

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291062 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.05

(22) Дата подачи заявки
2020.10.02

(51) Int. Cl. A61P 29/00 (2006.01)
C07D 401/02 (2006.01)
C07D 409/02 (2006.01)
C07D 417/02 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)

(54) ИНДАЗОЛКАРБОКСАМИДЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗ

(31) 62/909,920

(32) 2019.10.03

(33) US

(86) PCT/US2020/053882

(87) WO 2021/067654 2021.04.08

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

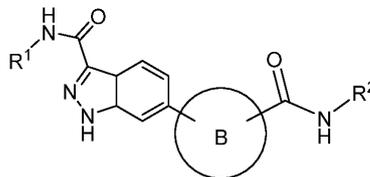
(72) Изобретатель:

Чэнь Цзе, Дзиебра Кэролтн Дайан,
Гоу Цзюньцзинь, Харт Эми С., Питтс
Уильям Дж., Сит Синг-Юэн (US)

(74) Представитель:

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

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



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

A1

202291062

202291062

A1

ИНДАЗОЛКАРБОКСАМИДЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В данной заявке испрашивается преимущество предварительной заявки США с серийным номером 62/909,920, поданной 3 октября 2019 г, которая включена в настоящий документ во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые ингибируют взаимодействующие с рецептором протеинкиназы, и к способам их получения и применения. В частности, настоящее изобретение относится к индазолкарбоксамидам в качестве ингибиторов взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1 (receptor interacting protein kinase 1 (RIPK1)).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Апоптоз и некроз представляют собой два разных механизма гибели клеток. Апоптоз представляет собой строго регулируемый процесс с участием цистеиновых протеаз семейства каспаз, характеризующийся сморщиванием клеток, конденсацией хроматина и деградацией ДНК. Напротив, некроз связан с набуханием клеток и органелл и разрывом плазматической мембраны с последующим высвобождением внутриклеточного содержимого и вторичным воспалением (Kroemer et al, (2009) Cell Death Differ 16:3-11). Некроз считался пассивной, нерегулируемой формой гибели клеток; однако последние данные свидетельствуют о том, что некоторые виды некроза могут быть индуцированы регулируемыми путями сигнальной трансдукции, такими как пути, опосредованные взаимодействующими с рецептором протеинкиназами (receptor interacting protein kinases (RIPK)), особенно в условиях, когда каспазы ингибируются или не могут быть эффективно активированы (Golstein P & Kroemer G (2007) Trends Biochem. Sci. 32:37-43; Festjens et al. (2006) Biochim. Biophys. Acta 1757:1371-1387). Известно, что стимуляция рецепторов Fas и TNFR из семейства рецепторов, содержащих домен смерти (death domain receptors (DR)), опосредует апоптоз в большинстве типов клеток посредством активации внешнего каспазного пути. Кроме того, в некоторых клетках с дефицитом каспазы-8 или обработанных

ингибитором пан-каспазы Z-VAD стимуляция рецепторов домена смерти (DR) вызывает зависимость от взаимодействующей с рецептором протеинкиназы 1 (RIPK1) запрограммированную некротическую гибель клеток вместо апоптоза (Holler et al. (2000) *Nat. Immunol.* 1:489-495; Degterev et al. (2008) *Nat. Chem. Biol.* 4:313-321). Данный новый механизм гибели клеток получил название «запрограммированный некроз» или «некроптоз» (Degterev et al, (2005) *Nat Chem Biol* 1:112-119).

Некроптоз может быть вызван рядом механизмов, включая активацию рецептора TNF, участие Toll-подобного рецептора, генотоксический стресс и вирусную инфекцию. Запускаемый различными стимулами и приводящий к некроптозу сигнальный путь зависит от активности киназ RIPK1 и RIPK3. (He et al, (2009) *Cell* 137:1100-1111; Cho et al, (2009) *Cell* 137:1112-1123; Zhang et al, (2009) *Science* 325:332-336).

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

Мощный, селективный низкомолекулярный ингибитор активности RIPK1 может блокировать RIPK1-зависимые провоспалительные сигнальные пути и, таким образом, обеспечивать терапевтический эффект при воспалительных заболеваниях, характеризующихся повышенной и/или нерегулируемой активностью киназы RIPK1.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым индазолкарбоксамидам, включая их стереоизомеры, таутомеры, изотопы, пролекарства, фармацевтически приемлемые соли, соли или сольваты, которые можно применять в качестве ингибиторов RIPK1.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы и промежуточные соединения для получения соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеры, таутомеры, изотопы, пролекарства, фармацевтически приемлемые соли, соли или сольваты.

Соединения по изобретению могут применяться для лечения и/или профилактики состояний, связанных с aberrантной активностью RIPK1.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в терапии.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики состояния, связанного с aberrантной активностью RIPK1.

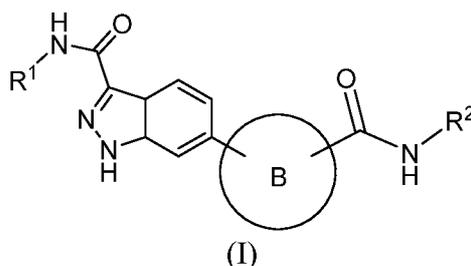
В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ лечения заболеваний, по меньшей мере, частично опосредованных RIPK1, включая воспалительные заболевания, ишемию, нейродегенерацию и болезнь Гоше, причем способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения по настоящему изобретению, как описано выше.

Соединения по настоящему изобретению можно применять отдельно, в комбинации с другими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или несколькими, предпочтительно с одним или двумя другими средствами.

Данные и другие признаки изобретения будут изложены в расширенной форме по мере продолжения раскрытия.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает, среди прочего, соединения формулы (I) или их стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где



Кольцо В представляет собой 5-членный гетероцикл, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из N, S и O, и замещенный 0-2 C₁₋₂ алкильными группами;

R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил или C₁₋₆ дейтероалкил;

R² представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₀₋₆ алкил-C₆₋₁₀ арил, C₀₋₆ алкил-C₃₋₆ циклоалкил или C₀₋₆ алкил-3-6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, S и O, где любая из арильных, циклоалкильных или гетероциклических групп замещена 0-3 R^{2a}, и где любая из алкильных групп замещена 0-1 OH;

R^{2a} представляет собой галоген, CN, =O, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, гидроксид-C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ дейтероалкил, C₁₋₆ дейтероалкокси, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ галогеналкокси, C₀₋₃ алкил-C₃₋₆ циклоалкил-C₀₋₃ алкил-, C₃₋₆ галогенциклоалкил, C₃₋₆ циклоалкокси, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₆ алкокси-, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ дейтероалкокси-, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ галогеналкокси-, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₃ алкил-, C₃₋₆ циклоалкокси-C₁₋₃ алкил-, C₆₋₁₀ арил, фенил-C₁₋₃ алкокси-, C₆₋₁₀ арил-O-, фенил-C₁₋₄ алкил-SO₂-, C₁₋₄ алкил-SO₂-, C₃₋₆ циклоалкил-SO₂-, NR³R³CO-, NR³R³-(CH₂)_n-, R⁴-C(O)-, R⁴-OC(O)-, R⁴-C(O)O-, R³-NH-C(O)O-, R⁵-OC(O)NH-, R³-NH-C(O)NR³-, R⁵-SO₂-, R⁴-SO₂NH-, R⁴-NH-SO₂-, гетероцикл-, где каждый гетероцикл независимо представляет собой 4-6-членное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, и где каждый алкил, циклоалкил, арил, фенил или гетероцикл замещен 0-2 R^{2b};

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

R³ независимо в каждом случае представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₀₋₃ алкил-C₃₋₆ циклоалкил, C₀₋₃ алкилфенил;

R⁴ независимо в каждом случае представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₀₋₃ алкил-C₃₋₆ циклоалкил, C₀₋₃ алкил-фенил или C₁₋₆ галогеналкил;

R⁵ независимо в каждом случае представляет собой C₁₋₆ алкил, C₀₋₃ алкил-C₃₋₆ циклоалкил, C₀₋₃ алкил-фенил; и

n равно 0, 1 или 2.

В другом варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где

Кольцо В представляет собой тиофенил, тиазолил, имидазолил или пиразолил, любой из которых замещен 0-2 C₁₋₃ алкилом.

В другом варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где

R² представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₀₋₄ алкилфенил, C₀₋₄ алкил-C₃₋₆ циклоалкил или C₀₋₄ алкил-5-6-членный гетероцикл, где гетероцикл выбран из пиридинила или пирролила, где любая из фенильных, циклоалкильных или гетероциклических групп замещена 0-3 R^{2a}, и где любой из алкилов замещен 0-1 ОН.

В другом варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где

R^{2a} представляет собой галоген, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ галогеналкокси или C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ алкокси-.

В другом варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где

R² представляет собой C₁₋₄ алкилфенил, замещенный 0-3 R^{2a}.

В другом варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где

R² представляет собой C₁₋₄ алкилфенил или C₁₋₄ алкил-5-6-членный гетероцикл, где гетероцикл выбран из пиридинила или пирролила, где любая из фенильных или гетероциклических групп замещена 0-3 R^{2a}, и где любой из алкилов замещен 0-1 ОН.

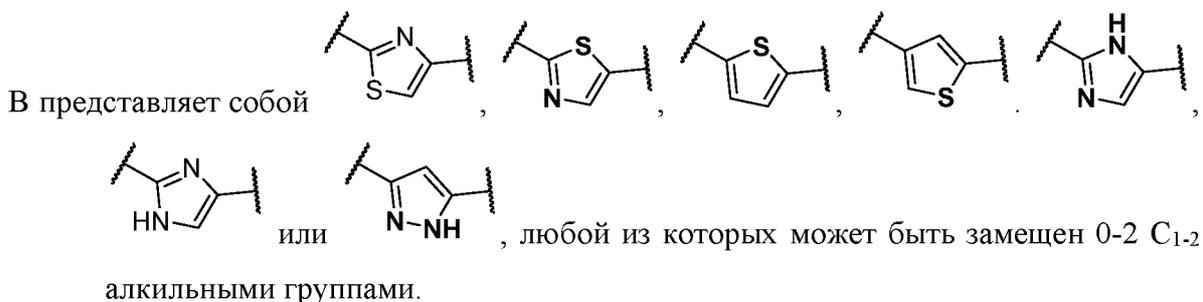
В другом варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где

R² представляет собой C₁₋₄ алкилфенил, замещенный 0-3 R^{2a}, и где алкил замещен 0-1 ОН.

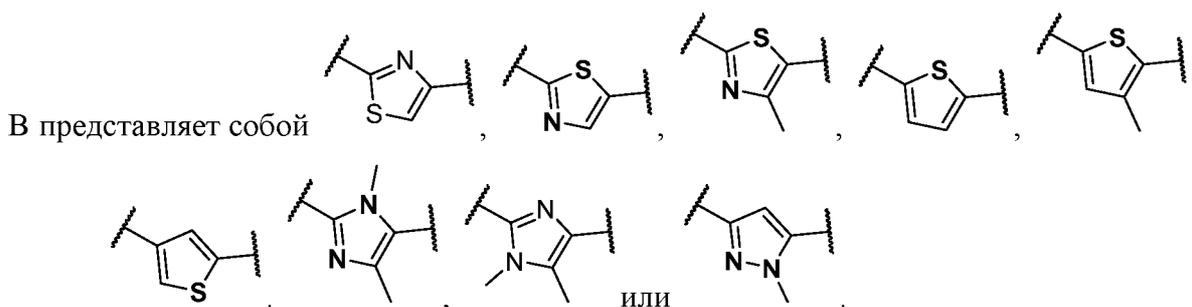
В другом варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где

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

В другом варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где



В другом варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где



В другом варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где

R^2 представляет собой $-(CH_2)$ -фенил, где фенил замещен 0-3 R^{2a} .
 В другом варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где
 R^2 представляет собой $-(CH_2)$ -фенил, где фенил замещен 0-3 R^{2a} .

В другом варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где
 R^2 представляет собой $-(CH_2)$ -фенил, $-(CH_2)-(CH_2)-CH(CH_3)$ -фенил, $-(CH_2)-(CH_2)-CH(OH)$ -фенил, или $-CH(CH_3)-(CH_2)-(CH_2)$ -фенил, где фенил замещен 0-2 R^{2a} .

Другой вариант осуществления обеспечивает соединение формулы (I) или его стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, где соединение выбрано из примеров.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, пригодным для лечения заболеваний, связанных с модуляцией киназ, включая модуляцию взаимодействующих с рецептором протеинкиназ, таких как RIPK1, включающих соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемые носители или разбавители.

Изобретение дополнительно относится к способам лечения заболеваний, связанных с модуляцией киназ, включая модуляцию взаимодействующих с рецептором протеинкиназ, таких как RIPK1, включающим введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с формулой (I).

Настоящее изобретение также обеспечивает способы и промежуточные соединения для получения соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

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

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), где заболевание представляет собой воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона или язвенный колит, пориаз, системную красную волчанку (СКВ), ревматоидный артрит, рассеянный склероз (РС), отторжение трансплантата, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) или реперфузионную ишемию.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения состояния, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), где состояние выбрано из

системной красной волчанки (СКВ), рассеянного склероза (РС), отторжения трансплантата, острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, метастатической меланомы, саркомы Капоши, множественной миеломы, солидных опухолей, глазного неоваскуляризаита и инфантильных гемангиом, В-клеточной лимфомы, системной красной волчанки (СКВ), псориатического артрита, множественных васкулитов, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), тяжелой миастении, аллергического ринита, рассеянного склероза (РС), отторжения трансплантата, сахарного диабета I типа, мембранозного нефрита, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного тиреоидита, болезни холодных и тепловых агглютининов, синдрома Эвана, гемолитико-уремического синдрома/тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ГУС/ТТП), саркоидоза, синдрома Шегрена, периферических невропатий, вульгарной пузырчатки и астмы, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) или реперфузионной ишемии.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения состояния, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), где состояние выбрано из некроза макрофагов при развитии атеросклероза, индуцированного вирусом воспаления, синдрома системного воспалительного ответа и индуцированного этанолом поражения печени, нейродегенерации, такой как отслоение сетчатки, дегенерация сетчатки, влажная и сухая возрастная макулодистрофия (age-related macular degeneration (AMD)), ишемии, бокового амиотрофического склероза (БАС) и болезни Гоше.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения состояния, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), где состояние выбрано из воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, ревматоидного артрита (РА), сердечной недостаточности и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

Настоящее изобретение также относится к способу лечения состояния, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), где состояние выбрано из воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита и псориаза.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения состояния, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически

эффективного количества соединения формулы (I), где состояние выбрано из неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и ишемической реперфузии.

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

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

Настоящее изобретение также обеспечивает соединения по настоящему изобретению или их стереоизомеры, таутомеры, изотопы, соли, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства для применения в терапии.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) выбраны из приведенных в качестве примеров примеров или комбинаций приведенных в качестве примеров примеров или других вариантов осуществления в настоящем документе.

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

Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах, не выходя за его сущность или существенные признаки. Настоящее изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов и/или вариантов осуществления изобретения, отмеченных в настоящем документе. Понятно, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть взяты в сочетании с любым другим вариантом или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также следует понимать, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления является собственным независимым вариантом осуществления. Кроме того, любой элемент варианта осуществления предназначен для объединения с любыми и всеми другими элементами любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

Ниже приведены определения терминов, используемых в данном описании и прилагаемой формуле изобретения. Исходное определение, данное для группы или термина в данном документе, применяется к данной группе или термину во всем

описании и формуле изобретения, индивидуально или как часть другой группы, если не указано иное.

Если какая-либо переменная (например, R^3) встречается более одного раза в любом компоненте или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в любом другом случае. Так, например, если показано, что группа замещена 0-2 R^3 , то указанная группа может быть необязательно замещена группами R^3 в количестве до двух, и R^3 в каждом случае выбрана независимо из определения R^3 . Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Когда показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Когда заместитель указан без указания атома, через который такой заместитель связан с остальной частью соединения данной формулы, тогда такой заместитель может быть связан через любой атом в таком заместителе. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

В случаях, когда в соединениях по настоящему изобретению присутствуют атомы азота (например, амины), их можно превратить в N-оксиды обработкой окислителем (например, м-хлорнадбензойной кислотой (MCPBA) и/или перекисью водорода) с получением других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, считается, что все показанные и заявленные атомы азота охватывают как показанный азот, так и его производное N-оксида ($N \rightarrow O$).

В соответствии с соглашением, используемым в данной области техники,



используется в структурных формулах в данном документе для обозначения связи, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к структуре ядра или основной цепи.

Черточка «-», которая не находится между двумя буквами или символами, используется для обозначения точки присоединения заместителя. Например, $-CONH_2$ присоединен через атом углерода.

Термин «необязательно замещенный» в отношении конкретной части соединения формулы (I) (например, необязательно замещенная гетероарильная группа) относится к части, имеющей 0, 1, 2 или более заместителей. Например,

«необязательно замещенный алкил» включает как «алкил», так и «замещенный алкил», как определено ниже. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что в отношении любой группы, содержащей один или несколько заместителей, такие группы не предназначены для введения каких-либо замещений или паттернов замещения, которые являются стерически непрактичными, синтетически неосуществимыми и/или нестабильными по своей природе.

Используемый в данном документе термин «алкил» или «алкилен» предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с прямой цепью, имеющих определенное число атомов углерода. Например, «C₁₋₁₀ алкил» (или алкилен) включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ и C₁₀ алкильных групп. Кроме того, например, «C₁₋₆ алкил» обозначает алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Алкильные группы могут быть незамещенными или замещенными, так что один или несколько атомов водорода заменены другой химической группой. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, трет-бутил), пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил) и тому подобное.

Когда термин «алкил» используется вместе с другой группой, такой как «арилалкил», данное сочетание более точно определяет по меньшей мере один из заместителей, который будет содержать замещенный алкил. Например, «арилалкил» относится к замещенной алкильной группе, как определено выше, где по меньшей мере один из заместителей представляет собой арил, такой как бензил. Таким образом, термин арил(C₀₋₄)алкил включает замещенный низший алкил, имеющий по меньшей мере один арильный заместитель, и также включает арил, непосредственно связанный с другой группой, т.е. арил(C₀)алкил. Термин «гетероарилалкил» относится к замещенной алкильной группе, как определено выше, где по меньшей мере один из заместителей представляет собой гетероарил.

«Алкенил» или «алкенилен» включают углеводородные цепи прямой или разветвленной конфигурации и имеют одну или несколько двойных углерод-углеродных связей, которые могут находиться в любой стабильной точке цепи. Например, «C₂₋₆ алкенил» (или алкенилен), включает C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкенильные группы. Примеры алкенила включают, но не ограничиваются ими, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил,

3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2-пропенил, 4-метил-3-пентенил и тому подобное.

Предполагается, что «алкинил» или «алкинилен» включают углеводородные цепи либо прямой, либо разветвленной конфигурации и имеющие одну или несколько тройных углерод-углеродных связей, которые могут находиться в любой стабильной точке цепи. Например, предполагается, что «C₂₋₆ алкинил» (или алкинилен) включает C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкинильные группы; такие как этинил, пропирил, бутинил, пентинил, гексинил и тому подобное.

Когда делается ссылка на замещенную алкенильную, алкинильную, алкиленовую, алкениленовую или алкиниленовую группу, такие группы замещены от одного до трех заместителями, как определено выше для замещенных алкильных групп.

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

Следует понимать, что выбор всех групп, включая, например, алкокси, тиаалкил и аминокалкил, будет сделан специалистом в данной области техники для получения стабильных соединений.

Термин «замещенный», используемый в настоящем документе, означает, что любой один или несколько атомов водорода в указанном атоме или группе замещены выбором из указанной группы при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена. Когда заместителем является оксо или кето (т.е. =O), тогда 2 атома водорода на атоме являются замещенными. Кето-заместители не присутствуют в ароматических фрагментах. Если не указано иное, заместители названы в основной структуре. Например, следует понимать, что когда в качестве возможного заместителя указан (циклоалкил)алкил, точка присоединения данного заместителя к структуре ядра находится в алкильной части. Двойные связи в кольце, используемые в настоящем документе, представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя соседними атомами в кольце (например, C=C, C=N или N=N).

Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям или полезным синтетическим промежуточным продуктам. Под стабильным соединением или стабильной структурой подразумевается соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси до приемлемой степени чистоты и последующее включение в состав эффективного терапевтического средства. Предпочтительно, чтобы указанные в настоящем документе соединения не содержали группу N-галоген, S(O)₂H или S(O)H.

Термин «карбоцикл» или «карбоциклический» относится к насыщенному, или ненасыщенному, или частично ненасыщенному, моноциклическому или бициклическому кольцу, в котором все атомы всех колец представляют собой углерод. Таким образом, термин включает циклоалкильные и арильные кольца. Моноциклические карбоциклы имеют от 3 до 6 атомов в кольце, еще чаще 5 или 6 атомов в кольце. Бициклические карбоциклы имеют от 7 до 12 атомов в кольце, например, в виде бицикло [4,5], [5,5], [5,6] или [6,6] системы, или 9 или 10 атомов в кольце, расположенных в виде бицикло [5,6] или [6,6]. Примеры таких карбоциклов включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктаденил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан, [2.2.2]бициклооктан, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил, антраценил и тетрагидронафтил (тетралин). Как показано выше, мостиковые кольца также включены в определение карбоцикла (например, [2.2.2]бициклооктан). Карбоциклы могут включать циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и фенил. Когда используется термин «карбоцикл», подразумевается, что он включает «арил». Мостиковое кольцо возникает, когда один или несколько атомов углерода связывают два несмежных атома углерода. Предпочтительными мостиками являются один или два атома углерода. Замечено, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в бициклическое. Когда кольцо соединено мостиком, заместители, указанные для кольца, также могут присутствовать на мостике.

Термин «арил» относится к моноциклическим или бициклическим ароматическим углеводородным группам, имеющим от 6 до 12 атомов углерода в кольцевой части, таким как фенильная и нафтильная группы, каждая из которых может

быть замещена. Предпочтительной арильной группой является необязательно замещенный фенил.

Термин «циклоалкил» относится к циклическим алкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. Предполагается, что C₃₋₇ циклоалкил включает C₃, C₄, C₅, C₆ и C₇ циклоалкильные группы. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборнил и тому подобное, которые необязательно могут быть замещены у любых доступных атомов кольца(колец).

Термины «гетероциклоалкил», «гетероцикло», «гетероцикл», «гетероциклический» или «гетероциклил» могут использоваться взаимозаменяемо и относиться к замещенным и незамещенным ароматическим или неароматическим 3-7-членным моноциклическим группам, 7-11-членным бициклическим группам и 10-15-членным трициклическим группам, в которых по меньшей мере одно из колец имеет по меньшей мере один гетероатом (O, S или N), причем указанное кольцо, содержащее гетероатом, предпочтительно имеет 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S и N. Каждое кольцо такой группы, содержащей гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце составляет четыре или менее, и дополнительно при условии, что кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. Атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, и атомы азота могут быть необязательно кватернизованы. Конденсированные кольца, завершающие бициклические и трициклические группы, могут содержать только атомы углерода и могут быть насыщенными, частично насыщенными или ненасыщенными. Гетероциклогруппа может быть присоединена к любому доступному атому азота или углерода. Термин «гетероцикл» включает «гетероарильные» группы. Если позволяет валентность, если указанное дополнительное кольцо представляет собой циклоалкил или гетероцикло, оно дополнительно необязательно замещено группой =O (оксо).

Примеры моноциклических гетероциклильных групп включают азетидинил, пирролидинил, оксетанил, имидазолинил, оксазолидинил, изоксазолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидил, 2-оксопирролодинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 1-пиридонил, 4-пиперидонил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксоиенил и тому

подобное, включая иллюстративные группы, перечисленные в разделе «гетероарил». Примеры бициклических гетероциклогрупп включают хинуклидинил.

Термин «гетероарил» относится к замещенным и незамещенным ароматическим 5- или 6-членным моноциклическим группам, 9- или 10-членным бициклическим группам и 11-14-членным трициклическим группам, которые имеют по меньшей мере один гетероатом (O, S или N) по меньшей мере в одном из колец, причем указанное кольцо, содержащее гетероатом, предпочтительно имеет 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S и N. Каждое кольцо гетероарильной группы, содержащей гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце равно четырем или менее и каждое кольцо имеет по меньшей мере один атом углерода. Конденсированные кольца, завершающие бициклические и трициклические группы, могут содержать только атомы углерода и могут быть насыщенными, частично насыщенными или ненасыщенными. Атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, и атомы азота могут быть необязательно кватернизованы. Гетероарильные группы, которые являются бициклическими или трициклическими, должны включать по меньшей мере одно полностью ароматическое кольцо, но другое конденсированное кольцо или кольца могут быть ароматическими или неароматическими. Гетероарильная группа может быть присоединена к любому доступному атому азота или углерода любого кольца. Если позволяет валентность, если указанное дополнительное кольцо представляет собой циклоалкил или гетероцикло, оно дополнительно необязательно замещено группой =O (оксо).

Примеры моноциклических гетероарильных групп включают пирролил, пиразолил, пиразолинил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, изотиазолил, фуранил, тиенил, оксадиазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил и тому подобное.

Примеры бициклических гетероарильных групп включают индолил, бензотиазолил, бензодиоксолил, бензоксазолил, бензотиенил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофуранил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуропиридил, дигидроизоиндолил, тетрагидрохинолинил и тому подобное.

Примеры трициклических гетероарильных групп включают карбазолил, бензиндолил, фенантроллинил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и тому подобное.

Если не указано иное, когда делается ссылка на конкретно названный арил (например, фенил), циклоалкил (например, циклогексил), гетероцикло (например, пирролидинил, пиперидинил и морфолинил) или гетероарил (например, тетразолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тиазолил и фурил), то подразумевается, что данная ссылка включает кольца, имеющие от 0 до 3, предпочтительно 0-2, заместителей, при необходимости.

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

Термин «галогеналкил» означает замещенный алкил, имеющий один или несколько заместителей галогена. Например, «галогеналкил» включает моно-, би- и трифторметил.

Термин «галогеналкил» означает замещенный алкил, имеющий один или несколько заместителей галогена. Например, «галогеналкил» включает моно-, би- и трифторметил.

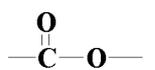
Термин «галогеналкокси» означает алкоксигруппу, имеющую один или несколько заместителей галогена. Например, «галогеналкокси» включает OCF_3 .

Термин «дейтероалкил» означает замещенный алкил, содержащий один или несколько атомов дейтерия. Например, термин «дейтероалкил» включает моно-, би- и тридейтерометил.

Термин «гетероатомы» включает кислород, серу и азот.

Когда термин «ненасыщенный» используется в данном документе для обозначения кольца или группы, кольцо или группа могут быть полностью ненасыщенными или частично ненасыщенными.

Специалист в данной области техники поймет, что когда в данном документе используется обозначение « CO_2 », оно предназначено для обозначения группы



На протяжении описания группы и их заместители могут быть выбраны специалистом в данной области техники для получения стабильных фрагментов и соединений и соединений, применимых в качестве фармацевтически приемлемых

соединений, и/или промежуточных соединений, пригодных для получения фармацевтически приемлемых соединений.

Соединения формулы (I) могут существовать в свободной форме (без ионизации) или могут образовывать соли, которые также входят в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, подразумевается, что ссылка на соединение по изобретению включает ссылку на свободную форму и на его соли. Термин «соль(и)» обозначает кислые и/или основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, термин «соль(и)» может включать цвиттер-ионы (внутренние соли), например, когда соединение формулы (I) содержит как основную часть, такую как аминовое, пиридиновое или имидазольное кольцо, так и кислотную часть, такую как карбоновая кислота. Предпочтительны фармацевтически приемлемые (т.е. нетоксичные, физиологически приемлемые) соли, такие как, например, приемлемые соли металлов и аминов, в которых катион не вносит значительного вклада в токсичность или биологическую активность соли. Однако могут быть полезны и другие соли, например, на стадиях выделения или очистки, которые можно использовать во время получения и, таким образом, они входят в объем изобретения. Соли соединений формулы (I) могут быть образованы, например, путем взаимодействия соединения формулы (I) с некоторым количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, такой как среда, в которой соль преципитирует, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Примеры кислотно-аддитивных солей включают ацетаты (например, образованные с уксусной кислотой или тригалогенуксусной кислотой, например трифторуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, fumarаты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды (образованные с соляной кислотой), гидробромиды (образованные с бромистым водородом), гидройодиды, 2-гидроксиэтансульфонаты, лактаты, малеаты (образованные с малеиновой кислотой), метансульфонаты (образованные с метансульфоновой кислотой), 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (например, образованные с серной кислотой), сульфонаты

(например, упомянутые в данном документе), тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканаты и тому подобное.

Примеры основных солей включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния; соли бария, цинка и алюминия; соли с органическими основаниями (например, органическими аминами), такими как триалкиламины, такие как триэтиламин, прокаин, дибензиламин, N-бензил-β-фенетиламин, 1-эфенамин, N,N'-дибензилэтилен-диамин, дегидроабиетиламин, N-этилпиперидин, бензиламин, дициклогексиламин или аналогичные фармацевтически приемлемые амины и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и тому подобное. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизированы такими средствами, как низшие алкилгалогениды (например, метил, этил, пропил и бутилхлориды, бромиды и йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил, диэтил, дибутил и диамилсульфаты), длинные цепные галогениды (например, децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и йодиды), аралкилгалогениды (например, бензил- и фенетилбромиды) и другие. В одном варианте осуществления соли включают моногидрохлоридные, гидросульфатные, метансульфонатные, фосфатные или нитратные соли.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных групп, таких как амины; и щелочные или органические соли кислотных групп, таких как карбоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или соли четвертичного аммония исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная и азотная; и соли,

полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая и изетионовая и тому подобное.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную часть, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены реакцией форм свободной кислоты или основания таких соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Списки подходящих солей можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18-е изд, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, описание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Рассматриваются все стереоизомеры соединений по настоящему изобретению либо в смеси, либо в чистой или по существу чистой форме. Стереоизомеры могут включать соединения, которые являются оптическими изомерами благодаря наличию одного или нескольких хиральных атомов, а также соединения, которые являются оптическими изомерами благодаря ограниченному вращению вокруг одной или нескольких связей (атропоизомеры). Определение соединений по изобретению охватывает все возможные стереоизомеры и их смеси. В частности, оно охватывает рацемические формы и изолированные оптические изомеры, обладающие указанной активностью. Рацемические формы могут быть разделены физическими способами, такими как, например, фракционная кристаллизация, разделение или кристаллизация диастереомерных производных или разделение с помощью хиральной колоночной хроматографии. Индивидуальные оптические изомеры могут быть получены из рацематов обычными способами, такими как, например, образование соли с оптически активной кислотой с последующей кристаллизацией.

Настоящее изобретение предназначено для включения всех изотопов атомов, встречающихся в настоящих соединениях. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают дейтерий и тритий. Например, алкильный заместитель предназначен для охвата алкильных групп, содержащих

водород, дейтерий и/или некоторую их комбинацию. Изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C . Соединения по изобретению, меченные изотопами, обычно могут быть получены с помощью обычных способов, известных специалистам в данной области техники, или с помощью процессов, аналогичных описанным в настоящем документе, с использованием соответствующего реагента, меченного изотопами, вместо немеченого реагента, используемого в других случаях.

Также рассматриваются пролекарства и сольваты соединений по изобретению. Термин «пролекарство» обозначает соединение, которое при введении субъекту подвергается химическому превращению посредством метаболических или химических процессов с получением соединения формулы (I) и/или его соли, и/или сольвата. Любое соединение, которое будет преобразовано *in vivo* с образованием биоактивного средства (т.е. соединения формулы (I)), является пролекарством в объеме и духе изобретения. Например, соединения, содержащие карбоксигруппу, могут образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат в качестве пролекарств, гидролизуясь в организме с образованием соединений формулы (I) *per se* (как такового). Такие пролекарства предпочтительно вводят перорально, поскольку гидролиз во многих случаях происходит главным образом под влиянием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение может использоваться, когда сложный эфир *per se* активен или в тех случаях, когда происходит гидролиз в крови. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений формулы (I) включают C_{1-6} алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C_{1-6} алканоилокси- C_{1-6} алкил, например, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил, C_{1-6} алкоксикарбонилокси- C_{1-6} алкил, например метоксикарбонилоксиметил или этоксикарбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)-метил и другие хорошо известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры, используемые, например, в производстве пенициллинов и цефалоспоринов. Такие сложные эфиры могут быть получены обычными способами, известными в данной области техники.

Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области техники. Примеры таких производных пролекарств см. в:

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

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

c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 8, pp. 1-38 (1992), каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения формулы (I) и их соли могут существовать в их таутомерной форме, в которой атомы водорода перенесены на другие части молекул, и вследствие этого химические связи между атомами молекул перестроены. Следует понимать, что все таутомерные формы, насколько они могут существовать, включены в объем изобретения.

Соединения по данному изобретению могут иметь один или несколько центров асимметрии. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы соединений по настоящему изобретению включены в настоящее изобретение. В соединениях также могут присутствовать многие геометрические изомеры олефинов, двойные связи C=N и тому подобное, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем изобретении. Описаны цис- и транс-геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению, которые могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. Настоящие соединения могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. В данной области техники хорошо известно, как получать оптически активные формы, например, разделением рацемических форм или путем синтеза из оптически активных исходных материалов. Подразумеваются все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы и все геометрические изомерные формы структуры, если конкретно не указана конкретная стереохимия или изомерная форма. Все геометрические изомеры, таутомеры, атропоизомеры, гидраты, сольваты, полиморфы и меченные изотопами формы соединений, упомянутых в настоящем документе, и их смеси рассматриваются в рамках настоящего изобретения. Способы сольватации в целом известны в данной области техники.

ПОЛЕЗНОСТЬ

Соединения по изобретению модулируют активность киназ, включая модуляцию RIPK1. Соответственно, соединения формулы (I) применимы при лечении состояний, связанных с модуляцией активности киназ и, в частности, селективным ингибированием активности RIPK1. В другом варианте осуществления соединения

формулы (I) обладают предпочтительной селективностью в отношении активности RIPK1, предпочтительно по меньшей мере от 20-кратной до более чем 1000-кратной селективностью по сравнению с другими киназами.

Используемые в данном документе термины «лечить» или «лечение» охватывают лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности, у человека, и включают: (a) предотвращение или отсрочку возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к болезненному состоянию, но еще не было диагностировано его наличие; (b) торможение болезненного состояния, т. е. приостановку его развития; и/или (c) достижение полного или частичного уменьшения симптомов или болезненного состояния и/или облегчение, улучшение, ослабление или излечение заболевания или расстройства и/или его симптомов.

Ввиду их активности в качестве селективных ингибиторов RIPK1, соединения формулы (I) применимы при лечении состояний, связанных с RIPK1, включая, но не ограничиваясь ими, воспалительные заболевания, такие как болезнь Крона и язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника, астма, болезнь «трансплантат против хозяина», хроническая обструктивная болезнь легких; аутоиммунные заболевания, такие как болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, псориаз; деструктивные заболевания костей, такие как болезнь резорбции кости, остеоартрит, остеопороз, связанное с множественной миеломой заболевание костей; пролиферативные расстройства, такие как острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз; ангиогенные расстройства, такие как ангиогенные расстройства, включая солидные опухоли, неоваскулизацию глаз и инфантильные гемангиомы; инфекционные заболевания, такие как сепсис, септический шок и шигеллез; нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, БАС, церебральная ишемия или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением, онкологические и вирусные заболевания, такие как метастатическая меланома, саркома Капоши, множественная миелома, ВИЧ-инфекция и цитомегаловирусный ретинит, СПИД; фиброзные состояния, такие как неалкогольный стеатогепатит (НАСГ); и сердечные состояния, такие как реперфузия ишемии; соответственно.

Более конкретно, конкретные состояния или заболевания, которые можно лечить соединениями по изобретению, включают, без ограничения, панкреатит (острый или хронический), астму, аллергии, респираторный дистресс-синдром

взрослых, хроническую обструктивную болезнь легких, гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, склеродермию, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, аутоиммунный гастрит, сахарный диабет, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную нейтропению, тромбоцитопению, атопический дерматит, хронический активный гепатит, миастению, БАС, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, реакцию «трансплантат против хозяина», воспалительную реакцию, индуцированную эндотоксином, туберкулез, атеросклероз, мышечную дистрофию, кахексию, псориатический артрит, синдром Рейтера, подагру, травматический артрит, краснушный артрит, острый синовит, β -клеточную болезнь поджелудочной железы; заболевания, характеризующиеся массивной нейтрофильной инфильтрацией; ревматоидный спондилит, подагрический артрит и другие артритические состояния, церебральную малярию, хроническое воспалительное заболевание легких, силикоз, саркоидоз легких, болезнь резорбции костей, отторжение аллотрансплантата, лихорадку и миалгии вследствие инфекции, кахексию, вторичную по отношению к инфекции, мелойдное образование, образование рубцовой ткани, язвенный колит, лихорадку, грипп, остеопороз, остеоартрит, острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, метастатическую меланому, саркому Капоши, множественную миелому, сепсис, септический шок и шигеллез; болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ишемию головного мозга или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением; ангиогенные расстройства, включая солидные опухоли, неоваскуляризацию глаз и инфантильные гемангиомы; вирусные заболевания, включая острую инфекцию гепатита (включая гепатит А, гепатит В и гепатит С), ВИЧ-инфекцию и цитомегаловирусный ретинит, СПИД, ARC или злокачественные новообразования и герпес; инсульт, ишемию миокарда, ишемию при инсульте, инфаркты, гипозию органов, гиперплазию сосудов, реперфузионное повреждение сердца и почек, тромбоз, гипертрофию сердца, тромбин-индуцированную агрегацию тромбоцитов, эндотоксемию и/или синдром токсического шока, состояния, связанные с простагландин-эндопероксидазой синдазой-2, и вульгарную пузырчатку. Предпочтительными способами лечения являются такие, при которых состояние выбрано из воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона и язвенного колита, отторжения аллотрансплантата, ревматоидного артрита, псориаза, болезни Бехтерева, псориатического артрита и вульгарной пузырчатки, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и реперфузии при ишемии. В качестве

альтернативы, предпочтительными способами лечения являются те, в которых состояние выбрано из реперфузионного повреждения при ишемии, включая церебральное ишемически-реперфузионное повреждение, возникающее при инсульте, и ишемически-реперфузионное повреждение сердца, возникающее при инфаркте миокарда.

Когда в настоящем документе используются термины «состояние, связанное с RIPK1» или «связанное с RIPK1 заболевание или расстройство», каждый из них подразумевает охват всех состояний, указанных выше, как если бы они повторялись в течение длительного времени, а также любого другого состояния, на которое влияет RIPK1-киназная активность.

Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает способы лечения таких состояний, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его соли. Предполагается, что «терапевтически эффективное количество» включает количество соединения по настоящему изобретению, которое является эффективным при введении отдельно или в комбинации для ингибирования RIPK1.

Способы лечения состояний, связанных с киназой RIPK1, могут включать введение соединений формулы (I) отдельно или в комбинации друг с другом и/или другими подходящими терапевтическими средствами, применимыми при лечении таких состояний. Соответственно, «терапевтически эффективное количество» также включает количество заявленной комбинации соединений, которое эффективно для ингибирования RIPK1 и/или лечения заболеваний, связанных с RIPK1.

Примеры таких других терапевтических средств включают кортикостероиды, ролипрам, кальфостин, цитокин-супрессивные противовоспалительные лекарственные средства (CSAID), интерлейкин-10, глюкокортикоиды, салицилаты, оксид азота и другие иммуносупрессанты; ингибиторы ядерной транслокации, такие как дезоксиспергуалин (DSG); нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), такие как ибупрофен, целекоксиб и рофекоксиб; стероиды, такие как преднизолон или дексаметазон; противовоспалительные антитела, такие как ведолизумаб и устекинумаб, противовоспалительные ингибиторы киназы, такие как ингибиторы TYK2, противовирусные средства, такие как абакавир; антипролиферативные средства, такие как метотрексат, лефлуномид, FK506 (такролимус, програф); цитотоксические препараты, такие как азатиоприн и циклофосфамид; ингибиторы TNF-

α , такие как тенидап, анти-TNF антитела и растворимый TNF рецептор, рапамицин (сиролимус или рапамун) или их производные и агонисты FGF21.

Другие вышеперечисленные терапевтические средства при использовании в комбинации с соединениями по настоящему изобретению могут быть использованы, например, в количествах, указанных в справочнике врачей (Physicians' Desk Reference (PDR)) или как иным образом определено специалистом в данной области техники. В способах по настоящему изобретению такие другие терапевтические средства могут быть введены перед, одновременно с или после введения соединений по изобретению. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, подходящим для лечения состояния, связанные с киназой RIPK1, включая состояния, опосредованные IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ и TNF- α , как описано выше.

Композиции по изобретению могут содержать другие терапевтические средства, как описано выше, и могут быть приготовлены, например, путем применения традиционных твердых или жидких носителей или разбавителей, также как и фармацевтических вспомогательных веществ того типа, который соответствует желаемому способу введения (например, вспомогательные вещества, связующие вещества, консерванты, стабилизаторы, ароматизаторы и т.д.) согласно методикам, таким как известные в области фармацевтических препаратов.

Соответственно, настоящее изобретение дополнительно включает композиции, включающие одно или несколько соединений формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

«Фармацевтически приемлемый носитель» относится к средам, общепринятым в данной области техники для доставки биологически активных средств животным, в частности, млекопитающим. Фармацевтически приемлемые носители составляют в соответствии с рядом факторов, хорошо известных специалистам в данной области техники. К ним относятся, без ограничения, тип и природа активного средства, изготавливаемого в рецептуре; субъект, которому должна быть введена композиция, содержащая средство; предполагаемый путь введения композиции; и терапевтическое указание является целевым. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды, а также различные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут включать ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному средству, причем такие дополнительные ингредиенты включаются в состав по целому ряду причин, например, для стабилизации активного средства, связующих веществ и т. д., хорошо известных

специалистам в данной области техники. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, участвующих в их выборе, можно найти в различных легкодоступных источниках, таких как, например, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed, 1985, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения формулы (I) можно вводить любым способом, подходящим для состояния, подлежащего лечению, который может зависеть от необходимости лечения в конкретном месте или от количества доставляемого лекарственного средства. Местное введение обычно предпочтительно при кожных заболеваниях, и систематическое лечение предпочтительнее при раковых или предраковых состояниях, хотя рассматриваются и другие способы доставки. Например, соединения можно вводить перорально, например, в виде таблеток, капсул, гранул, порошков или жидких составов, включая сиропы; местно, например, в виде растворов, суспензий, гелей или мазей; сублингвально; щечно; парентерально, например, путем подкожной, внутривенной, внутримышечной или интратеральной инъекции или способов инфузии (например, в виде стерильных инъекционных водных или неводных растворов или суспензий); назально, например, с помощью ингаляционного спрея; местно, например, в виде крема или мази; ректально, например, в виде суппозиториев; или липосомально. Можно вводить составы дозированных единиц, содержащие нетоксичные, фармацевтически приемлемые носители или разбавители. Соединения можно вводить в форме, подходящей для немедленного высвобождения или пролонгированного высвобождения. Немедленного высвобождения или пролонгированного высвобождения можно достичь с помощью подходящих фармацевтических композиций или, особенно в случае пролонгированного высвобождения, с помощью таких устройств, как подкожные имплантаты или осмотические насосы.

Примеры композиций для местного применения включают местный носитель, такой как PLASTIBASE[®] (минеральное масло, желированное полиэтиленом).

Примеры композиций для перорального введения включают суспензии, которые могут содержать, например, микрокристаллическую целлюлозу для придания объема, альгиновую кислоту или альгинат натрия в качестве суспендирующего средства, метилцеллюлозу в качестве усилителя вязкости и подсластители или ароматизаторы, такие как те, которые известны в данной области техники; и таблетки с немедленным высвобождением, которые могут содержать, например,

микрористаллическую целлюлозу, дикальцийфосфат, крахмал, стеарат магния и/или лактозу и/или другие вспомогательные средства, связующие вещества, наполнители, разрыхлители, разбавители и смазывающие вещества, такие как известные в данной области техники. Соединения по изобретению можно также вводить перорально путем сублингвального и/или трансбуккального введения, например, в виде формованных, прессованных или лиофилизированных таблеток. Примеры композиций могут включать быстрорастворимые разбавители, такие как маннит, лактоза, сахароза и/или циклодекстрины. Также в такие составы могут быть включены вспомогательные средства с высокой молекулярной массой, такие как целлюлозы (AVICEL®) или полиэтиленгликоли (PEG); вспомогательное вещество, способствующее адгезии к слизистой оболочке, такое как гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), натрийкарбоксиметилцеллюлоза (SCMC) и/или сополимер малеинового ангидрида (например, GANTREZ®); и средства для контроля высвобождения, такие как полиакриловый сополимер (например, CARBOPOL 934®). Смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, ароматизаторы, красители и стабилизаторы также могут быть добавлены для простоты изготовления и применения.

Примеры композиций для назального аэрозольного или ингаляционного введения включают растворы, которые могут содержать, например, бензиловый спирт или другие подходящие консерванты, промоторы абсорбции для повышения абсорбции и/или биодоступности и/или другие солюбилизующие или диспергирующие средства, такие как те, которые известны в данной области техники.

Примеры композиций для парентерального введения включают растворы или суспензии для инъекций, которые могут содержать, например, подходящие нетоксичные, приемлемые для парентерального введения разбавители или растворители, такие как маннит, 1,3-бутандиол, вода, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия или другие подходящие диспергирующие или смачивающие и суспендирующие средства, включая синтетические моно- или диглицериды, и жирные кислоты, включая олеиновую кислоту.

Примеры композиций для ректального введения включают суппозитории, которые могут содержать, например, подходящие нераздражающие вспомогательные средства, такие как масло какао, синтетические сложные эфиры глицеридов или полиэтиленгликоли, которые являются твердыми при обычных температурах, но

разжижаются и/или растворяются в ректальной полости с высвобождением лекарственного препарата.

Терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению может быть определено специалистом в данной области техники и включает примерные дозы для млекопитающего от около 0,05 до 1000 мг/кг; 1-1000 мг/кг; 1-50 мг/кг; 5-250 мг/кг; 250-1000 мг/кг массы тела активного соединения в сутки, которые можно вводить в виде единичной дозы или в виде отдельных разделенных доз, например, от 1 до 4 раз в сутки. Понятно, что конкретный уровень дозы и частота дозирования для любого конкретного субъекта могут быть различными и будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия данного соединения, вид, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету субъекта, способ и время введения, скорость выведения, комбинацию препаратов и тяжесть конкретного состояния. Предпочтительные субъекты для лечения включают животных, наиболее предпочтительно млекопитающих, таких как люди, и домашних животных, таких как собаки, кошки, лошади и тому подобное. Таким образом, когда термин «пациент» используется в настоящем документе, подразумевается, что данный термин включает всех субъектов, наиболее предпочтительно виды млекопитающих, на которых влияет опосредование уровней фермента RIPK1.

Высококоонтентный анализ фосфорилирования MLKL

Клетки колоректальной аденокарциномы человека HT29-L23 поддерживали в среде RPMI 1640, содержащей 10% термоинактивированной FBS, 1% пенициллин-стрептомицин и 10 мМ HEPES. Клетки высевали по 2000 клеток/лунку в 384-луночные микропланшеты, обработанные тканевой культурой (Greiner # 781090-3B), и инкубировали при 37 °C (5% CO₂/95% O₂) в течение 2 дней. В день анализа клетки обрабатывали тестируемыми соединениями в конечных концентрациях от 6,25 до 0,106 мкМ в течение 30 мин при 37 °C (5% CO₂/95% O₂). Некроптопсис индуцировали с использованием смеси TNF α человека (35 нг/мл) (Peprotech #300-01A), миметика SMAC (из US 2015/0322111 A1) (700 нМ) и Z-VAD (140 нМ) (BD pharmingen #51-6936). После 6-часовой инкубации при 37 °C (5% CO₂/95% O₂) клетки фиксировали 4% формальдегидом (ACROS 11969-0010) в течение 15 минут при комнатной температуре, затем пермеабилizировали фосфатно-солевым буфером (PBS), содержащим 0,2% Тритон-Х-100 в течение 10 мин. Фосфорилирование MLKL (mixed lineage kinase

domain like pseudokinase) определяли с использованием антитела против MLKL (фосфо S358) (Abcam #ab187091) (разведение 1:1000 в блокирующем буфере [PBS с добавлением 0,1% BSA]) с инкубацией ON (в течение ночи) при 4 °C. После трехкратной промывки в PBS добавляли козий антикроличий Alexa-488 (разведение 1:1000) (Life Technologies, A11008) и Hoechst 33342 (Life Technologies, H3570) (разведение 1:2000) в блокирующем буфере в течение 1 ч при комнатной температуре. После еще трех циклов промывания в PBS микропланшеты запечатывали и клеточные изображения получали с помощью устройства формирования изображений высокого содержания Cellomics ArrayScan VTI, оснащенного камерой X1. Флуоресцентные изображения были получены с использованием 10-кратного объектива и наборов фильтров 386-23 BGRFRN_BGRFRN и 485-20 BGRFRN_BGRFRN для ядер и фосфорилирования MLKL, соответственно. Наборы изображений анализировали с использованием программного обеспечения Compartmental Analysis Bioapplication (Cellomics). Уровень фосфорилирования MLKL количественно определяли как MEAN_CircRingAvgIntenRatio. Максимальный ингибирующий ответ определяли по активности, индуцированной Nec1s (CAS #: 852391-15-2, 6,25 мкМ). Значение IC50 определяли как концентрацию соединения, обеспечивающую 50% максимального ингибирования. Данные были подобраны с использованием 4-параметрического логистического уравнения для расчета значений IC50 и Ymax.

Анализ связывания RIPK1 с помощью гомогенной флуоресценции с временным разрешением (Homogeneous Time Resolved Fluorescence, HTRF)

Готовили раствор, содержащий 0,2 нМ анти-GST-Tb (Cisbio, 61GSTTLB), 90,6 нМ зонда и 1 нМ His-GST-TVMV-hRIPK1(1-324) в буфере FRET (20 мМ HEPES, 10 мМ MgCl₂, 0,015% Brij-35, 4 мМ ДТТ, 0,05 мг/мл БСА). Используя Formulatrix Tempest, раствор детектирующего антитела/фермента/зонда (2 мл) вносили в лунки планшета 1536 (черный полистироловый планшет 1536 с низким связыванием (Corning, 3724)), содержащие 10 нл представляющих интерес соединений при соответствующей концентрации в ДМСО. Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. FRET измеряли с использованием планшетного ридера EnVision (возбуждение: 340 нМ, эмиссия: 520 нМ /495 нМ). Общий сигнал (ингибирование 0%) рассчитывали для лунок, содержащих только 10 нл ДМСО. Пустой сигнал (100% ингибирование), рассчитывали для лунок, содержащих 10 нл 15 нМ стауроспорина и внутренние контроли.

Клонирование и бакуловирусная экспрессия конструкции RIPK1

Кодирующую область RIPK1(1-324) человека, фланкированную сайтом NdeI на 5'-конце и стоп-кодоном TGA и сайтом XhoI на 3'-конце, кодон-оптимизировали, ген синтезировали в GenScript USA Inc. (Piscataway, NJ) и субклонировали в модифицированный вектор pFastBac1 (Invitrogen, Carlsbad, CA) с N-концевой меткой His-GST-TVMV для получения His-GST TVMV-hRIPK1(1-324)-pFB. Точность синтетического фрагмента подтверждали секвенированием. Бакуловирус растили для конструкции с использованием бакуловирусной экспрессионной системы Bac-to-Bac (Invitrogen) в соответствии с протоколом производителя. Вкратце, рекомбинантную бакмиду выделяли из трансформированных компетентных клеток DH10Bac E.coli 20 (Invitrogen) и использовали для трансфекции клеток насекомых *Spodoptera frugiperda* (Sf9) (Invitrogen). Бакуловирус собирали через 72 часа после трансфекции и готовили штамм вируса путем инфицирования свежих клеток Sf9 в соотношении 1/1000 (об./об.) в течение 66 часов. Для крупномасштабной продукции белка клетки Sf9 (Expression System, Davis, CA), выращенные в среде для насекомых ESF921 (Expression System) в концентрации 2×10^6 клеток/мл, инфицировали исходным вирусом в соотношении 1/100 (об./об.) в течение 66 часов. Выращивание осуществляли либо в масштабе 10 л в 22-литровом клеточном мешке (GE Healthcare Bioscience, Pittsburgh, PA), либо в масштабе 20 л в клеточном мешке на 50 л с использованием WAVE-Bioreactor System 20/50 (GE Healthcare Bioscience). Зараженные клетки собирали центрифугированием при 2000 об/мин в течение 20 мин при 4°C в центрифуге SORVALL® RC12BP. Осадки клеток хранили при -70 °C до очистки белка.

Очистка His-GST-TVMV-hRIPK1(1-324)

Содержащую RIPK1 клеточную пасту ресуспендировали в 50 мМ Трис, pH 7,5, 150 мМ NaCl, 10 мМ имидазола, 5% глицерина, 5 мМ MgSO₄, 1 мМ ТСЕР, 25 ЕД/мл бензоназы и таблетки полного ингибитора протеазы (1/50 мл, Roche Diagnostics, Indianapolis, IN). Клетки лизировали азотной кавитацией с использованием сосуда высокого давления без перемешивания при 525 фунт/кв. дюйм (Parr Instrument Company, Moline, IL). Суспензию осветляли центрифугированием при 136000 g в течение 40 мин при 4°C. Лизат декантировали из осадка и пропускали через картридж NiNTA Superflow объемом 5 мл (Qiagen, Valencia, CA) с использованием АКТА Pure (GE Healthcare). Колонку элюировали линейным градиентом 10 CV в 50 мМ Трис 7,5,

150 mM NaCl, 500 mM имидазола, 5% глицерина, 1 mM TCEP. Пиковые фракции объединяли и наносили непосредственно на колонку GStrap 4B объемом 5 мл (GE Healthcare). Колонку промывали 50 mM Трис 7,0, 150 mM NaCl, 5% глицерина, 1 mM ДТТ и элюировали линейным градиентом 10 CV в 50 mM Трис 8,0, 150 mM NaCl, 20 mM восстановленного глутатиона, 5% глицерина, 1 mM ДТТ. Фракции, идентифицированные с помощью SDS-PAGE как содержащие RIPK1, объединяли и концентрировали с использованием спин-концентраторов MWCO 30 кДа (Amicon Ultra-15, Millipore, Billerica, MA) и загружали в колонку HiLoad 26/600 Superdex 200 (GE Healthcare), уравновешенную 25 mM Трис 7,5, 150 mM NaCl, 2 mM TCEP, 5% глицерина. Белок RIPK1 элюировался в виде димера с колонки SEC. Выход составлял ~8 мг/л с чистотой >95%, как определено с помощью анализа геля SDS-PAGE с окрашиванием Кумасси. ЖХ-МС анализ белка показал, что белок потерял N-концевой метионин, имел один сайт фосфорилирования и был частично ацетилирован. Белок разделяли на алиquotы и хранили при -80°C. Используя данные анализы, были определены значения IC50 следующих соединений. См. таблицу А.

Таблица А

Пример	RIPK1 HTRF (IC50, нМ)	pMLKL (IC50, нМ)		Пример	RIPK1 HTRF (IC50, нМ)	pMLKL (IC50, нМ)
1	6,8	21		19	13	19
2	6,0	8,2		20	400	810
3	47	200		21	170	810
4	43	230		22	330	1200
5	800	1100		23	120	1600
6	31	56		24	280	700
7	17	3,9		25	280	1600
8	220	6300		26	30	49
9		500		27	220	470
10	2,0	1,0		28	460	2600
11	1,8	2,0		29	1900	3300
12	3,8	11		30	100	150
13	10	23		31	66	600
14	7,0	8,0		32	230	460

15	8,3	44		33	570	2200
16	150	210		34	760	1700
17	180	340		35	200	890
18	15	9,0		36		600

Способы получения

Соединения формулы (I) и промежуточные соединения, используемые при получении соединений формулы (I), могут быть получены с использованием процедур, показанных в следующих примерах, и родственных процедур. Способы и условия, использованные в данных примерах, и фактические соединения, полученные в данных примерах, не предназначены для ограничения, а предназначены для демонстрации того, как могут быть получены соединения формулы (I). Исходные материалы и реагенты, использованные в данных примерах, если они не получены описанным в данном документе способом, обычно либо имеются в продаже, либо описаны в химической литературе, либо могут быть получены с использованием процедур, описанных в химической литературе.

Сокращения, используемые в данном документе, определяются следующим образом: «1 x» для однократного, «2 x» для двухкратного, «3 x» для трехкратного, «aq» или «aq.» для воды, «°C» для градусов Цельсия, «экв» для эквивалента или эквивалентов, «г» для грамма или граммов, «мг» для миллиграмма или миллиграммов, «л» для литра или литров, «мл» для миллилитра или миллилитров, «мкл» для микролитра или микролитров, «N» для нормального, «M» для молярного, «ммоль» для миллимоля или миллимолей, «мин» для минуты или минут, «ч» для часа или часов, «rt» для комнатной температуры, «ON» для ночи, «RT» для времени удерживания (retention time), «atm» для атмосферы, «psi» для фунтов на квадратный дюйм, «конц.» для концентрированного, «нас» или «насыщенный» для насыщенного, «CV» для объемов колонки, «MW» для молекулярной массы, «т.пл.» для точки плавления, «ee» для энантиомерного избытка, «МС» или «Масс-спектр» для масс-спектрометрии, «ESI» для масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением, «HR» для высокого разрешения, «HRMS» для масс-спектрометрии высокого разрешения, «ЖХ-МС» или «ЖХ/МС» для жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии, «ВЭЖХ» для жидкостной хроматографии высокого давления, «ОФ ВЭЖХ» для ВЭЖХ с обращенной фазой, «ТСХ» или «тсх» для тонкослойной хроматографии, «СФХ» для сверхкритической флюидной хроматографии, «ЯМР» для спектроскопии ядерного

магнитного резонанса, «nOe» для ядерной спектроскопии на эффекте Оверхаузера, «1H» для протона, «δ» для дельты, «s» для синглета, «d» для дублета, «t» для триплета, «q» для квартета, «m» для мультиплета, «br» для широкого диапазона, «МГц» для мегагерц, и «α», «β», «R», «S», «E» и «Z» являются стереохимическими обозначениями, известными специалисту в данной области техники.

Me - метил

Et - этил

Pr - пропил

i-Pr - изопропил

Bu - бутил

i-Bu - изобутил

t-Bu - трет-бутил

Ph - фенил

Bn - бензил

AcOH или HOAc - уксусная кислота

B₂Pi_n2 - бис(пинаколато)дибор

Woc - (трет-бутокси)карбонил

BOP - бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат

CH₂Cl₂ - дихлорметан

CH₃CN или ACN - ацетонитрил

DI EA/DIPEA/ основание Хюнига – диизопропилэтиламин

DMF - диметилформамид

DMSO - диметилсульфоксид

Et₃N или TEA - триэтиламин

EtOAc - этилацетат

HCl - соляная кислота

HATU - (1-[бис(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5,b]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат

K₂CO₃ - карбонат калия

KOAc - ацетат калия

K₃PO₄ - фосфат калия

MeOH - метанол

Na₂CO₃ - карбонат натрия

NaOH - гидроксид натрия

Na₂SO₄ - сульфат натрия

PdCl₂(dppf) - [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий (II)

SiO₂ - оксид кремния

Tf₂O - ангидрид трифторметансульфоукислоты

Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы многими способами, доступными специалистам в области органической химии (Maffrand, J. P. et al, *Heterocycles*, 16(1):35-7 (1981)). Общие синтетические схемы получения соединений по настоящему изобретению описаны ниже. Данные схемы являются иллюстративными и не предназначены для ограничения возможных способов, которые может использовать специалист в данной области техники для получения соединений, описанных в настоящем документе. Специалистам в данной области техники будут очевидны различные способы получения соединений по настоящему изобретению. Кроме того, различные стадии синтеза можно проводить в альтернативной последовательности, чтобы получить желаемое соединение или соединения.

Примеры соединений по настоящему изобретению, полученных способами, описанными на общих схемах, приведены в разделе промежуточных соединений и примеров, изложенном ниже. Примеры соединений обычно готовят в виде рацемических смесей. Получение гомохиральных примеров можно осуществить способами, известными специалисту в данной области техники. Например, гомохиральные соединения могут быть получены путем разделения рацемических продуктов препаративной ВЭЖХ с хиральной фазой. Альтернативно, примеры соединений могут быть получены способами, известными для получения энантиомерно обогащенных продуктов. Они включают, но не ограничиваются этим, включение хиральных вспомогательных функциональных групп в рацемические промежуточные соединения, которые служат для контроля диастереоселективности превращений, обеспечивая энантиообогащенные продукты при расщеплении хирального вспомогательного вещества.

Схема 1 иллюстрирует подход к синтезу соединений, представленных на примере **Е**. Реакция сочетания Сузуки (Miyaura, N. and Suzuki, A. *Chemical Reviews*, 95:2457-2483, 1995) соединений **А** и **В** может дать соединение **С**. Если бы **В** был сложным эфиром, а не карбоновой кислотой, можно было бы провести стадию гидролиза, следующую за реакцией Сузуки. Подходящие основания могут включать

моногидрат гидроксида лития, гидроксид натрия или другие основания, известные специалистам в данной области техники. Соединения, представленные на примере **E**, могут быть образованы путем амидного сочетания с **D**, опосредованного HATU, как показано на схеме, или альтернативным реагентом для амидного сочетания. Использование ангидрида или хлорангидрида карбоновой кислоты также может повлиять на данное превращение.

Схема 1

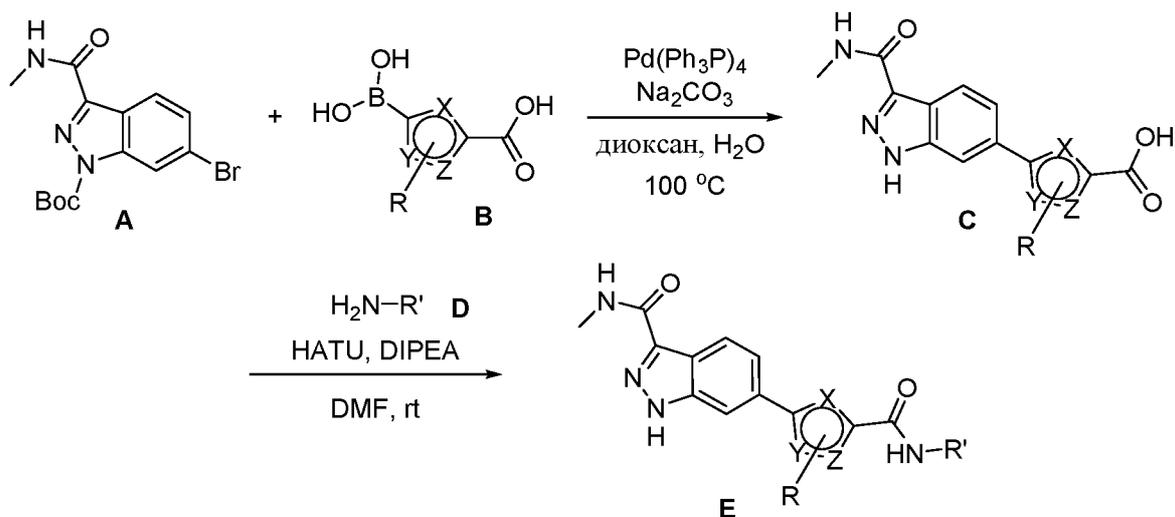
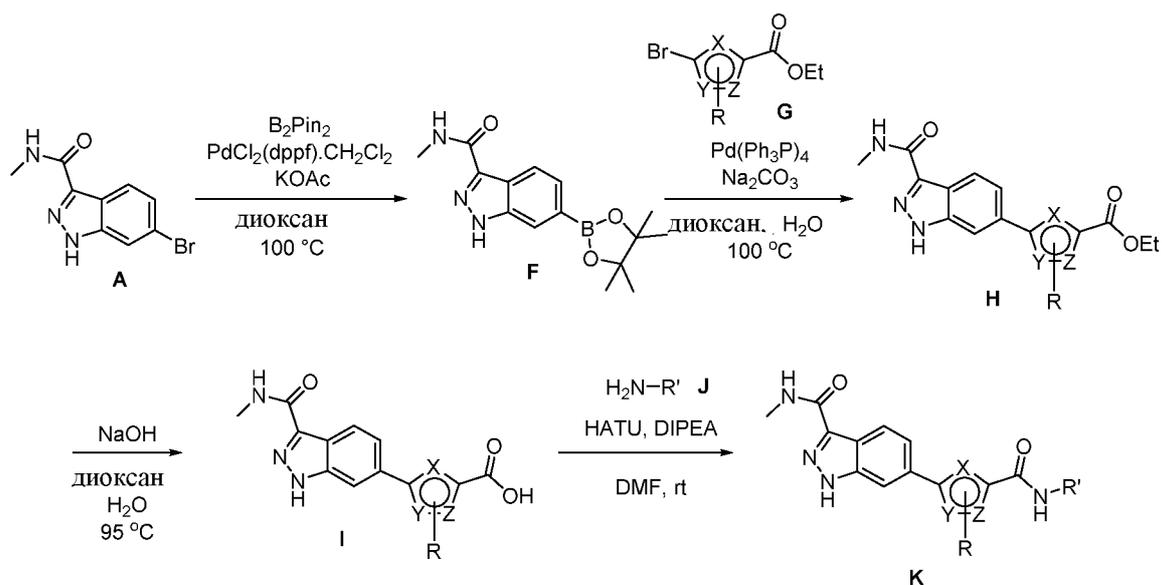


Схема 2 иллюстрирует подход к синтезу соединений на примере **K**. Реакция Сузуки может быть осуществлена путем *in situ* превращения **A** в его соответствующий боронатный эфир или бороновую кислоту с последующим сочетанием с **G** с получением **H**. Кроме того, в трансформации можно использовать дискретное отделение бороната, полученного из **A**. Если бы **G** был сложным эфиром, а некарбоновой кислотой, можно было бы провести стадию гидролиза, следующую за реакцией Сузуки. Подходящие основания могут включать моногидрат гидроксида лития, гидроксид натрия или другие основания, известные специалистам в данной области техники. Соединения, представленные **K**, могут быть образованы амидным сочетанием, опосредованным HATU, как показано на схеме, или альтернативным реагентом амидного сочетания. Использование ангидрида или хлорангидрида карбоновой кислоты также может повлиять на это превращение.

Схема 2



Очистку промежуточных и конечных продуктов проводили с помощью нормально- или обращенно-фазовой хроматографии. Нормально-фазовую хроматографию на системе ISCO проводили с использованием картриджей, предварительно упакованных с SiO₂, элюируя либо градиентами гексана и этилацетата, либо дихлорметаном и метанолом, если не указано иное. Препаративную ВЭЖХ или ЖХ-МС с обращенной фазой проводили с использованием колонок C18, элюируя градиентами растворителя А (90% воды, 10% метанола, 0,1% ТФУ) и растворителя В (10% воды, 90% метанола, 0,1% ТФУ, УФ 220 нм), или с градиентами растворителя А (95 % воды, 5 % ацетонитрила, 0,1% ТФУ) и растворителя В (5% воды, 95% ацетонитрила, 0,1% ТФУ, УФ 220 нм), или с градиентами растворителя А (98% воды, 2% ацетонитрила, 0,05% ТФУ) и растворителя В (98% ацетонитрила, 2% воды, 0,05% ТФУ, УФ 254 нм), или с градиентами растворителя А (95% воды, 5% 5-ацетонитрила с 10 мМ ацетата аммония) и растворителя В (95% ацетонитрила, 5% воды с 10 мМ ацетата аммония).

В большинстве примеров для определения конечной чистоты использовали два аналитических ЖХМС-впрыска (способы А и В или способы С и D).

Способ А: Колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; Температура: 50 °С; Градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживания при 100% В; Поток: 1 мл/мин; Детектирование: МС и УФ (220 нм).

Способ В: Колонка: Waters XBridge C18, 2,1 мм x 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; Подвижная

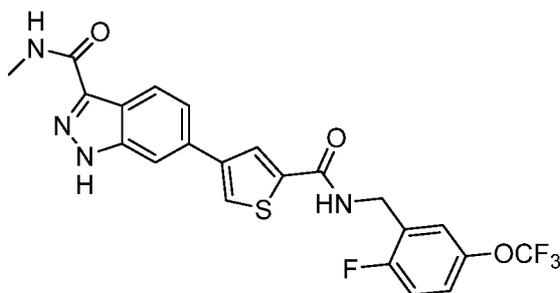
фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; Температура: 50 °С; Градиент: от 0% В до 100% В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживания при 100% В; Поток: 1 мл/мин; Детектирование: МС и УФ (220 нм).

Способ С: Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, частицы 1,7 мкМ; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; Температура: 50 °С; Градиент: 0–100% В в течение 3 минут, затем 0,75 минуты выдерживания при 100% В; Поток: 1,11 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм.

Способ D: Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% ТФУ; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; Температура: 50 °С; Градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем 0,75 мин выдерживания при 100% В; Поток: 1,11 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм.

Спектры ЯМР снимали с подавлением сигнала воды, если не указано иное. Случаи, когда подавление сигнала воды влияло на характеристику соединений с помощью ЯМР, отмечены в тексте.

Пример 1: 6-(5-((2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)карбамоил)тиофен-3-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид



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

Раствор метил-6-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (5 г, 19,60 ммоль) и 1 н. NaOH (49,0 мл, 49,0 ммоль) в MeOH (70 мл) нагревали до 80 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который растворяли в воде (100 мл). Водный раствор подкисляли при 0°С 1 н. раствором HCl до тех пор, пока pH не достигал 4-5. Твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией в виде 6-бром-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (4,6 г, 19,1 ммоль, выход 97%).

МС ESI m/z 241,1 (M+H)

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

1B: 6-бром-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид

К раствору 6-бром-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (1,7 г, 7,05 ммоль), метанамина, HCl (0,595 г, 8,82 ммоль) и DIPEA (3,08 мл, 17,63 ммоль) в ДМФ (25 мл) добавляли BOP (3,90 г, 8,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали. К неочищенному материалу добавляли воду (100 мл) и смесь обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин. Твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией в виде 6-бром-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид (1,95 г, 7,55 ммоль, количественный выход).

МС ESI m/z 254,0 (M+H).

1C: 4-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)тиофен-2-карбоновая кислота

Дегазированный раствор трет-бутил-6-бром-3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-1-карбоксилата (100 мг, 0,282 ммоль), 4-боронотиофен-2-карбоновой кислоты (73 мг, 0,394 ммоль), натрия карбоната (90 мг, 0,847 ммоль) и Pd(Ph₃P)₄ (33 мг, 0,028 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) нагревали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с EtOAc (2 мл). Добавляли H₂O (2 мл) и pH доводили до ~ 4 добавлением AcOH. Смесь растирали и декантировали растворитель. Твердое вещество сушили в вакууме с получением неочищенного продукта (76 мг, выход 89%), который использовали без дополнительной очистки.

МС ESI m/z 301,8 (M+H).

1: 6-(5-((2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)карбамоил)тиофен-3-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид

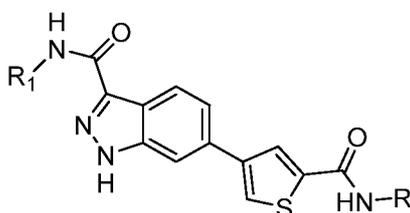
К раствору 4-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)тиофен-2-карбоновой кислоты (20 мг, 0,066 ммоль), (2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)метанамина (16,7 мг, 0,080 ммоль) и NATU (37,9 мг, 0,100 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли DIPEA (0,058 мл, 0,332 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный материал очищали с помощью препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; Градиент: 38-78% В в течение 19 мин, затем 4-минутная выдержка при 100% В; Поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили центрифужным выпариванием

с получением 6-(5-((2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)карбамоил)тиофен-3-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамида (21,7 мг, 0,044 ммоль, выход 66%).

МС ESI m/z 493,0 (M+H).

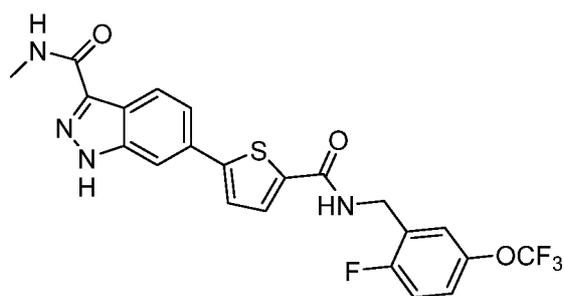
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,07 (т, $J = 5,5$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J = 1,5$ Гц, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,60 (дд, $J = 8,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,41 (шир. д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 2H), 4,56 (д, $J = 5,5$ Гц, 2H), 2,86 (д, $J = 4,8$ Гц, 3H).

Таблица 1: Соединения в таблице 1 были получены аналогично примеру 1. Необозначенная стереохимия является рацемической или диастереомерной, если в тексте не указано иное.



Пример	Название	R	R1	M+H
2	N-метил-6-(5-((3-фенилбутил)карбамоил)тиофен-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксамида		Me	433,1
3	(R)-6-(5-((3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)карбамоил)тиофен-3-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамида		Me	469,1
4	(S)-6-(5-((3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)карбамоил)тиофен-3-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамида		Me	469,1
5	(R)-6-(5-((3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)карбамоил)тиофен-3-ил)-N-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамида		i-Pr	497,0

Пример 6: 6-(5-((2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)карбамоил)тиофен-2-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамида

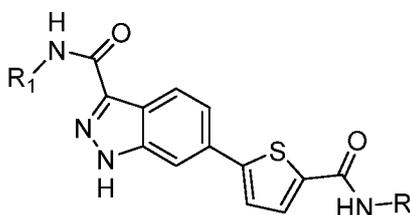


Указанное в заголовке соединение **6** получали с общим выходом 3%, следуя процедуре, аналогичной описанной в **примере 1**.

МС ESI m/z 493,0 (M+H).

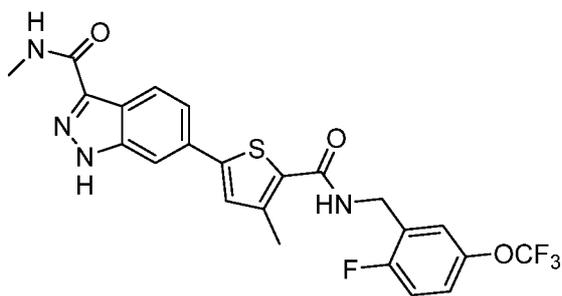
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,04 (т, $J = 5,7$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,84 (д, $J = 3,7$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,60 (дд, $J = 8,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,38 (шир. д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,37-7,33 (м, 2H), 4,54 (д, $J = 5,5$ Гц, 2H), 2,85 (д, $J = 4,8$ Гц, 3H).

Таблица 2: Соединения в таблице 2 были получены аналогично примеру **6**. Необозначенная стереохимия является рацемической или диастереомерной, если в тексте не указано иное.



При мер	Название	R	R1	M+H
7	N-метил-6-(5-((3-фенилбутил)карбамоил)тиофен-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид		Me	433,2
8	(S)-6-(5-((3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)карбамоил)тиофен-2-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид		Me	469,3
9	(S)-6-(5-((3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)карбамоил)тиофен-2-ил)-N-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамид		i-Pr	497,1

Пример 10: 6-(5-((2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)карбамоил)-4-метилтиофен-2-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид

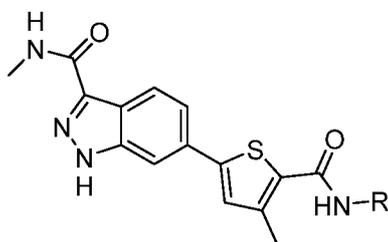


Указанное в заголовке соединение **10** получали с общим выходом 10%, следуя процедуре, аналогичной описанной в **примере 1**.

МС ESI m/z 507,1 (M+H).

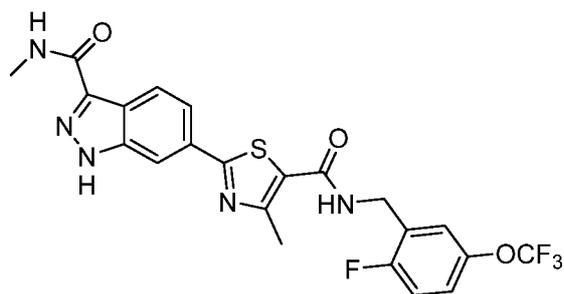
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,53 (шир. т, $J = 6,1$ Гц, 1H), 8,21 (шир. д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,55 (дд, $J = 8,4, 1,1$ Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,38–7,31 (м, 3H), 4,51 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,85 (д, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,47 (с, 3H).

Таблица 3. Соединения в таблице 3 были получены аналогично примеру **10**. Необозначенная стереохимия является рацемической или диастереомерной, если в тексте не указано иное.



Пример	Название	R	M+H
11	N-метил-6-(4-метил-5-((3-фенилбутил)карбамоил)тиофен-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид		447,1
12	(R)-6-(5-((3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)карбамоил)-4-метилтиофен-2-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид		482,7
13	(S)-6-(5-((3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)карбамоил)-4-метилтиофен-2-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид		482,5

Пример 14: N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-4-метил-2-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)тиазол-5-карбоксамид



14А: N-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид

Дегазированный раствор 6-бром-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид (1,0 г, 3,94 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,2 г, 4,7 ммоль), ацетата калия (1,16 г, 11,8 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,1 г, 0,12 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) перемешивали при 100°С в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали через целит. Фильтрат концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc (100 мл), промывали насыщенным солевым раствором (2×50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали с CH₂Cl₂ (10 мл). Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением целевого продукта (680 мг, 2,26 ммоль, выход 57%). Маточный раствор очищали колоночной хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью гексан/ EtOAc (от 100/0 до 50/50), с получением дополнительного количества целевого продукта (148 мг, 0,49 ммоль, выход 12%).

МС ESI m/z 300,3 (МН).

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,42 (дд, J = 8,2, 0,9 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,72 (дд, J = 8,3, 0,8 Гц, 1H), 3,07 (д, J = 5,0 Гц, 3H), 1,39 (с, 12H).

14В: этил 4-метил-2-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)тиазол-5-карбоксилат

Дегазированную смесь N-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид (500 мг, 1,66 ммоль), этил 2-бром-4-метилтиазол-5-карбоксилата (415 мг, 1,66 ммоль), Na₂CO₃ (618 мг, 4,98 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (192 мг, 0,166 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и H₂O (2,5 мл) перемешивали при 100°С в течение 4 часов. Твердое вещество отфильтровывали через целит и целит промывали EtOAc (2×5 мл). Фильтрат концентрировали. Остаток промывали H₂O (2×5 мл), затем EtOAc (2×5 мл), сушили в вакууме с получением неочищенного этилового эфира 4-метил-2-

(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)тиазол-5-карбоксилата (390 мг, 1,13 ммоль, выход 68%), который использовали как есть без дополнительной очистки.

МС ESI m/z 345,1 (M+H).

14C: 4-метил-2-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)тиазол-5-карбоновая кислота

Раствор неочищенного этилового эфира 4-метил-2-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)тиазол-5-карбоксилата (390 мг, 1,13 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и MeOH (2,5 мл) добавляли 1 н. NaOH (2,5 мл, 2,50 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 95 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с EtOAc (5×2 мл). Добавляли H₂O (2 мл) и pH доводили до ~ 4 добавлением AcOH. Осадок собирали фильтрованием, промывали EtOAc (2 мл), затем H₂O (2×2 мл) и сушили в вакууме, получая неочищенный 4-метил-2-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)тиазол-5-карбоновую кислоту, которую использовали как есть без дополнительной очистки.

МС ESI m/z 317,0 (M+H).

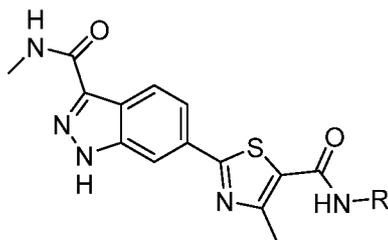
14D: N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-4-метил-2-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)тиазол-5-карбоксамид.

К раствору 4-метил-2-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты (20 мг, 0,063 ммоль), (2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)метанамина (14,6 мг, 0,070 ммоль) и NATU (36,1 мг, 0,095 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли DIPEA (0,055 мл, 0,316 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный материал очищали с помощью препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы размером 5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; Градиент: 27-67% В в течение 20 мин, затем 6-минутная выдержка при 100% В; Поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили центрифужным выпариванием с получением N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-4-метил-2-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)тиазол-5-карбоксамид (5,2 мг, 0,010 моль, выход 15%).

МС ESI m/z 508,0 (M+H).

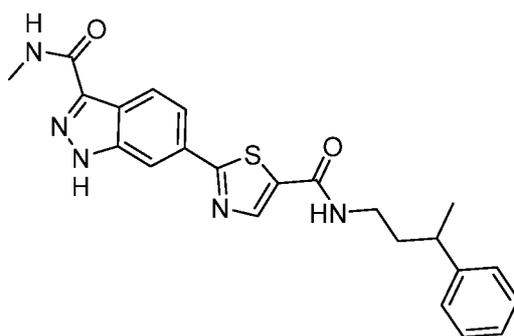
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,79 (шир. т, $J = 5,7$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,25 (шир. кв, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,80 (дд, $J = 8,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,41-7,32 (м, 3H), 4,53 (д, $J = 5,5$ Гц, 2H), 2,85 (д, $J = 4,8$ Гц, 2H), 2,65 (с, 3H).

Таблица 4. Соединения в таблице 4 были получены аналогично примеру 14. Необозначенная стереохимия является рацемической или диастереомерной, если в тексте не указано иное.



Пример	Название	R	M+H
15	4-метил-2-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)-N-(3-фенилбутил)тиазол-5-карбоксамид		448,1
16	(R)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-4-метил-2-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)тиазол-5-карбоксамид		483,9
17	(S)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-4-метил-2-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)тиазол-5-карбоксамид		483,9
18	N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-4-метил-2-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)тиазол-5-карбоксамид		491,9
19	N-(1-(2-фтор-5-(трифторметокси)фенил)этил)-4-метил-2-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)тиазол-5-карбоксамид		522,1

Пример 20: N-(2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-2-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)тиазол-4-карбоксамид

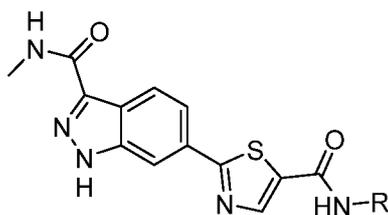


Указанное в заголовке соединение **24** было получено с общим выходом 22% в соответствии с процедурой, аналогичной описанной в **примере 14**.

МС ESI m/z 434,1 (M+H).

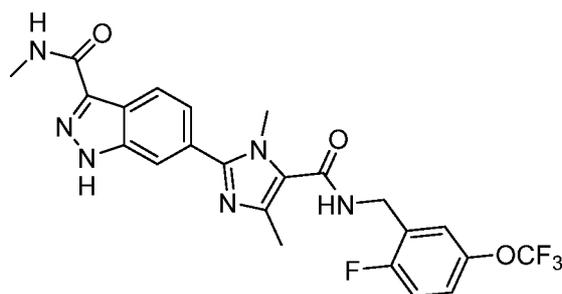
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,37 (шир. т, $J = 5,7$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,26-8,20 (м, 3H), 7,92 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,33-7,23 (м, 4H), 7,17 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,34 – 3,26 (м, 2H), 2,85 (д, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,83 - 2,77 (м, 1H), 1,88 (quin, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,25 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Таблица 6. Соединения в таблице 6 были получены аналогично примеру **24**.



Пример	Название	R	M+H
25	(R)-N-(3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)-2-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)тиазол-5-карбоксамид		470,1

Пример 26: 6-(5-((2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)карбамоил)-1,4-диметил-1H-имидазол-2-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид

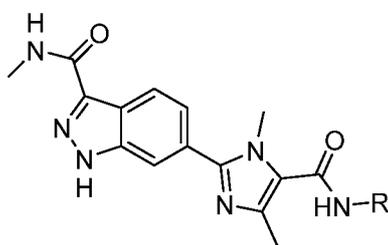


Указанное в заголовке соединение **26** получали с общим выходом 24%, следуя процедуре, аналогичной описанной в **примере 14**.

МС ESI m/z 505,2 (M+H).

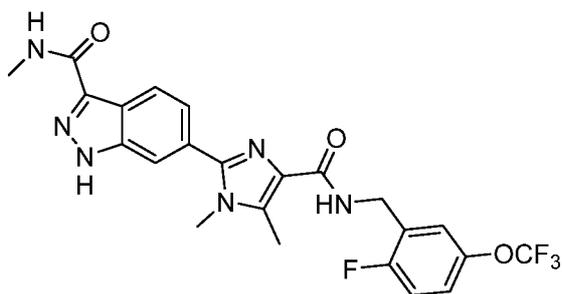
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,51 (т, $J = 5,7$ Гц, 1H), 8,26 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,23 (к, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,52 (дд, $J = 8,4, 1,1$ Гц, 1H), 7,41 (шир. д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,38 - 7,31 (м, 2H), 4,55 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 2,85 (д, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,35 (с, 3H).

Таблица 7. Соединения в таблице 7 были получены аналогично примеру **26**. Необозначенная стереохимия является рацемической или диастереомерной, если в тексте не указано иное.



Пример	Название	R	M+H
27	6-(1,4-диметил-5-((3-фенилбутил)карбамоил)-1H-имидазол-2-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид		445,1
28	(R)-6-(5-((3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)карбамоил)-1,4-диметил-1H-имидазол-2-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид		481,2
29	(S)-6-(5-((3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)карбамоил)-1,4-диметил-1H-имидазол-2-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид		481,0
30	6-(5-((2-фтор-5-(трифторметил)бензил)карбамоил)-1,4-диметил-1H-имидазол-2-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид		489,1

Пример 31: 6-(4-((2-фтор-5-(трифторметокси)бензил)карбамоил)-1,5-диметил-1H-имидазол-2-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид

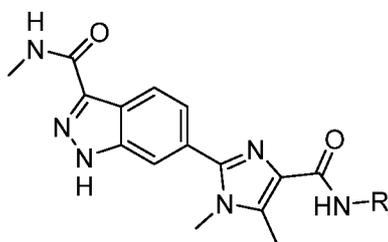


Указанное в заголовке соединение **31** получали с общим выходом 42%, следуя процедуре, аналогичной описанной в **примере 14**.

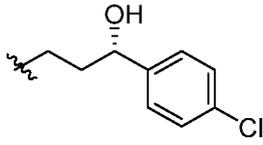
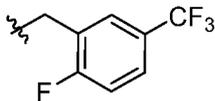
МС ESI m/z 505,1 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,44 (шир. т, $J = 6,2$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,23 (к, $J = 4,4$ Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,54 (дд, $J = 8,4, 1,1$ Гц, 1H), 7,35-7,25 (м, 3H), 4,50 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 3,64 (с, 3H), 2,86 (д, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,57 (с, 3H).

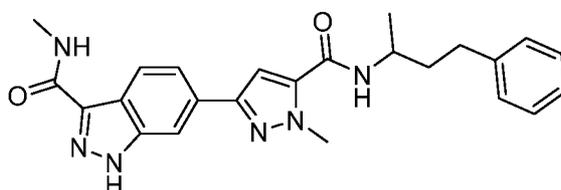
Таблица 8. Соединения в таблице 8 были получены аналогично примеру **31**. Необозначенная стереохимия является рацемической или диастереомерной, если в тексте не указано иное.



Пример	Название	R	M+H
32	6-(1,5-диметил-4-((3-фенилбутил)карбамоил)-1H-имидазол-2-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид		445,2
33	(R)-6-(4-((3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)карбамоил)-1,5-диметил-1H-имидазол-2-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид		481,2

34	(S)-6-(4-((3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил)карбамоил)-1,5-диметил-1H-имидазол-2-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид		481,2
35	6-(4-((2-фтор-5-(трифторметил)бензил)карбамоил)-1,5-диметил-1H-имидазол-2-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид		489,1

Пример 36. N-метил-6-(1-метил-5-((4-фенилбутан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид



36А: Метил-2-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-карбоксилат: К раствору диметилацетилендикарбоксилата (0,446 мл, 3,52 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) при 23 °С добавляли метилгидразин (0,170 мл, 3,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°С в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали в 5 мл MeOH. Твердое вещество собирали в виде метил-2-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-карбоксилата (244 мг, 1,556 ммоль, выход 44%).

МС ESI m/z 157,1 (M+H).

36В: Метил-1-метил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1H-пиразол-5-карбоксилат: К раствору метил-2-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиразол-3-карбоксилата (244 мг, 1,56 ммоль) в CH₂Cl₂ (4 мл) при -5°С добавляли Et₃N (0,436 мл, 3,13 ммоль), затем по каплям добавляли Tf₂O (0,528 мл, 3,13 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 23°С и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (15 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Фильтрацию и концентрирование давали неочищенный продукт, который очищали на колонке с силикагелем смесью гексаны/EtOAc(3/1) с получением метил-1-метил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1H-пиразол-5-карбоксилата в виде прозрачного масла (410 мг, 1,42 ммоль, выход 91%).

МС ESI m/z 289,0 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 6,80 (с, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,93 (с, 3H).

36C: (5-(метоксикарбонил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бороновая кислота: дегазированный раствор метил-1-метил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1H-пиразол-5-карбоксилата (325 мг, 1,13 ммоль), бис(пинаколато)дибор (315 мг, 1,240 ммоль), ацетат калия (332 мг, 3,38 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (55,3 мг, 0,068 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) нагревали до 100 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, к которому добавляли воду (5 мл). Смесь подкисляли 1 н. раствором HCl до pH ~5. Водный раствор насыщали NaCl и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄. Фильтрование и концентрирование давали неочищенный продукт, который очищали на обращенно-фазовой колонке C-18 с использованием системы Isco (Combiflash RF200, колонка: 130 г C18 RediSep, растворитель A: 0,1% ТФУ в воде/MeOH (90/10), растворитель B: 0,1% TFA в воде/MeOH (10/90), скорость потока: 75 мл/мин, начальный %B: 0%, конечный %B: 50%, длина волны 1: 218, длина волны 2: 254) с выходом (5-(метоксикарбонил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бороновой кислоты (213,5 мг, 1,161 ммоль, количественный выход).

МС ESI m/z 185,1 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,17 (с, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,90 (с, 3H).

36D: 1-метил-3-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота: дегазированный раствор 6-бром-N-метил-1H-индазола-3-карбоксамид (240 мг, 0,945 ммоль), (5-(метоксикарбонил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)бороновой кислоты (174 мг, 0,945 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (46,3 мг, 0,057 ммоль) и 2M раствор трехосновного фосфата калия (1,417 мл, 2,83 ммоль) в ДМФ (5 мл) нагревали до 100 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали. Добавляли воду (30 мл) и смесь подкисляли концентрированной HCl до pH ~4. Твердое вещество собирали в виде 1-метил-3-(3-(метилкарбамоил)-1H-индазол-6-ил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (292 мг, 0,878 ммоль, выход 93%).

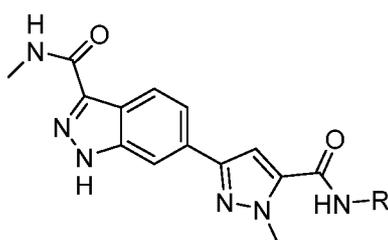
МС ESI m/z 300,1 (M+H).

36: Способ, по существу аналогичный описанному в 1, использовали для получения N-метил-6-(1-метил-5-((4-фенилбутан-2-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид (рацемат, 1,2 мг, 2,79 мкмоль, выход 8%).

МС ESI m/z 431,1 (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,45 (шир. д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,39 (шир. д, $J = 4,6$ Гц, 1H), 8,19 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,70 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,29 - 7,25 (м, 3H), 7,23 - 7,20 (м, 3H), 7,19 - 7,14 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,98 (дт, $J = 13,7, 6,9$ Гц, 1H), 2,83 (д, $J = 4,6$ Гц, 3H), 2,65 - 2,59 (м, 2H), 1,90 - 1,81 (м, 1H), 1,80 - 1,74 (м, 1H).

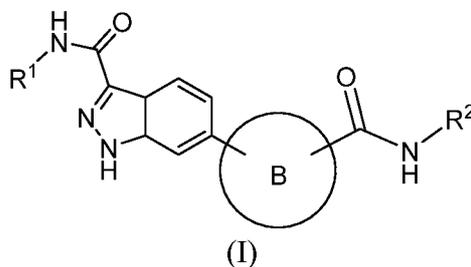
Таблица 9: Соединения в таблице 9 были получены аналогично примеру 36. Необозначенная стереохимия является рацемической или диастереомерной, если в тексте не указано иное.



Пример	Название	R	M+H
37	6-(5-{[3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]карбамоил}-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид		450,9
38	6-(5-{[3-(3,4-дифторфенил)-3-гидроксипропил]карбамоил}-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид		469,2
39	N-метил-6-{1-метил-5-[(3-фенилбутил)карбамоил]-1H-пиразол-3-ил}-1H-индазол-3-карбоксамид		431,2
40	6-(5-{[3-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропил]карбамоил}-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид		467,1

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его соль, где



Кольцо В представляет собой 5-членный гетероцикл, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из N, S и O, и замещенный 0-2 C₁₋₂ алкильными группами;

R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил или C₁₋₆ дейтероалкил;

R² представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₀₋₆ алкил-C₆₋₁₀ арил, C₀₋₆ алкил-C₃₋₆ циклоалкил или C₀₋₆ алкил-3-6-членный гетероцикл, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из N, S и O, где любая из арильных, циклоалкильных или гетероциклических групп замещена 0-3 R^{2a}, и где любая из алкильных групп замещена 0-1 OH;

R^{2a} представляет собой галоген, CN, =O, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, гидрокси-C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ дейтероалкил, C₁₋₆ дейтероалкокси, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ галогеналкокси, C₀₋₃ алкил-C₃₋₆ циклоалкил-C₀₋₃ алкил-, C₃₋₆ галогенциклоалкил, C₃₋₆ циклоалкокси, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₆ алкокси-, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ дейтероалкокси-, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃ галогеналкокси-, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₃ алкил-, C₃₋₆ циклоалкокси-C₁₋₃ алкил-, C₆₋₁₀ арил, фенил-C₁₋₃ алкокси-, C₆₋₁₀ арил-O-, фенил C₁₋₄ алкил-SO₂ -, C₁₋₄ алкил-SO₂-, C₃₋₆ циклоалкил-SO₂-, NR³R³CO-, NR³R³-(CH₂)_n-, R⁴-C(O)-, R⁴-OC(O)-, R⁴-C(O)O-, R³-NH-C(O)O-, R⁵-OC(O)NH-, R³-NH-C(O)NR³-, R⁵-SO₂-, R⁴-SO₂NH-, R⁴-NH-SO₂-, гетероцикл-, где каждый гетероцикл независимо представляет собой 4-6-членное кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, и где каждый алкил, циклоалкил, арил, фенил или гетероцикл замещен 0-2 R^{2b};

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

R³ независимо в каждом случае представляет собой H, C₁₋₆ алкил, C₀₋₃ алкил-C₃₋₆ циклоалкил, C₀₋₃ алкилфенил;

R^4 независимо в каждом случае представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{0-3} алкил- C_{3-6} циклоалкил, C_{0-3} алкил-фенил или C_{1-6} галогеналкил;

R^5 независимо в каждом случае представляет собой C_{1-6} алкил, C_{0-3} алкил- C_{3-6} циклоалкил, C_{0-3} алкил-фенил; и

n равно 0, 1 или 2.

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

Кольцо В представляет собой тиофенил, тиазолил, имидазолил или пиразолил, любой из которых замещен 0-2 C_{1-3} алкилом.

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

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{0-3} алкилфенил, C_{0-3} алкил- C_{3-6} циклоалкил или C_{0-3} алкил-5-6-членный гетероцикл, где гетероцикл выбран из пиридинила или пирролила, где любая из фенильных, циклоалкильных или гетероциклических групп замещена 0-3 R^{2a} , и где любой из алкилов замещен 0-1 OH.

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

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

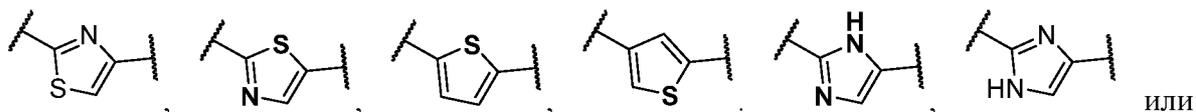
5. Соединение по пп. 1-5 или его соль, где

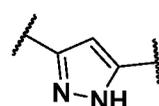
R^2 представляет собой C_{1-4} алкилфенил, замещенный 0-3 R^{2a} .

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

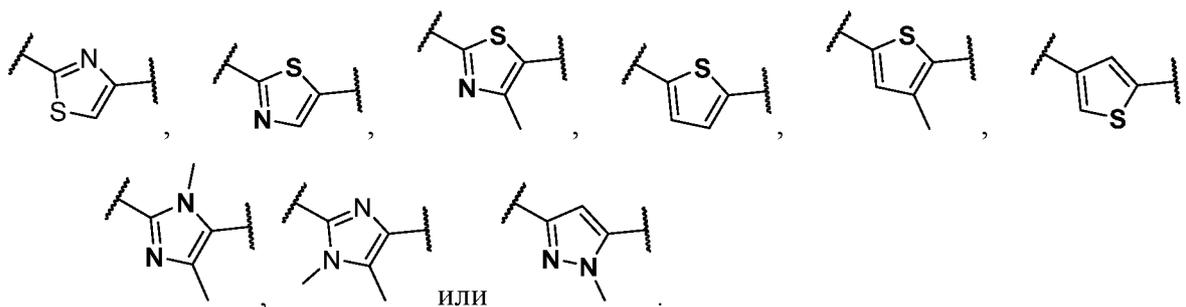
R^{2a} представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} галогеналкокси.

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



, любой из которых может быть замещен 0-2 C_{1-2} алкильными группами.

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



9. Соединение по п. 1 или его соль, где соединение выбрано из примеров.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений по пп. 1-9 или их фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

11. Способ ингибирования активности киназы RIPK1 у пациента, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества одного или нескольких соединений по пп. 1-9.

12. Способ лечения заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из пп. 11, при этом заболевание выбрано из воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, ревматоидного артрита (РА) и сердечной недостаточности.