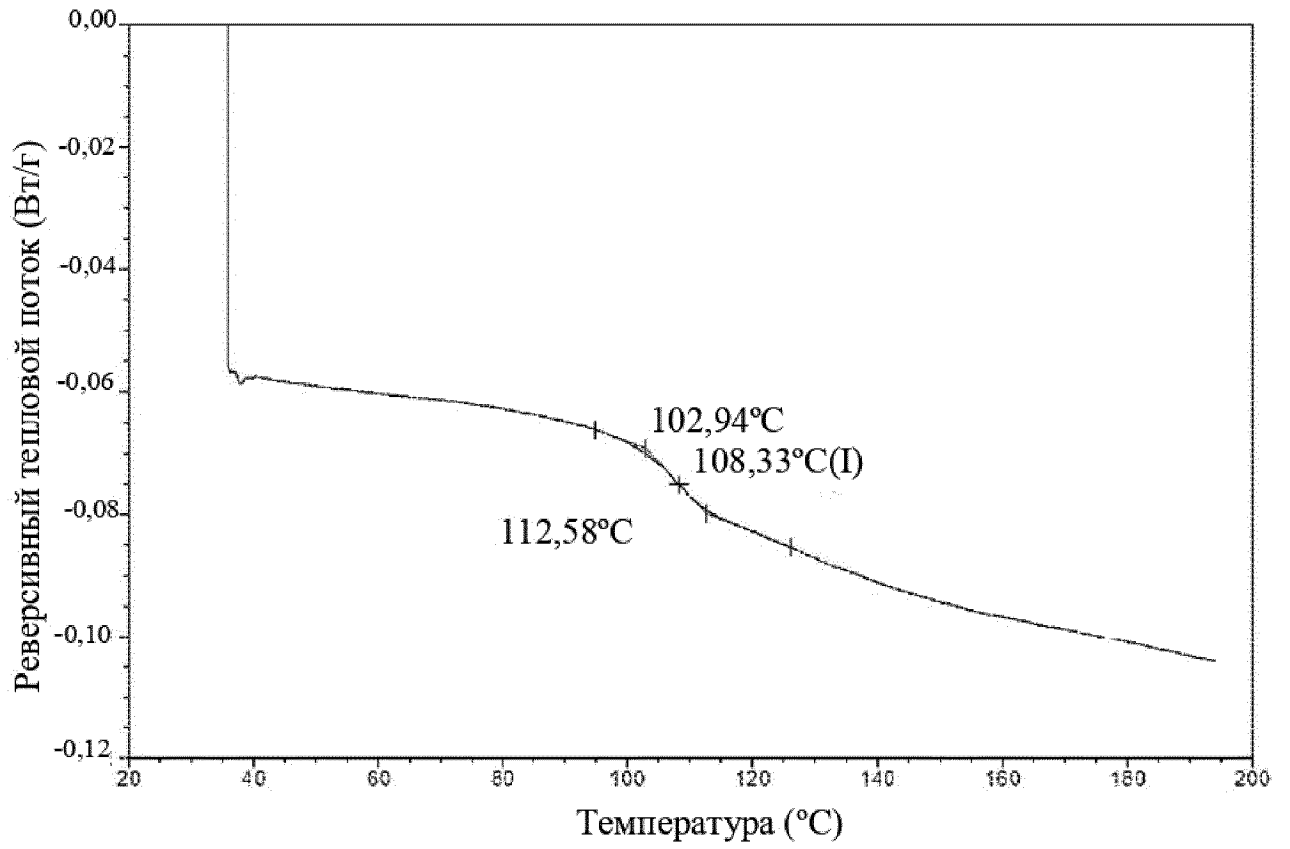


ФИГ. 1



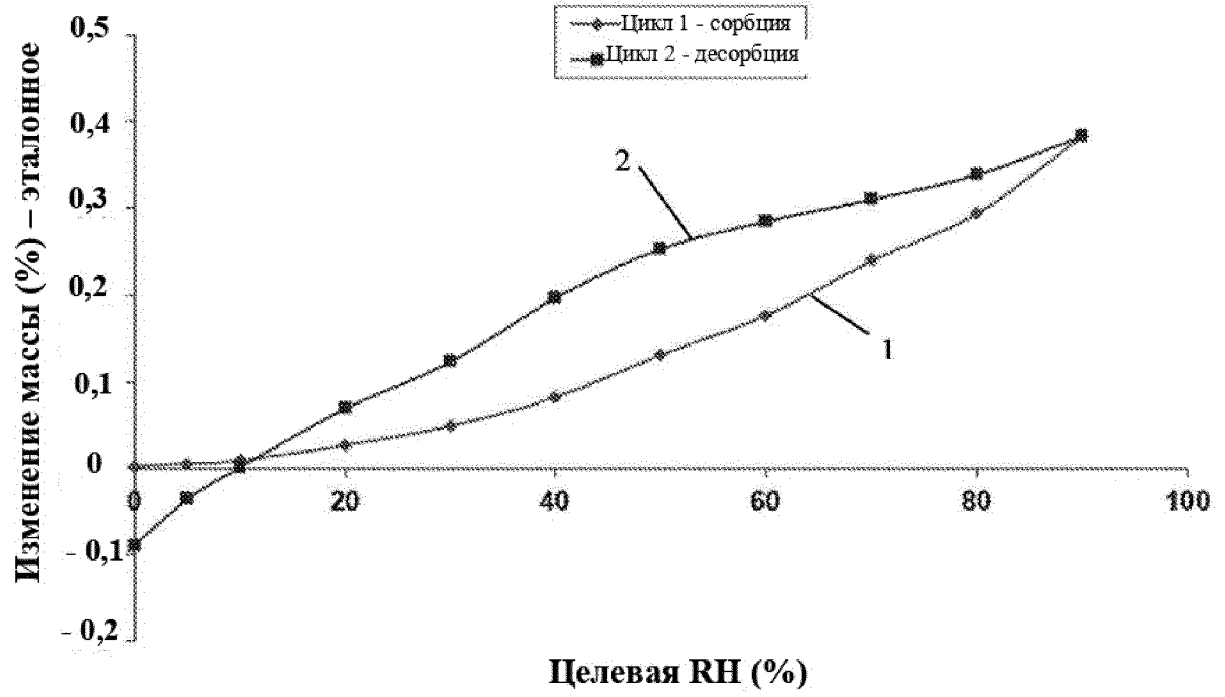
ФИГ. 2





ФИГ. 5

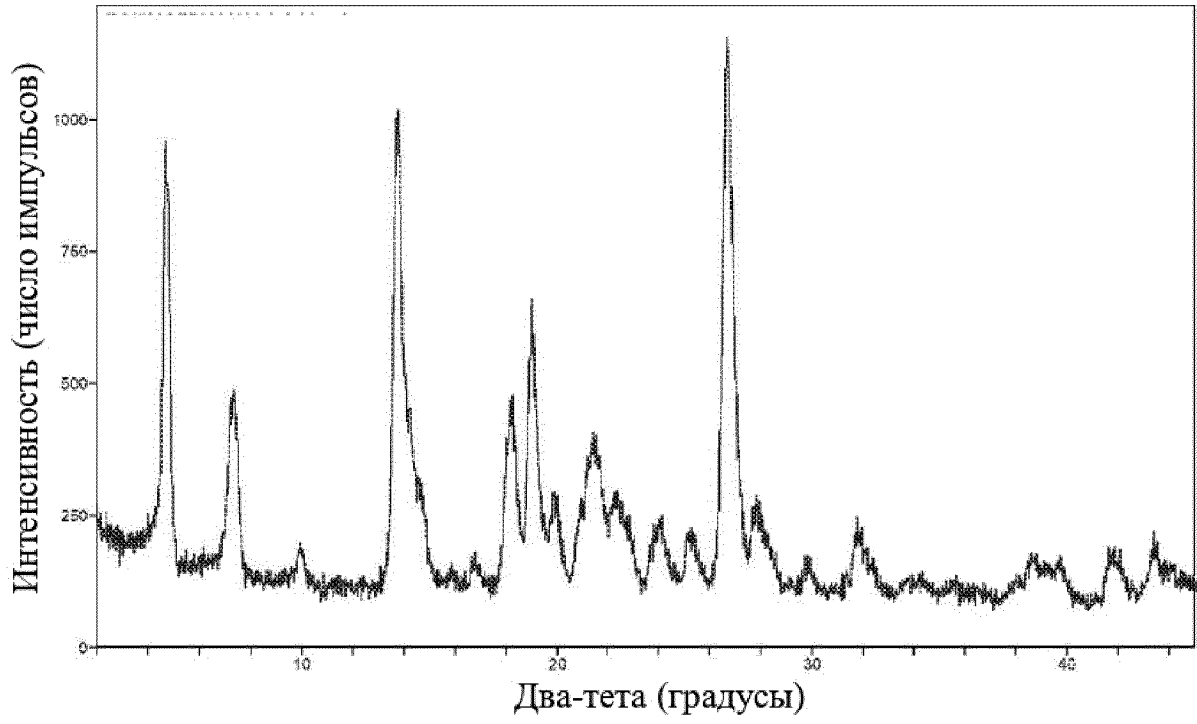
График изотермы DVS



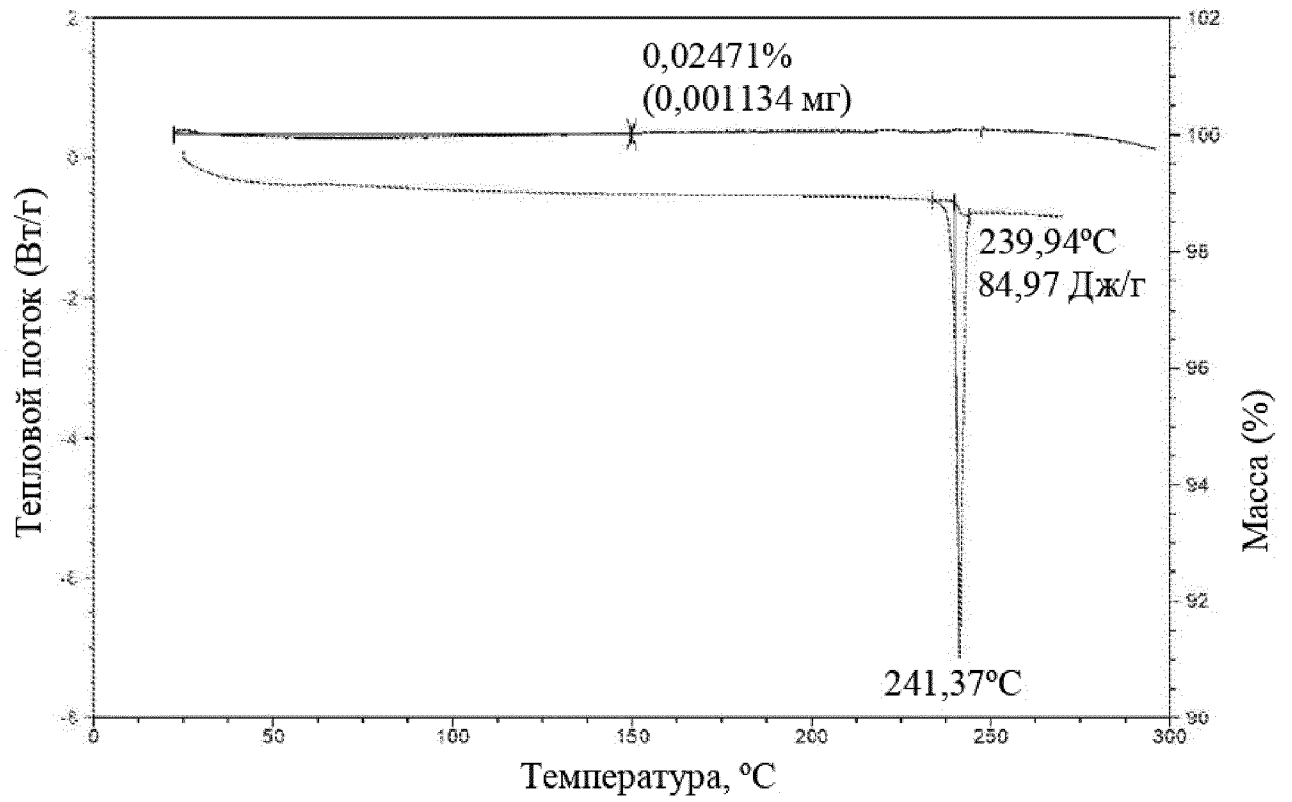
ФИГ. 6



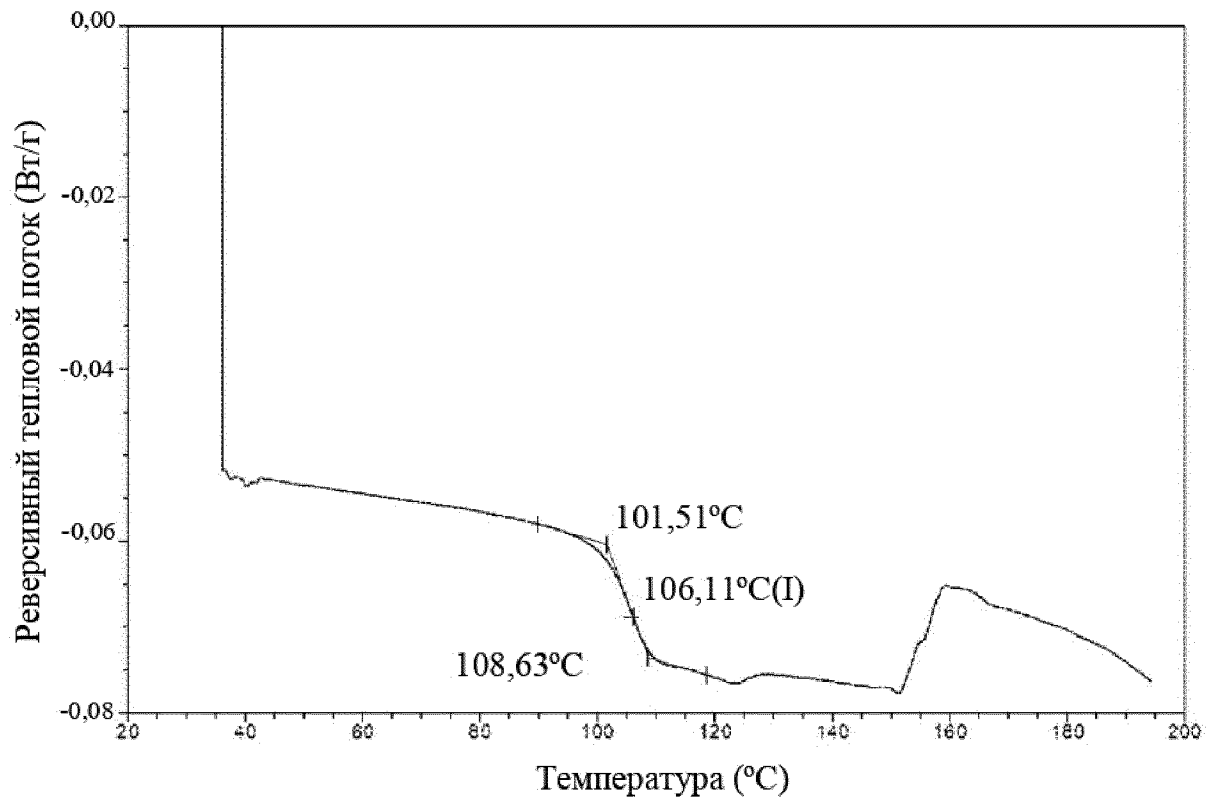
ФИГ. 7



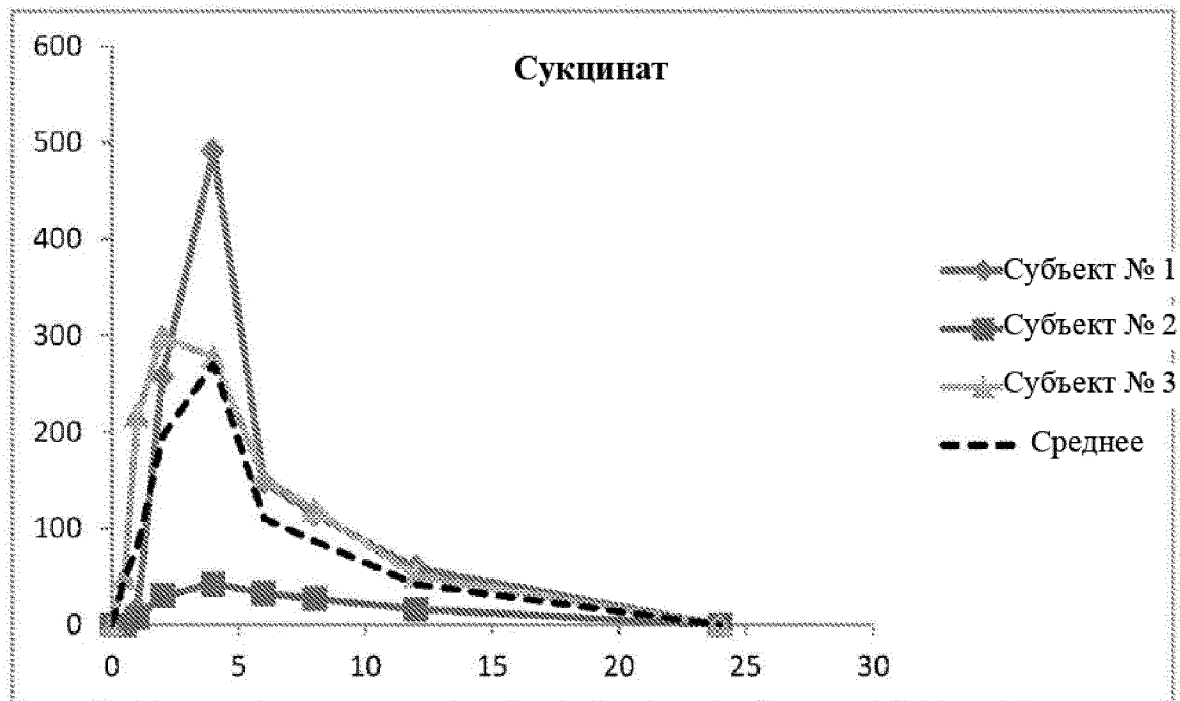
ФИГ. 8



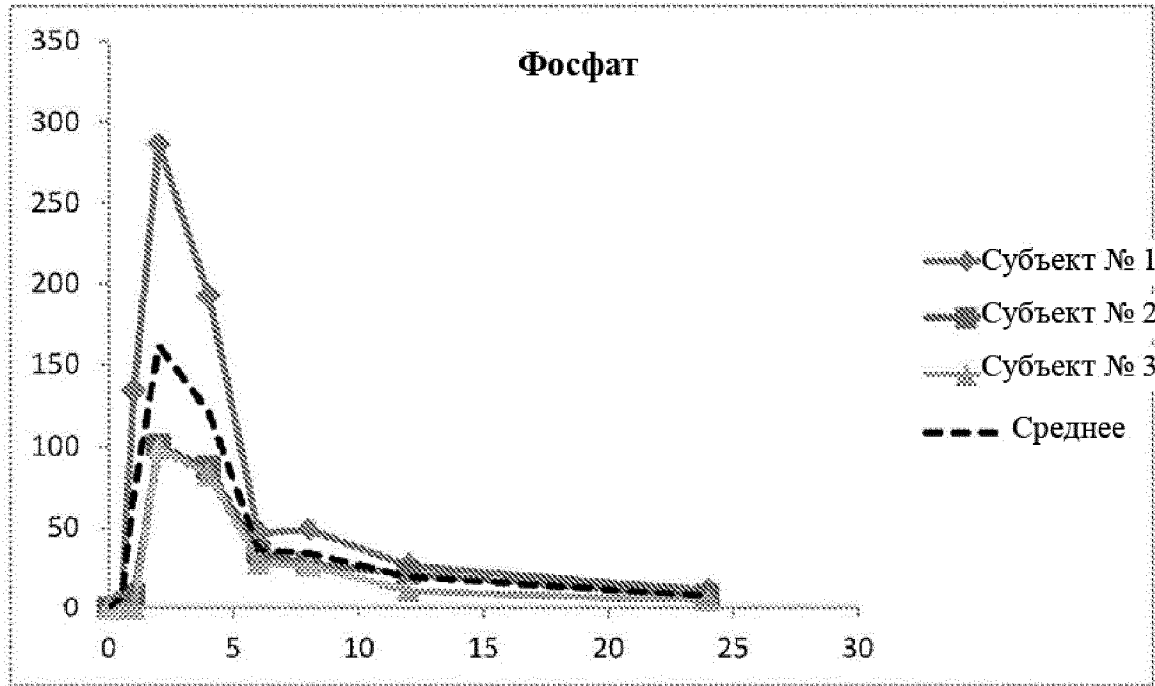
ФИГ. 9



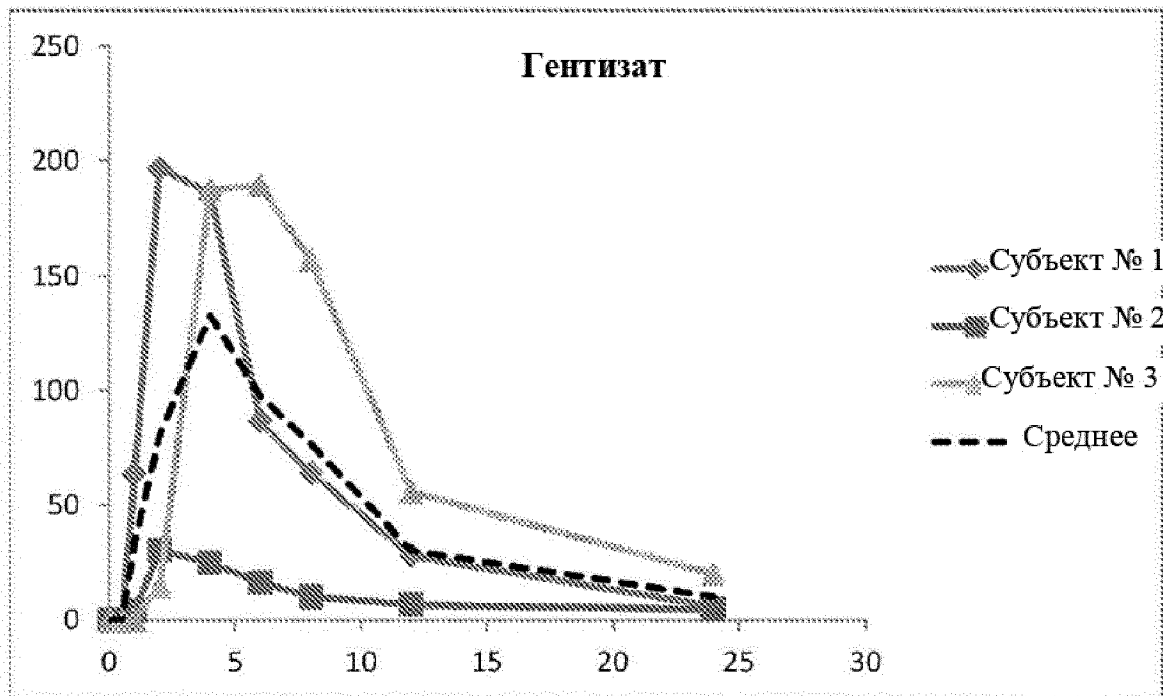
ФИГ. 10



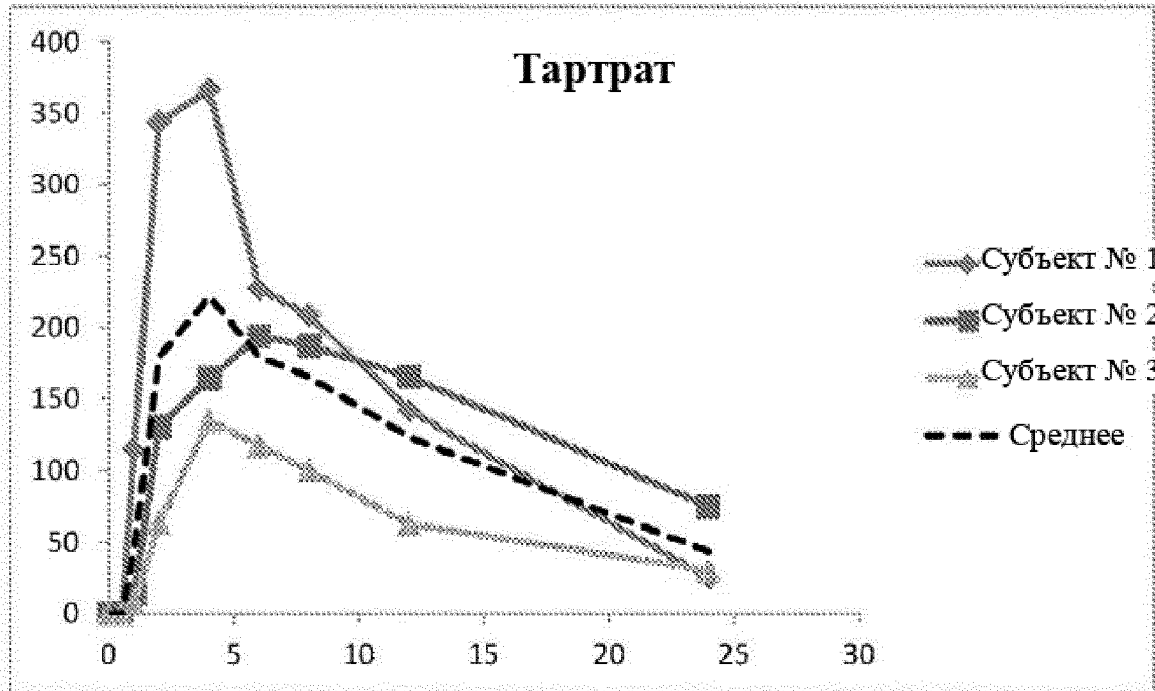
ФИГ. 11



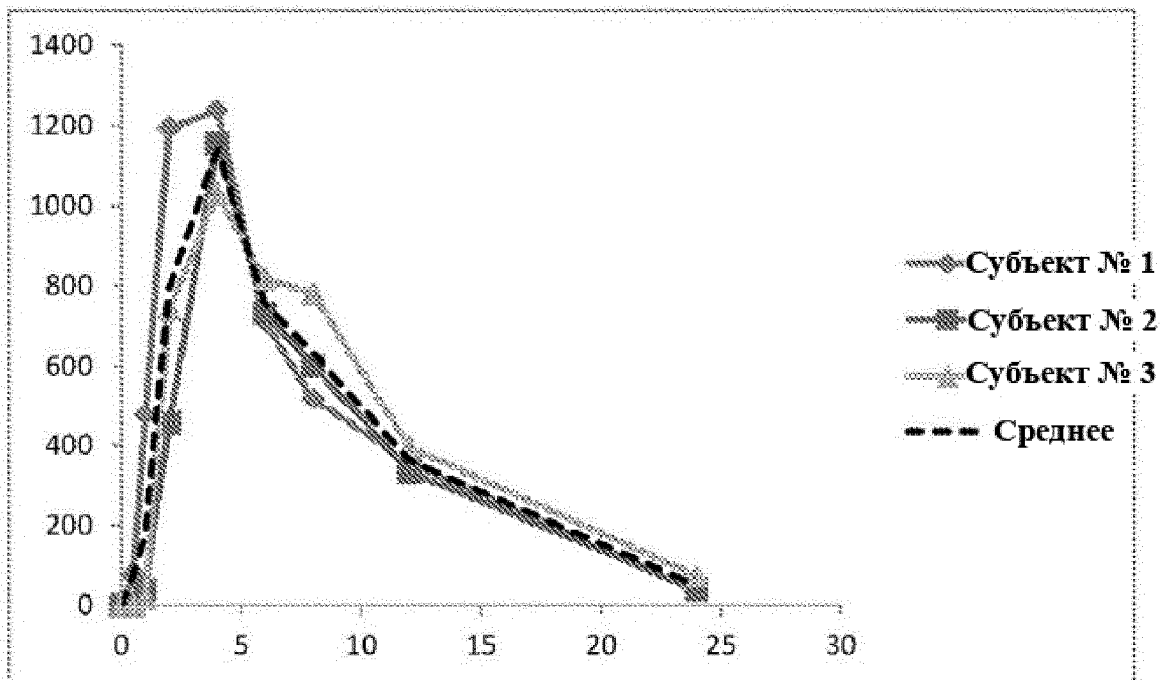
ФИГ. 12



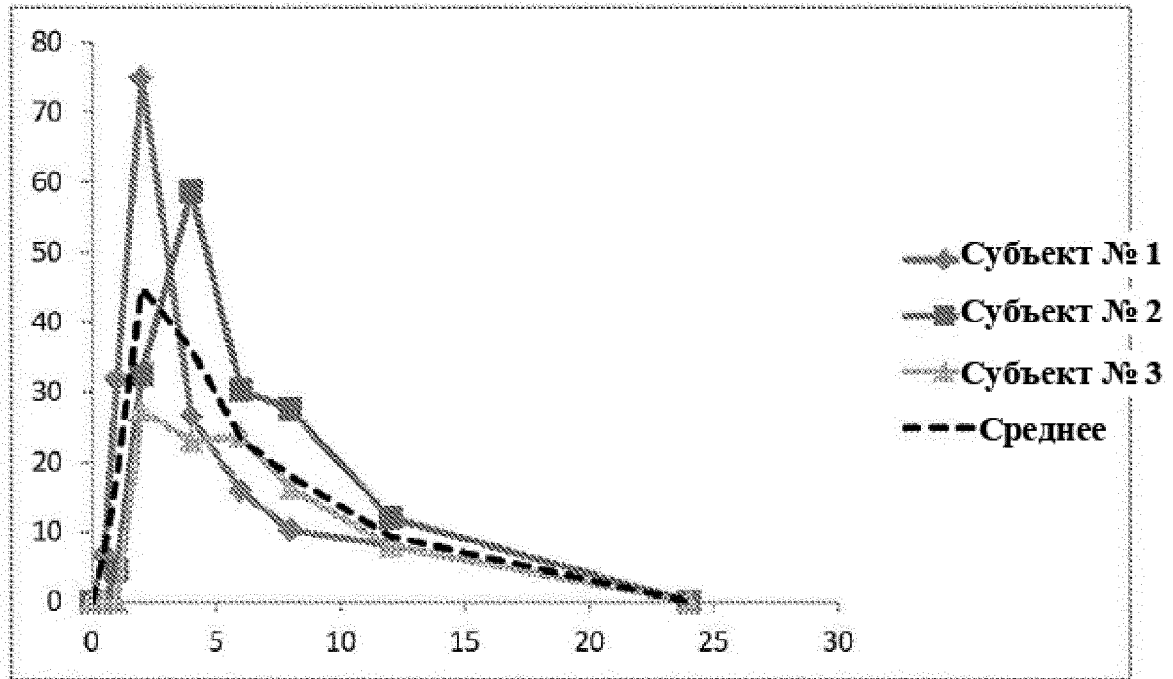
ФИГ. 13



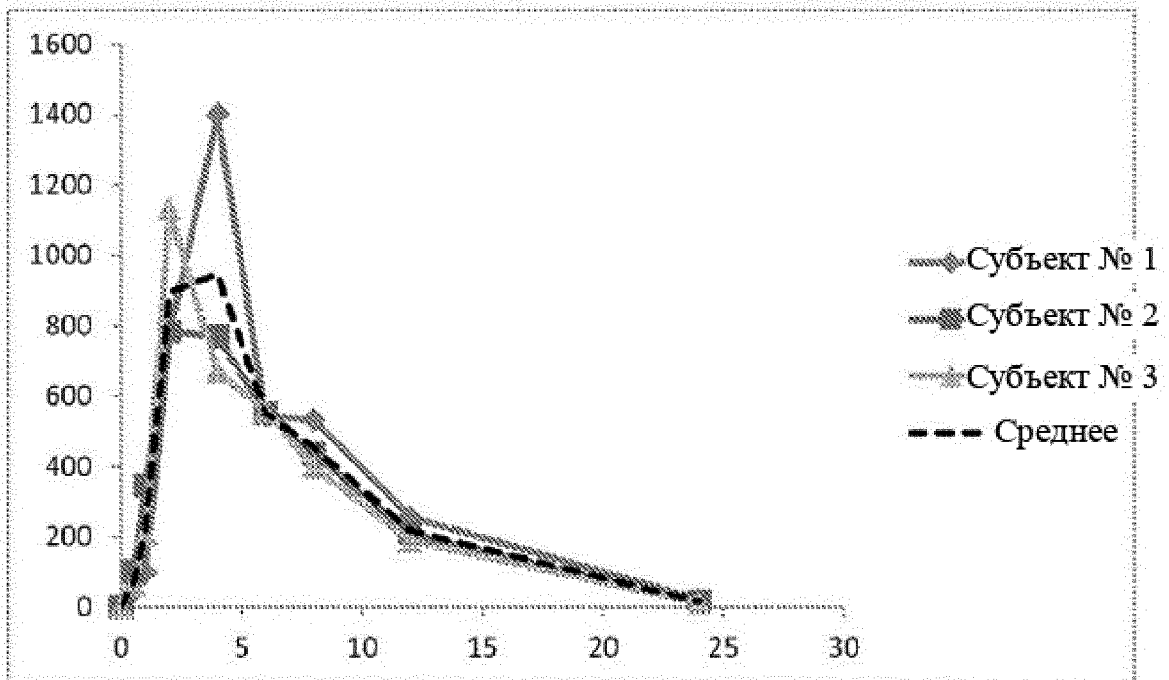
ФИГ. 14



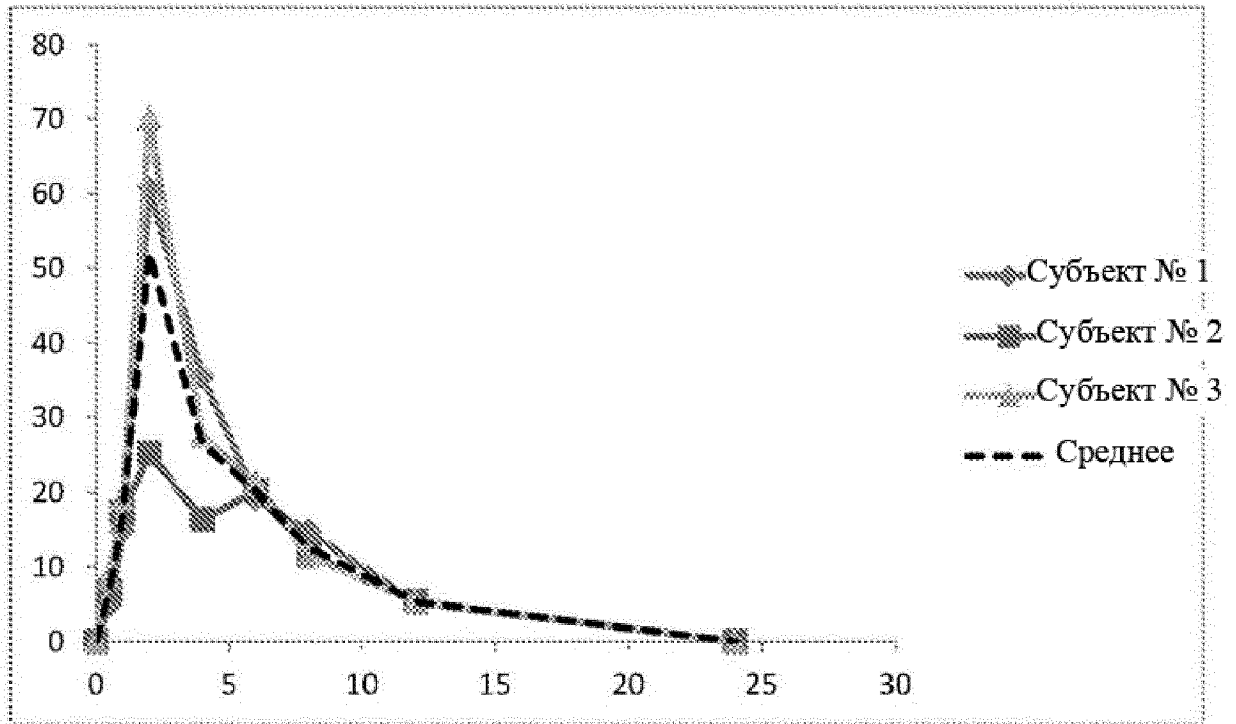
ФИГ. 15



ФИГ. 16



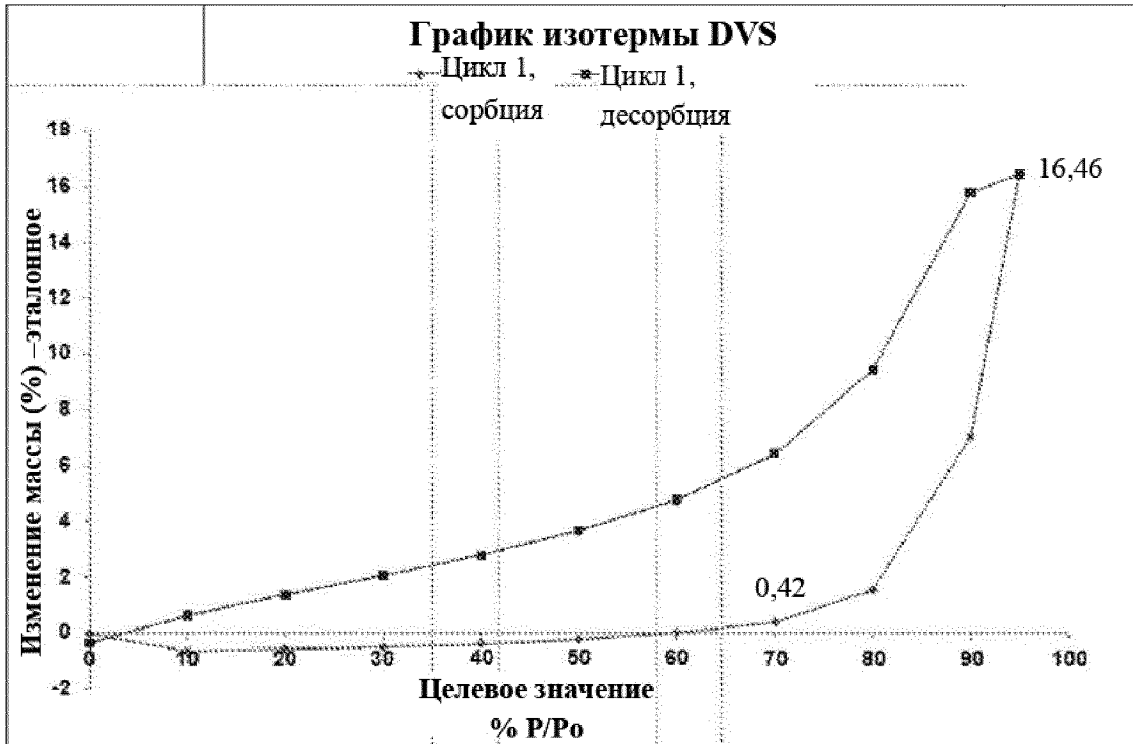
ФИГ. 17



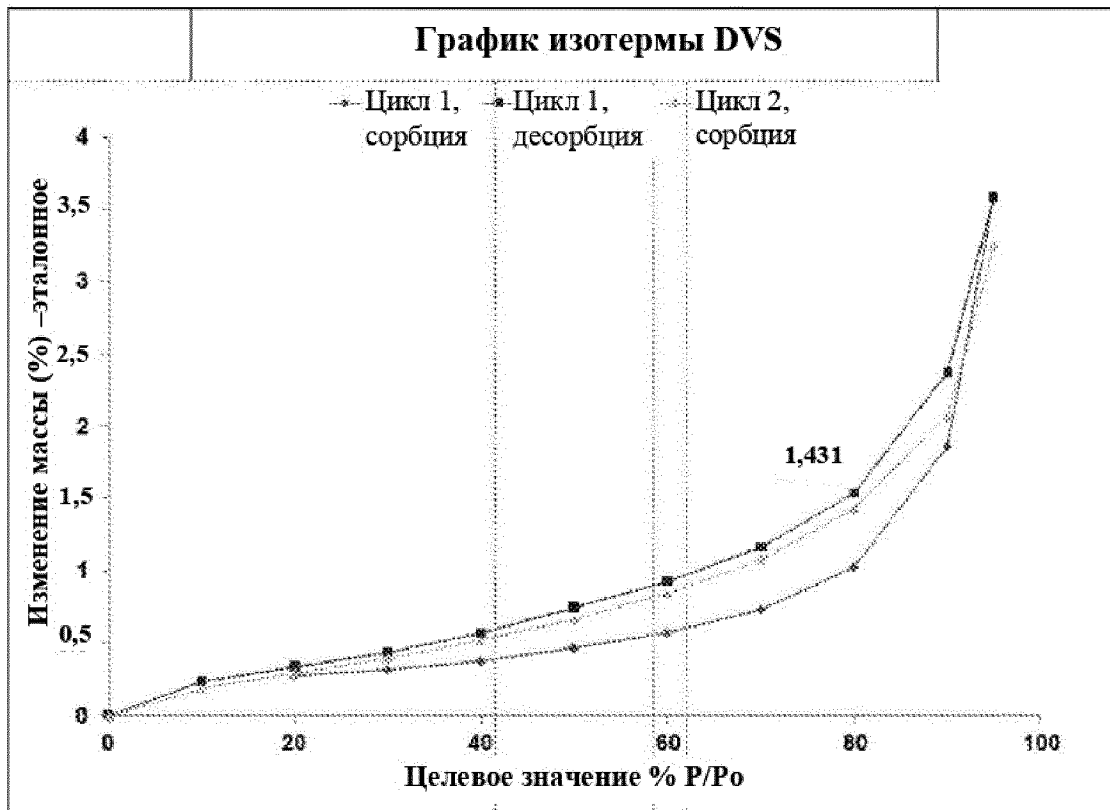
ФИГ. 18

Тестируемый препарат	Доза, мг/кг (диапазон)	Средняя $AUC_{0-24\text{ ч.}} \pm SD$ (из расчета 5 мг/кг)		T _{1/2} (ч.)		С _{max} (нг/мл)		% F
		I-1	Метаболит	I-1	Метаболит	I-1	Метаболит	I-1
SBD	5,5 - 6,6	10200 ± 871	275 ± 64	4,3	4,3	1140	54	88
Органический раствор/сок	5,5 - 6,6	7740 ± 1020	236 ± 55	3,3	3,2	1190	52	67

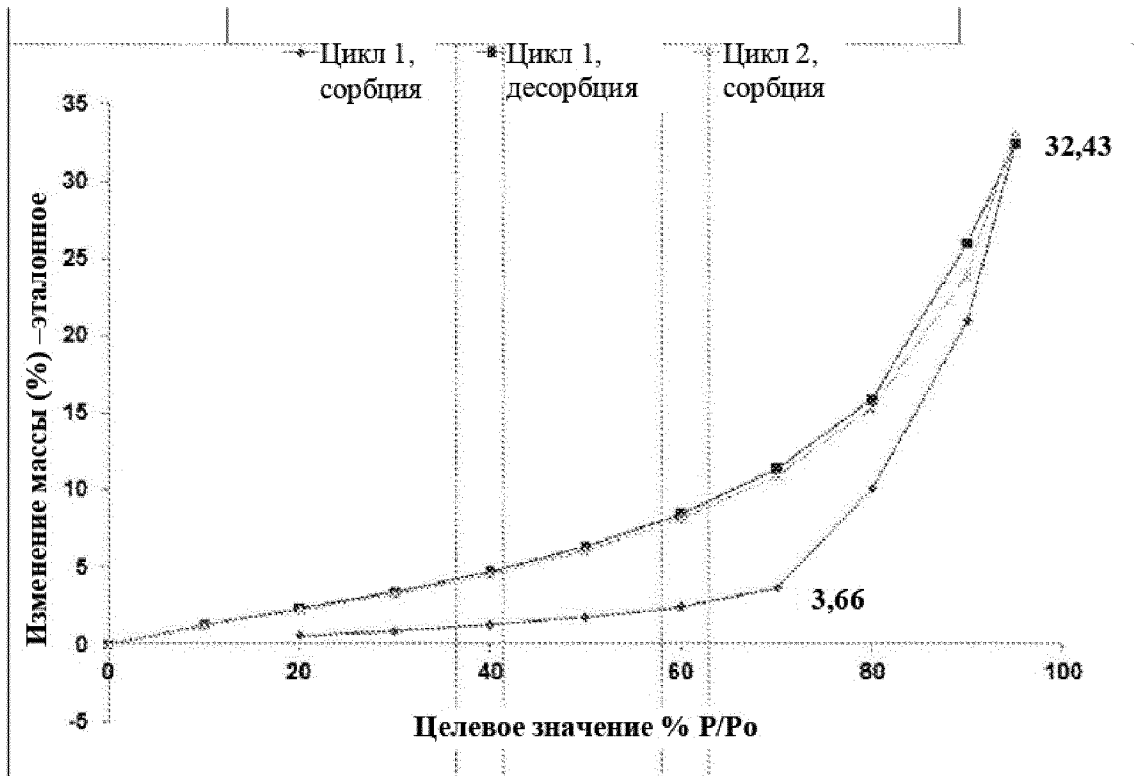
ФИГ. 19



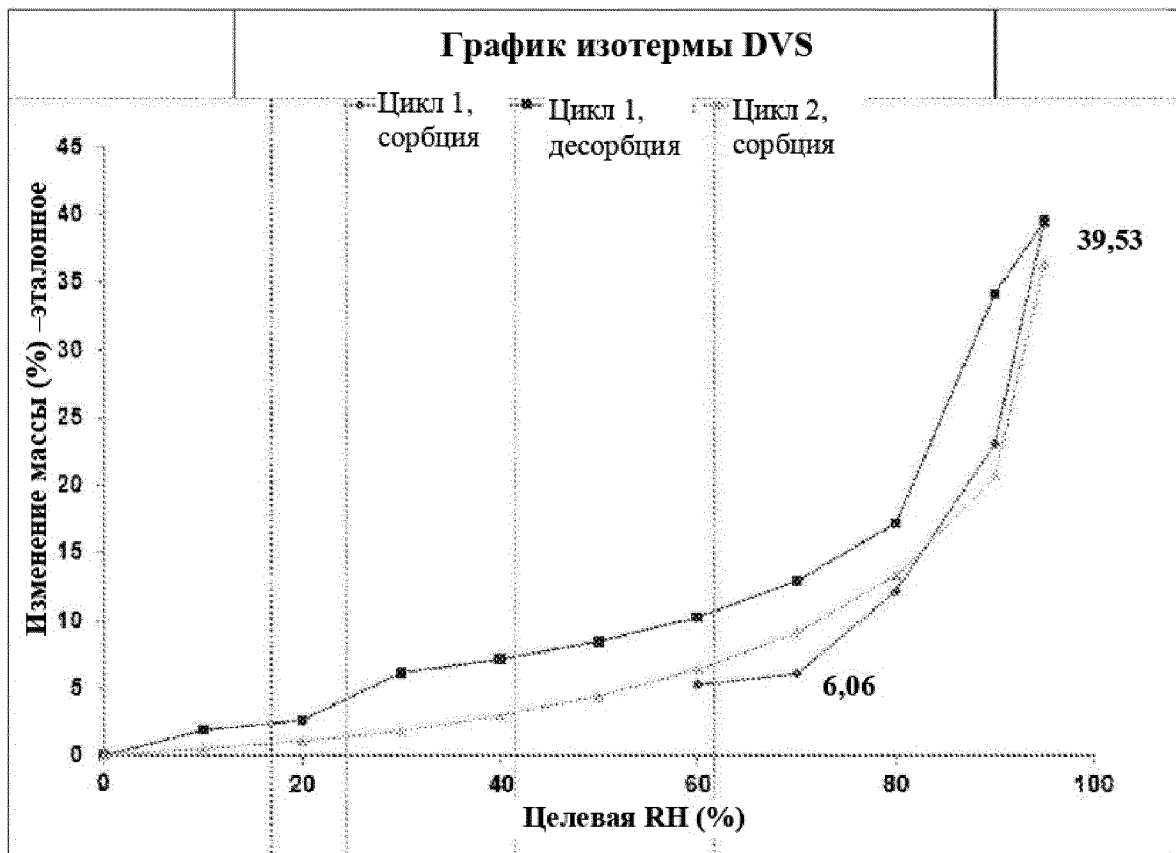
ФИГ. 20



ФИГ. 21



ФИГ. 22



ФИГ. 23