

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

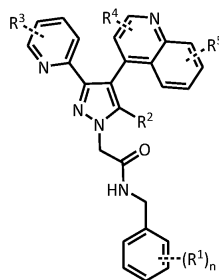
(11) **045526**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2023.11.30
- (21) Номер заявки
202291099
- (22) Дата подачи заявки
2020.11.27
- (51) Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИЛАМИДА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ РЕЦЕПТОРА I/ALK5 ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА-БЕТА

- (31) **19383057.7**
- (32) **2019.11.28**
- (33) **EP**
- (43) **2022.08.17**
- (86) **PCT/EP2020/083566**
- (87) **WO 2021/105317 2021.06.03**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АГОМАБ СПЕЙН, С.Л.У. (ES)
- (72) Изобретатель:
**Боссер Арталь Рамон, Пампин Касаль
Бегонья, Паломино Лариа Хулио
Кастро (ES)**
- (74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**
- (56) **WO-A1-02066462**
CHENG HUA JIN ET AL: "Synthesis and biological evaluation of 1-substituted-3(5)-(6-methylpyridin-2-yl)-4-(quinolin-6-yl)pyrazoles as transforming growth factor-beta, type 1 receptor kinase inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 19, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 2633-2640, XP002794438, compounds 15a-e CN-A-110433164

- (57) Настоящее изобретение относится к новым производным бензиламида формулы (I),



(I)

к способам получения указанных соединений; к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и к указанным соединениям для применения при лечении патологических состояний или заболеваний, которые можно облегчить путем ингибирования рецептора I трансформирующего фактора роста-β (TGFβRI)/ALK5, таких как заболевания и нарушения, связанные с фиброзными состояниями желудочно-кишечного тракта, кожи и глаз, к способам лечения и/или предотвращения указанных заболеваний или патологических состояний и к комбинациям, содержащим указанные соединения и также содержащим терапевтически эффективные количества других терапевтических средств, применимых для лечения указанных заболеваний или патологических состояний.

B1**045526****045526 B1**

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым производным бензиламида, удобным образом замещенным, в качестве мощных ингибиторов киназы рецептора I трансформирующего фактора роста- β (также называемой активин-подобная рецепторная киназа 5), (TGF β RI)/ALK5.

Настоящее изобретение также относится к процедуре получения этих соединений; фармацевтической композициям, содержащим эффективное количество этих соединений; применению соединений для производства лекарственного средства для лечения патологических состояний или заболеваний, состояние при которых может улучшаться путем ингибирования рецептора I трансформирующего фактора роста- β (TGF β RI)/ALK5, таких как заболевания или нарушения, связанные с фиброзными состояниями желудочно-кишечного тракта, кожи и глаз.

Уровень техники

Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) относится к надсемейству TGF- β , которое состоит из TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, помимо других белков. TGF- β вовлечен во многие клеточные процессы, включая пролиферацию клеток, миграцию клеток, инвазию, эпителиально-мезенхимальный переход, продукцию внеклеточного матрикса и подавление иммунного ответа. TGF- β и его рецепторы часто являются хронически сверхэкспрессированными при различных заболеваниях человека, включая рак, воспаление, фиброз тканей и аутоиммунитет. Таким образом, блокада сигнального пути TGF- β рассматривается важной мишенью для разработки лекарственных средств. (Heldin C. H. et al., Signaling Receptors for TGF- β Family Members, Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, doi: 10.1101/cshperspect.a022053).

TGF- β сигнализирует посредством двух родственных трансмембранных рецепторов серин/треонинкиназы I типа и II типа. После связывания TGF- β с конститутивно активным рецептором II типа рецептор I типа (также называемый активин-подобная рецепторная киназа 5 (ALK5)) фосфорилируется и создает сайт связывания для белков Smad2 и Smad3, которые дополнительно фосфорилируются. Фосфорилируемые белки Smad2/Smad3 образуют гетеромерный комплекс с Smad4, который перемещается в ядро, собирается со специфичными ДНК-связывающими кофакторами и сомодуляторами и связывается с промоторами генов-мишеней TGF- β , вовлеченных в дифференциацию, пролиферацию, апоптоз, миграцию клеток и продукцию внеклеточного матрикса. (Akhurst R. J. et al., Targeting the TGF β signalling pathway in disease, Nature/Reviews, OCTOBER 2012, VOLUME 11).

В большинстве типов клеток активин-подобная рецепторная киназа 5-ALK5 (также известная как TGF β RI) является преобладающим рецептором I TGF β , который активируется посредством TGF- β через рецептор II TGF β . Для этого взаимодействия необходимы как внеклеточные, так и внутриклеточные домены для сигнальной трансдукции. Белки рецептора II ALK5 и TGF β могут также образовывать активные гетероолигомерные комплексы в отсутствие лиганда. Эти комплексы способны преобразовывать базальные сигналы, когда оба рецептора совместно экспрессируются из-за их характерной аффинности к взаимодействию. (Bierie V. et al., TGF- β : the molecular Jekyll and Hyde of cancer, Nature Reviews, Cancer, Volume 6, July 2006).

Функциональный гетеромерный комплекс сигналинга TGF β RII-TGF β RI (ALK5), как правило, ассоциируется с раком человека, и регулирует активацию нисходящих Smad-зависимых и Smad-независимых путей. Фактически, во многих исследованиях определяли мутации в компонентах, которые связаны с путем TGF- β и которые коррелируют с возникновением и прогнозом в отношении рака во многих тканях человека. Сверхэкспрессия TGF- β 1 была связана с раком молочной железы, толстой кишки, пищевода, желудка, печеночноклеточным раком, раком легких и поджелудочной железы. Важно, что сверхэкспрессия TGF- β при раке у человека коррелирует с прогрессированием опухоли, метастазами, ангиогенезом и плохим прогнозом исхода.

Рак.

В настоящее время для воздействия на путь TGF- β используют стратегии, которые включают модификацию иммунных компонентов или доставку низкомолекулярных ингибиторов и ингибиторов на основе растворимых белков или антисмысловых соединений. Иммунотерапевтические стратегии использовались для нацеливания на путь TGF- β у животных.

Обычно используемые иммунотерапевтические стратегии снижают сигналинг TGF- β в иммунном компоненте перед восстановлением у реципиента с опухолью, тем самым обеспечивая продуктивное взаимодействие с раковыми клетками. Альтернативно, системная доставка соединений, используемых для ингибирования TGF- β , обычно аннулирует все взаимодействия хозяин-опухоль, которые регулируются TGF- β , включая те, которые предполагают иммунную эвазию, ангиогенез, стромально-эпителиальные взаимодействия и автономный сигналинг опухолевых клеток. Из-за опосредованного иммунной системой заболевания и смертности, связанных с генетической абляцией или ингибированием сигналинга TGF- β у мышей, было неясно, будет ли ингибирование этого пути для лечения рака совместимо с выживанием пациентов при доставке в течение длительного времени *in vivo*. Однако в последнее время было показано, что воздействие на протяжении всей жизни системных растворимых ингибиторов TGF- β на мышинных моделях не приводит к значительным неблагоприятным эффектам. Эти исследова-

ния показали, что специфичное ингибирование TGF- β должно быть совместимо с длительным выживанием, в случае введения людям в течение длительного периода времени *in vivo*. (Yang, Y. et al., Lifetime exposure to a soluble TGF- β antagonist protects mice against metastasis without adverse side effects, *J. Clin. Invest.* 109:1607-1615 (2002)) и (Ruzek M. et al., Minimal Effects on Immune Parameters Following Chronic Anti-TGF- β Monoclonal Antibody Administration to Normal Mice, *Immunopharmacology and Immunotoxicology* Vol. 25, No. 2, pp. 235-257, 2003).

В микросреде опухоли сигналинг TGF- β негативно влияет на несколько типов клеток, таких как иммунциты, вызывающие рак клетки, эндотелиальные клетки и фибробласты. Общий эффект этих изменений микросреды приводит к прогрессированию опухоли и метастазам. Сигналинг TGF- β присутствует при большинстве злокачественных новообразований, например, гепатоцеллюлярной карциноме, раке поджелудочной железы и миелодиспластических синдромах. В связи с этой значимой ролью было разработано несколько низкомолекулярных ингибиторов для блокирования пути сигналинга TGF- β с целью уменьшить рост опухоли. (Rodon, J. et al., First-in-Human Dose Study of the Novel Transforming Growth Factor- β Receptor I Kinase Inhibitor LY2157299 Monohydrate in Patients with Advanced Cancer and Glioma, *American Association for Cancer Research*, November 25, 2014; doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1380).

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является крайне агрессивным видом рака, который является третьей наиболее частой причиной связанной с опухолями смертности в Соединенных Штатах и Европе. Существующие терапевтические варианты являются инвазивными и нацелены на физическое удаление или разрушение массы опухоли. Однако более поздний рецидив и/или распространение метастазов являются распространенным явлением и негативно влияют на выживаемость. Общий прогноз все еще неудовлетворительный, и был достигнут незначительный прогресс при поиске новых вариантов лечения. У пациентов с ГЦК, как сообщалось, TGF- β сверхэкспрессировался как в крови, так и моче, что соответствует худшему прогнозу и выживанию и, таким образом, является маркером этого типа рака. Было показано, что TGF- β играет важную роль в модуляции агрессивности ГЦК путем инициации эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) клеток. Исследования подтвердили, что ингибирование пути TGF- β с помощью низкомолекулярных ингибиторов может быть перспективной терапией у пациентов с ГЦК. (Fransvea, E. et al., Blocking Transforming Growth Factor- β Up-Regulates E-Cadherin and Reduces Migration and Invasion of Hepatocellular Carcinoma Cells, *Wiley InterScience*, 2008, doi 10.1002/hep.22201).

Аденокарцинома поджелудочной железы является одной из ведущих причин смертности от рака среди взрослых по всему миру. Для всех стадий вместе 5-летняя выживаемость составляет 5%, а средняя медиана выживаемости после установления диагноза составляет <6 месяцев. На момент установления диагноза у двух третей пациентов присутствует местно-распространенное или метастазирующее заболевание. Даже когда рак поджелудочной железы очевидно локализован в поджелудочной железе и хирургически удален, у 70% пациентов будут развиваться метастазы в печени. Таким образом, рак поджелудочной железы представляет одну из наибольших задач в исследовании рака. В частности, было обнаружено, что рак поджелудочной железы у человека, демонстрирующий повышенные уровни TGF- β , в значительной степени ассоциируется с венозной инвазией, поздними стадиями опухоли, прогрессированием заболевания, более короткой выживаемостью пациента и метастазами в печени. Это образование TGF- β опухолями поджелудочной железы препятствует эффективному противоопухолевому иммунному ответу путем негативного воздействия на фенотип и функцию дендритных клеток в микросреде опухолей. Проведены исследования, показывающие, что ингибирование каскадов сигналинга TGF- β путем системного введения нового низкомолекулярного селективного ингибитора киназы TGFRI/II-LY2109761 подавляет метастазы в печени и других абдоминальных сайтах в *in vivo* модели рака поджелудочной железы человека. (Melisi, D. et al., LY2109761, a novel transforming growth factor β receptor type I and type II dual inhibitor, as a therapeutic approach to suppressing pancreatic cancer metastasis, *Mol Cancer Ther* 2008;7(4). April 2008).

Колоректальный рак, также известный как рак толстой кишки, имеет конкретные признаки в микросреде опухоли, такие как отсутствие инфильтрации Т-клеток, низкая активность Т-хелперов 1 типа (ТН1) и сниженная иммунная цитотоксичность или повышенные уровни TGF- β . Последние исследования показали, что повышенный TGF- β в микросреде опухоли представляет первичный механизм иммунной эвазии, что способствует исключению Т-клеток и блокирует получение фенотипа ТН1-эффектора. Иммунотерапии, направленные против сигналинга TGF- β , могут, таким образом, иметь широкое применение в лечении пациентов с поздними стадиями колоректального рака. (Tauriello D.V.F, et al., TGF- β drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis, *Nature*, Published online: 14 February 2018, doi:10.1038/nature25492).

Менингиомы составляют приблизительно 36 процентов первичных опухолей мозга. Отсутствие эффективных химиотерапевтических средств привело к поиску новых терапий, нацеленных на рост регуляторных цитокинов. Среди них особенно актуальными могут быть члены надсемейства трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β). Заболевания на более высоких стадиях, в частности, анапластиче-

ские менингиомы, имеют самую высокую степень рецидивов и самый низкий ответ на любую существующую терапию любой стадии менингиомы. Восстановление путей ингибиторного сигналинга TGF- β может быть важным компонентом для разработки эффективных химиотерапий менингиом. На данный момент прямые терапевтические варианты ограничены, отчасти, из-за токсичностей, связанных с восстановлением ингибирования TGF- β исходного уровня. Тем не менее, при злокачественных новообразованиях, где TGF- β переключается с ингибирующего воздействия на стимулирование прогрессирования опухоли, сигналинг TGF- β может блокироваться низкомолекулярными ингибиторами рецептора TGF- β I типа. Предварительные исследования показали, что LY 2157229 (галунисертиб) является эффективным при блокировании эффектов TGF- β . (Johnson, M. D. Transforming growth factor β family in the pathogenesis of meningiomas, *World Neurosurgery*, doi: 10.1016/j.wneu.2017.03.058).

Галунисертиб является ингибитором киназы TGF β RI, который в настоящее время находится на стадии клинической разработки для применения при различных видах рака (Herbertz, S et al., *Clinical development of galunisertib (LY2157299 monohydrate), a small molecule inhibitor of transforming growth factor-beta signaling pathway, Drug Design, Development and Therapy* 2015:9 4479-4499). Ингибирует домен киназы TGF β RI/ALK5 с IC₅₀ 0,172 мкМ, ALK4 с IC₅₀ 0,77 мкМ. Также ингибирует ряд других киназ с субмикромольными IC₅₀, включая MINK, TGF β RII, ALK6 и ACVR2B. Согласно более ранним отчетам высокие дозы этого соединения ассоциировались с побочными эффектами у крыс и собак. Таким образом, рекомендуется соблюдать высокую точность при выборе режимов дозирования у субъектов-людей для достижения желаемого эффекта с минимальной токсичностью. Это соединение является биодоступным при пероральном приеме. (Yingling, J. M. et al., *Preclinical assessment of galunisertib (LY2157299 monohydrate), a first-in-class transforming growth factor- β receptor type I inhibitor, Oncotarget*. 2018 Jan 23; 9(6): 6659-6677).

Другим ингибитором киназы рецептора I типа TGF- β , находящимся на стадии клинической разработки, является EW-7197, который ингибирует ALK5 со значением IC₅₀ 0,013 мкМ в анализе киназы. Это высокоселективный ингибитор ALK5/ALK4 и в исследовании фармакокинетики на крысах продемонстрировал биодоступность при пероральном применении 51% с высоким системным воздействием. (Jin, C.H. et al., *Discovery of N-((4-([1,2,4] Triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)-5-(6-methylpyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)methyl)-2-fluoroaniline (EW-7197): A Highly Potent, Selective, and Orally Bioavailable Inhibitor of TGF- β Type I Receptor Kinase as Cancer Immunotherapeutic/Antifibrotic Agent, J. Med. Chem.* 2014, 57, 4213-4238).

Фиброзные состояния.

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что канонический путь ALK5/Smad3 сильно вовлечен в патогенез фиброза во многих тканях. Пероральное применение низкомолекулярного селективного ингибитора киназной активности ALK5 ингибировало фиброгенез в крысиной модели прогрессирующего вызванного TGF- β 1 фиброза легких. Кроме того, у мышей с нокаутом по Smad3 наблюдался уменьшенный фиброз в широком диапазоне экспериментальных моделей и они являются устойчивыми к вызванному блеомицином фиброзу легких. Аналогично, все из фиброза кожи после облучения, интерстициального фиброза почек, происходящего в результате односторонней обструкции мочеточника, и фиброза сердца ослабляются у животных с дефицитом Smad3. (Biernacka, A. et al., *TGF- β signaling in fibrosis, Growth Factors*. 2011 October; 29(5): 196-202. doi:10.3109/08977194.2011.595714).

Ингибиторы внутриклеточного пути сигналинга TGF- β применимы для лечения фибропролиферативных заболеваний. В частности, фибропролиферативные заболевания включают заболевания почек, связанные с нерегулируемой активностью TGF- β , и чрезмерным фиброзом, включая гломерулонефрит (ГН), такой как мезангиальный пролиферативный ГН, иммунный ГН и серповидный ГН. Другие почечные состояния включают диабетическую нефропатию, почечный интерстициальный фиброз, почечный фиброз у пациентов, которые перенесли трансплантацию. Коллагеновые сосудистые нарушения включают прогрессирующий системный склероз, полимиозит и склеродермию. Аутоиммунные нарушения, связанные с фибропролиферативными характеристиками, представляют собой системную красную волчанку и ревматоидный артрит.

Миелофиброз (МФ) представляет собой нарушение костного мозга, характеризующееся клональной миелопролиферацией, aberrантным продуцированием цитокинов, экстрамедуллярным гемопоэзом и фиброзом костного мозга. Хотя соматические мутации в янус-киназе 2 (JAK2), вирусе миелопролиферативного лейкоза (МПЛ) и гене калретинулине (CALR) были идентифицированы в патогенезе этих заболеваний, ингибиторы пути JAK2 не показали эффективность в улучшении состояния при МФ у пациентов. Члены семейства TGF- β представляют собой профиброзные цитокины, и значительная сверхэкспрессия изоформы TGF- β 1 наблюдалась в большой когорте образцов от пациентов с первичным МФ. Было показано, что TGF- β 1 стимулирует осаждение избыточного коллагена мезенхимными стромальными клетками (МСК) путем активации пути киназы рецептора I TGF- β (ALK5)/Smad3. Использование галунисертиба, клинически активного ингибитора ALK5, значительно улучшает состояние при МФ в мышечных моделях. Данные показывают роль оси злокачественных гематопоэтических стволовых клеток (rСК)/TGF- β /МСК в патогенезе МФ и обеспечивают доклиническое обоснование для блокады ALK5 в качестве терапевтической стратегии при МФ. (Yue, L. et al., *Efficacy of ALK5 inhibition in myelofibrosis,*

JCI Insight. 2017;2(6):e90932; doi.org/10.1172/jci.insight.90932).

Кроме того, были проведены исследования по изучению терапевтического потенциала ингибиторов TGF- β в предотвращении образования перитонеальных спаек после хирургического вмешательства, и результаты показывают, что этот вид соединений значительно снижает образование спаек путем ингибирования воспаления, окислительного стресса, снижения регуляции провоспалительных генов, а также подавляет фиброз и профиброзные молекулы. (Soleimani, A. et al., Novel oral transforming growth factor- β signaling inhibitor potently inhibits postsurgical adhesion band formation, *J Cell Physiol.* 2019; 1-9).

Было разработано несколько небольших молекул, которые ингибируют ALK5, и они показывают обнадеживающие результаты в животных моделях фиброза почек. Однако вопросы остаются касательно гомеостатической роли сигналинга ALK5 и, таким образом, влияния на безопасность при нацеливании на этот фермент. Исследование показало, что по результатам иммуногистохимического анализа в сердце экспрессия ALK5 была уникальной для клапанов. Два соединения (AZ12601011 и AZ12799734) тестировали на крысах. Микроскопическая оценка показала поражения клапанов сердца в ответ на лечение любым из соединений. Оба соединения индуцировали гистопатологические поражения клапанов сердца, характеризующиеся кровоизлиянием, воспалением, дегенерацией и пролиферацией интерстициальных клеток клапанов. Патология наблюдалась у всех животных при всех протестированных дозах, и она возникла во всех четырех клапанах сердца. Анализ ALK5 в сердцах крыс показал экспрессию в клапанах, но не в миокарде. По сравнению с контрольными животными уровни белков ALK5 были неизменными в клапанах сердца животных, подвергнутых обработке. Эти результаты свидетельствуют о том, что сигналинг TGF- β посредством ALK5 играет важную роль в сохранении целостности клапанов сердца. (Anderson MJ et al., Induction of Heart Valve Lesions by Small-Molecule ALK5 Inhibitors, *Toxicologic Pathology*, 39: 916-924, 2011).

Кроме того, другой ингибитор ALK-5, галунисертиб, тестировали как на крысах, так и собаках. И у тех, и у других сердце и большие сосуды идентифицировали как основные органы-мишени для токсичности. Результаты исследований в отношении сердечно-сосудистой системы у крыс F344, обработанных LY2157299, были выявлены дегенеративные и воспалительные поражения клапанов (вальвулопатия), дегенерация и некроз миокарда, аортит с разрывом, васкулит/периваскулит и увеличенные массы сердца. (Stauber et al., Nonclinical Safety Evaluation of a Transforming Growth Factor β Receptor I Kinase Inhibitor in Fischer 344 Rats and Beagle Dogs, *J Clin Pract.* 2014, 4:3).

Синдром раздраженного кишечника (СРК).

В кишечнике множество иммунных и неиммунных клеток продуцируют TGF- β 1, и практически на все клетки слизистой нацелен этот цитокин. TGF- β 1 секретируется как часть латентного комплекса, который содержит ассоциированный с латентностью пептид (LAP) и латентный TGF- β -связывающий белок. Данные, полученные из последних исследований, ясно показывают, что трансформирующий фактор роста β 1 является одной из ключевых молекул, вовлеченных в регуляцию биологии эпителиальных клеток и иммунитета кишечника.

Эти исследования подчеркивают важную роль TGF- β 1 в поддержании гомеостаза кишечника и показывают, что дефектная функция этого цитокина может способствовать активации и/или усилению пагубных сигналов в кишечнике (Troncone E. et al., Transforming Growth Factor- β 1/Smad7 in intestinal immunity, inflammation, and Cancer, *Front. Immunol.* 9:1407, 2018).

До сих пор исследователи изучали механизмы воспаления для облегчения и ингибирования фиброза кишечника. Однако противовоспалительные средства имеют различные проблемы и ограничения для облегчения состояния или лечения фиброза при воспалительном заболевании кишечника (ВЗК). Таким образом, для лечения фиброзных заболеваний необходимо изучить новые подходы к противofiброзным механизмам. Ряд публикаций показал, что молекулы, связанные с сигналингом TGF- β , были вовлечены в фиброз, следовательно, это важная мишень в развитии фиброза кишечника, поскольку она коррелирует со сложными и различными путями сигналинга, регулирующими механизм развития фиброза кишечника при ВЗК. Таким образом, сигналинг TGF- β является потенциальной стратегией для лечения и облегчения фиброза при нескольких фиброзных заболеваниях, включая ВЗК. (Yun S. M. et al., The Molecular Mechanism of Transforming Growth Factor- β Signaling for Intestinal Fibrosis: A Mini-Review, *Frontiers in Pharmacology*, Mini-Review, published: 27 February 2019; Binabaj M.M et al., EW - 7197 prevents ulcerative colitis - associated fibrosis and inflammation, *J Cell Physiol.* 2018; 1-8).

Заболевания глаз.

Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) может играть роль в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). TGF- β был вовлечен в патогенез ПОУГ, и потенциальные области для нацеливания на TGF- β включают продуцирование, активацию, нисходящие сигналы и локальную регуляцию. Повышенные уровни TGF- β обнаруживаются во внутриглазной жидкости и в реактивных астроцитах глазного нерва у пациентов с глаукомой. Хотя последнее исследование открыло многие неизвестные, более глубокое понимание путей клеточного сигналинга TGF- β необходимо для разработки возможных стратегий вмешательства в TGF- β . (Wang, J. et al., Targeting Transforming Growth Factor- β Signaling in

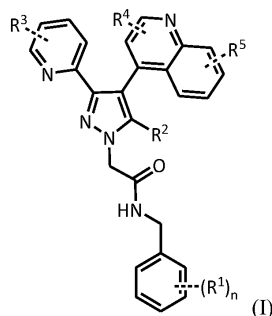
Primary Open-Angle Glaucoma, J Glaucoma 2017;26:390-395).

Заболевания глаз, связанные с фибропролиферативным состоянием, включают пролиферативную витреоретинопатию, возникающую вследствие операции по реплантации сетчатки, удаление катаракты с имплантацией искусственного хрусталика и дренирующая операция по поводу глаукомы ассоциируются с чрезмерной продукцией TGF- β 1.

Авторы настоящего изобретения разработали новые производные бензиламида, удобным образом замещенные, в качестве мощных ингибиторов пути сигналинга TGF- β , в частности, в качестве ингибиторов рецептора I трансформирующего фактора роста- β /активин-подобной киназы 5 (TGF β RI/ALK5), имеющих низкое системное воздействие, что облегчает предотвращение значительных хорошо известных побочных эффектов. Таким образом, настоящее изобретение раскрывает ингибиторы ALK5 с низким системным воздействием, что придает им хороший терапевтический диапазон.

Сущность изобретения

В одном из его аспектов (аспекте 1) настоящее изобретение относится к новым производным бензиламида, удобным образом замещенным, формулы (I):



где: R¹ представляет собой независимо 1 или 2 группы, выбранные из:

- атома галогена,
- линейного или разветвленного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена,

- цианогруппы,
- C₁-C₃ алкокси,
- COOH,

R² представляет собой группу, выбранную из:

- атома водорода,
- C₁-C₃ алкила,
- C₃-C₄ циклоалкила,

R³ представляет группу, выбранную из:

- C₁-C₃ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена,
- атома водорода,
- атома галогена,

R⁴ и R⁵ независимо представляют собой группу, выбранную из:

- атома водорода,
- C₁-C₃ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена,
- атомов галогена,

n имеет значение 0, 1 или 2,

и их фармацевтически приемлемым солям.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к способам получения соединений аспекта 1.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение аспекта 1 и разбавитель или носитель фармацевтического аспекта.

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям согласно третьему аспекту, описанному выше, которые дополнительно содержат терапевтически эффективное количество терапевтического средства, выбранного из средства, применимого для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как воспалительные заболевания кишечника, среди которых болезнь Крона и язвенный колит, фиброз печени и рак, в частности рак желудка, рак пищевода и колоректальный рак; фиброзных заболеваний кожи, таких как склеродермия, нефрогенная фиброзирующая дермопатия, смешанное заболевание соединительной ткани, склеромикседема, склередема и эозинофильный фасциит; фиброзных заболеваний глаз, таких как синдром сухого глаза, возрастная макулярная дегенерация, образование рубцов в роговице и конъюнктиве, фиброз после катаракты, пролиферативная витреоретинопатия и пролиферативная диабетическая ретинопатия.

В пятом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединений аспекта 1 в производстве лекарственного средства для лечения и/или предотвращения заболевания или патологического состояния, которое можно облегчить путем ингибирования рецептора I трансформирующего фактора роста.

та- β (TGF β RI)/ALK5, таких как заболевания желудочно-кишечного тракта, например, воспалительные заболевания кишечника, среди которых болезнь Крона и язвенный колит, фиброз печени и рак, в частности рак желудка, рак пищевода и колоректальный рак; фиброзные заболевания кожи, такие как склеродермия, нефрогенная фиброзирующая дерматопатия, смешанное заболевание соединительной ткани, склеромикседема, склередема и эозинофильный фасциит; фиброзные заболевания глаз, такие как синдром сухого глаза, возрастная макулярная дегенерация, образование рубцов в роговице и конъюнктиве, фиброз после катаракты, пролиферативная витреоретинопатия и пролиферативная диабетическая ретинопатия.

В шестом аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения и/или предотвращения заболеваний или патологических состояний, которые можно облегчить путем ингибирования рецептора I трансформирующего фактора роста- β (TGF β RI)/ALK5, таких как заболевания желудочно-кишечного тракта, например, воспалительные заболевания кишечника, среди которых болезнь Крона и язвенный колит, фиброз печени и рак, в частности рак желудка, рак пищевода и колоректальный рак; фиброзные заболевания кожи, такие как склеродермия, нефрогенная фиброзирующая дерматопатия, смешанное заболевание соединительной ткани, склеромикседема, склередема и эозинофильный фасциит; фиброзные заболевания глаз, такие как синдром сухого глаза, возрастная макулярная дегенерация, образование рубцов в роговице и конъюнктиве, фиброз после катаракты, пролиферативная витреоретинопатия и пролиферативная диабетическая ретинопатия.

В седьмом аспекте настоящее изобретение относится к комбинированному продукту соединения первого аспекта, описанного выше, с одним или более терапевтическими средствами, которые, как известно, применимы при лечении заболеваний, выбранных из, например, заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как воспалительные заболевания кишечника, среди которых болезнь Крона и язвенный колит, фиброз печени и рак, в частности рак желудка, рак пищевода и колоректальный рак; фиброзных заболеваний кожи, таких как склеродермия, нефрогенная фиброзирующая дерматопатия, смешанное заболевание соединительной ткани, склеромикседема, склередема и эозинофильный фасциит; фиброзных заболеваний глаз, таких как синдром сухого глаза, возрастная макулярная дегенерация, образование рубцов в роговице и конъюнктиве, фиброз после катаракты, пролиферативная витреоретинопатия и пролиферативная диабетическая ретинопатия.

В восьмом аспекте настоящее изобретение относится к соединению аспекта I для применения при лечении и/или предотвращении заболевания или патологического состояния, которое можно облегчить путем ингибирования рецептора I трансформирующего фактора роста- β (TGF β RI)/ALK5, таких как заболевания желудочно-кишечного тракта, например, воспалительные заболевания кишечника, среди которых болезнь Крона и язвенный колит, фиброз печени и рак, в частности рак желудка, рак пищевода и колоректальный рак; фиброзные заболевания кожи, такие как склеродермия, нефрогенная фиброзирующая дерматопатия, смешанное заболевание соединительной ткани, склеромикседема, склередема и эозинофильный фасциит; фиброзные заболевания глаз, такие как синдром сухого глаза, возрастная макулярная дегенерация, образование рубцов в роговице и конъюнктиве, фиброз после катаракты, пролиферативная витреоретинопатия и пролиферативная диабетическая ретинопатия.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (I) имеют низкое системное воздействие после перорального приема, местного или введения в глаза из-за их очень низкой метаболической стабильности, что приводит к образованию неактивных метаболитов. По этой причине они, в частности, подходят для лечения заболеваний, таких как заболевания желудочно-кишечного тракта, включая воспалительные заболевания кишечника, среди которых болезнь Крона и язвенный колит, фиброз печени и рак, в частности рак желудка, рак пищевода и колоректальный рак; фиброзные заболевания кожи, такие как склеродермия, нефрогенная фиброзирующая дерматопатия, смешанное заболевание соединительной ткани, склеромикседема, склередема и эозинофильный фасциит; фиброзные заболевания глаз, такие как синдром сухого глаза, возрастная макулярная дегенерация, образование рубцов в роговице и конъюнктиве, фиброз после катаракты, пролиферативная витреоретинопатия и пролиферативная диабетическая ретинопатия.

Как было сказано ранее, производные бензиламида по настоящему изобретению применимы в лечении или предотвращении заболеваний, которые, как известно, можно облегчить путем лечения ингибитором рецептора I трансформирующего фактора роста- β (TGF β RI)/ALK5, таких как заболевания желудочно-кишечного тракта, такие как воспалительные заболевания кишечника, среди которых болезнь Крона и язвенный колит, фиброз печени и рак, в частности рак желудка, рак пищевода и колоректальный рак; фиброзные заболевания кожи, такие как склеродермия, нефрогенная фиброзирующая дерматопатия, смешанное заболевание соединительной ткани, склеромикседема, склередема и эозинофильный фасциит; фиброзные заболевания глаз, такие как синдром сухого глаза, возрастная макулярная дегенерация, образование рубцов в роговице и конъюнктиве, фиброз после катаракты, пролиферативная витреоретинопатия и пролиферативная диабетическая ретинопатия.

Следовательно, производные по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения и/или их соли, можно использовать в способе лечения патологических состояний или заболевания у человека, который включает введение

субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, эффективного количества производных бензиламида по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемой соли.

В контексте данного документа термин C_a-C_b алкил включает линейные или разветвленные радикалы, имеющие от a до b атомов углерода. Предпочтительные радикалы имеют от 1 до 6 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода. Примеры линейных или разветвленных алкильных групп представляют собой метил, этил, n -пропил, изопропил, n -бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и гексил.

В контексте данного документа термин линейный или разветвленный C_a-C_b алкокси используется для обозначения радикалов, которые содержат C_a-C_b алкильные радикалы, связанные с атомом кислорода ($C_xH_{2x+1}-O-$). Предпочтительные радикалы имеют от 1 до 6 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода. Предпочтительные алкоксирадикалы включают, например, метокси, этокси, n -пропокси, изопропокси.

В контексте данного документа термин атом галогена включает атомы хлора, фтора, брома и йода, предпочтительно атомы фтора, хлора и брома. Термин галоген, когда используется в качестве приставки, имеет такое же значение. В качестве еще одного примера галогеналкил означает алкил, замещенный одним или более атомами галогена.

В контексте данного документа некоторые из атомов, радикалов, цепей или циклов, представленных в общих структурах настоящего изобретения, являются "необязательно замещенными". Это означает, что эти атомы, радикалы, цепи или циклы могут быть или незамещенными, или замещенными в любом положении одним или более, например, 1, 2, 3 или 4, заместителями, при этом атомы водорода, соединенные с незамещенными атомами, радикалами, цепями или циклами, замещены химически приемлемыми атомами, радикалами, цепями или циклами. Когда два или более заместителей присутствуют, каждый заместитель может быть одинаковым или разным.

В контексте данного документа термин фармацевтически приемлемая соль используется для обозначения солей с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием. Фармацевтически приемлемые кислоты включают как неорганические кислоты, например, соляную, серную, фосфорную, дифосфорную, бромистоводородную, йодистоводородную и азотную кислоту, так и органические кислоты, например, лимонную, фумаровую, малеиновую, яблочную, миндальную, аскорбиновую, щавелевую, янтарную, винную, бензойную, уксусную, метансульфоновую, этансульфоновую, бензолсульфоновую или p -толуолсульфоновую кислоту. Фармацевтически приемлемые основания включают гидроксиды щелочных металлов (например, натрия или калия), щелочно-земельных металлов (например, кальция или магния), и органические основания, например, алкаламины, арилалкаламины и гетероциклические амины.

Другие предпочтительные соли согласно настоящему изобретению являются соединениями четвертичного аммония, где эквивалент аниона (X^n) связан с положительным зарядом атома N. X^n может представлять собой анион различных минеральных кислот, таких как, например, хлорид, бромид, йодид, сульфат, нитрат, фосфат, или анион органической кислоты, такой как, например, ацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, манделат, трифторацетат, метансульфонат и p -толуолсульфонат. X^n предпочтительно представляет собой анион, выбранный из хлорида, бромида, йодида, сульфата, нитрата, ацетата, малеата, оксалата, сукцината или трифторацетата. Более предпочтительно X представляет собой хлорид, бромид, трифторацетат или метансульфонат.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) каждый R^1 независимо представляет собой атом галогена. В предпочтительном варианте осуществления n равно 0 или n равно 1 или 2, а каждый R^1 представляет собой атом галогена. В более предпочтительном варианте осуществления n равно 1 или 2, а каждый R^1 представляет собой атом фтора или хлора.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) R^2 представляет собой атом водорода.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) R^3 представляет собой группу, выбранную из C_1-C_3 алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, и атомом водорода. В предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой водород или C_1-C_3 алкил. В более предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой водород, метильную группу или этильную группу, предпочтительно водород или метильную группу.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) R^4 представляет собой атом водорода.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) R^2 , R^4 и R^5 представляют собой атомы водорода.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) n равно 0 или n равно 1 или 2, а каждый R^1 независимо представляет собой атом галогена, R^2 , R^4 и R^5 независимо представляют собой атомы водорода, а R^3 представляет собой группу, выбранную из метильной группы, этильной группы и атома водорода. В предпочтительном варианте осуществления n равно 0 или n равно 1 или 2, а каждый R^1 представляет собой атом галогена, и R^3 представляет собой метильную группу. В более предпочтительном варианте осуществления n равно 1 или 2, а каждый R^1 независимо представляет собой атом фтора или хлора.

Конкретные отдельные соединения по настоящему изобретению включают:

N-бензил-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

N-(4-фторбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

N-(4-хлорбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

N-(4-бромбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

N-(4-цианобензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

N-(4-метоксибензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

N-(4-метилбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

N-(4-(трет-бутил)бензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

N-бензил-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

N-(3-метилбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

N-(3-фторбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

N-(3-хлорбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

N-(3-цианобензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

N-(2-метилбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

N-(2-метилбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

N-(2-фторбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

N-(2-фторбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

N-(4-метилбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

N-(2-хлорбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

N-(2-хлорбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

N-(2,6-дифторбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

N-(2,6-дифторбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

N-(2,6-диметилбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

N-(2,6-диметилбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

N-(2-этилбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

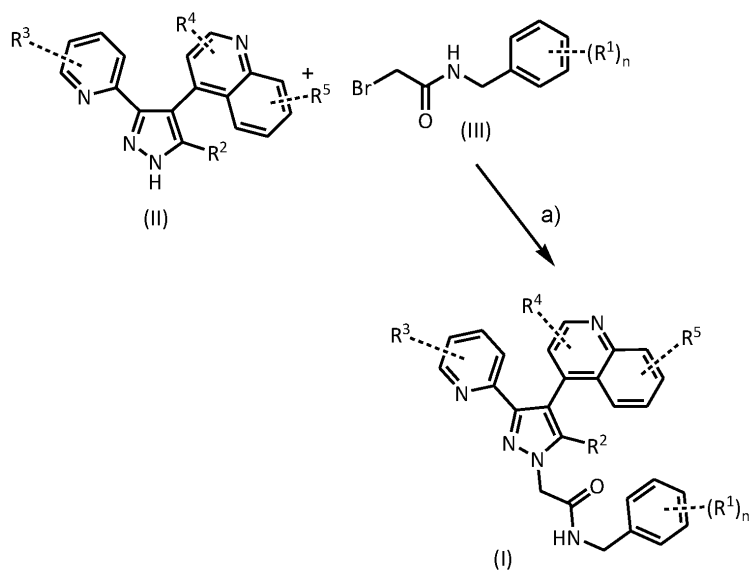
N-(2,6-дихлорбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид

гидрохлорид 4-((2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамидо)метил)бензойной кислоты

Соединения по настоящему изобретению можно получить с помощью процедур, описанных ниже. Для облегчения описания процедур были использованы конкретные примеры, но они никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения.

Синтез соединения формулы (I) показан на схема 1.

Схема 1.

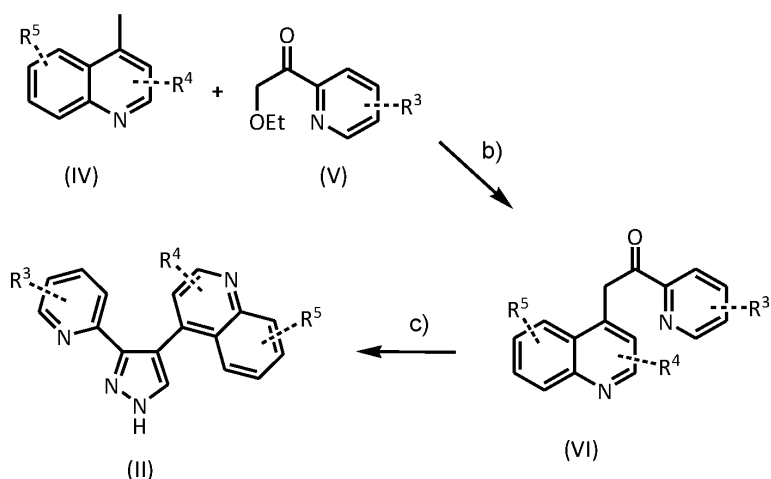


Реагенты и условия:

Стадия а) NaH, ТГФ, ДМФ, от 0°C до к.т. или Na₂CO₃, ДМФ, к.т.

Соединения общей формулы (I) получают за несколько стадий из производных 4-(3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолина (II) реакцией с соответствующим бромацетамидом (III) (WO 2009123316 A1; Chem. Em. J., 2013, 79(32), 10506-10510). Некоторые производные 4-(3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолина (II) коммерчески доступны, а другие можно получить в несколько этапов, как указано на схема 2 (J. Med. Chem. 2004, 47, 4494-4506; WO 2004026302 A1).

Схема 2.



Реагенты и условия:

Стадия b) LiHMDS, ТГФ, от -60°C до -10°C.

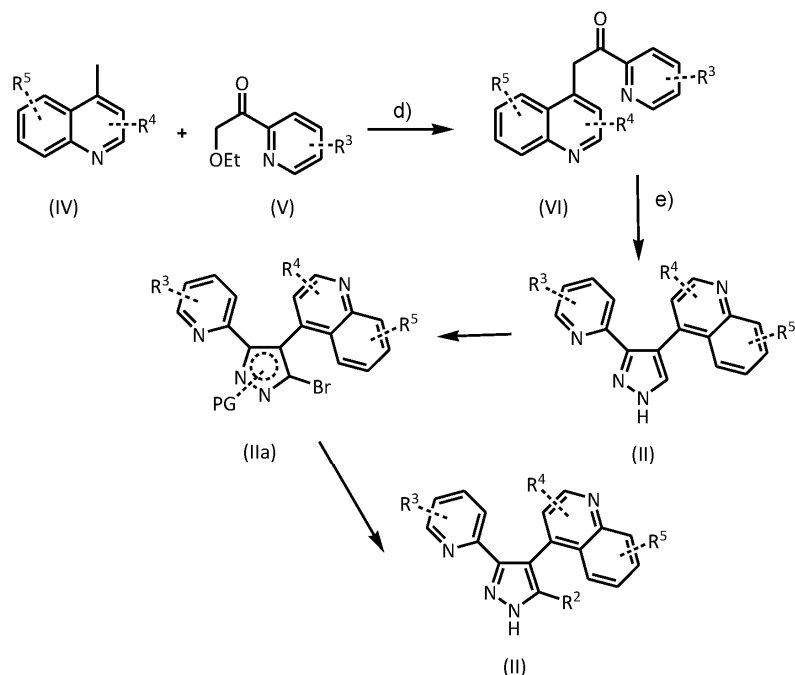
Стадия с) Соединения, в которых R⁴=H. Этап 1. ДМФДМА, AcOH, ДМФ, к.т.; Этап 2. N₂H₄·H₂O, к.т.

Соединения, в которых R²=C₃-C₄ циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, выбранными из атомов галогена: Стадия d) R²-CO-N₂H₃, HCl, ТГФ, 40°C, согласно следующей схеме (схема 2-1).

Производные 4-метилхинолина (IV) конденсируются с этил-2-пиридинкарбоксилатом (V) в присутствии бис(триметилсилил)амидов лития с получением соединений формулы (VI). Реакция производных (VI) с диметилацеталем диметилформаида дает невыделенные енаминовые промежуточные соединения, которые циклизируются непосредственно путем реакции с гидразином в присутствии уксусной кислоты с получением пиразолов формулы (II).

Другой путь для получения соединений формулы (II) является следующим:

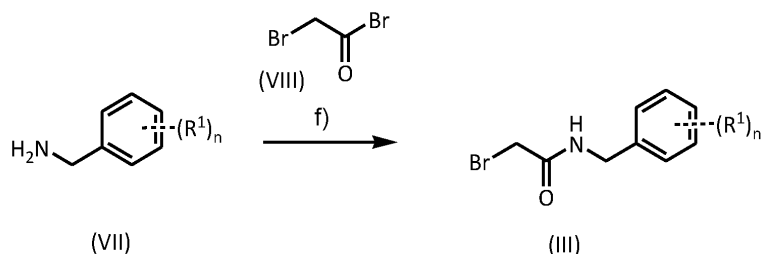
Схема 2-1.



Пиразольные производные формулы (II а) можно галогенировать с получением соответствующих галогенированных соединений. Эти соединения дают соединения формулы (II а) со стандартными галогенирующими реагентами, в виде сукцинимидных производных, после защиты азота пиразольного кольца. Сочетание С-С после снятия защиты с азота пиразола с получением производных формулы (II). PG=защитная группа. Защитная группа выбрана из тетрагидропирана (ТГР), трет-бутилоксикарбонило (Boc) и тритильной группы (Tr).

Бромацетамиды формулы (III) легко синтезируют за одну стадию из коммерчески доступных аминов (VII) реакцией с бромацетилбромидом формулы (VIII), как показано на схема 3 (7. Med. Chem. 2009, 52, 6851-6859).

Схема 3.



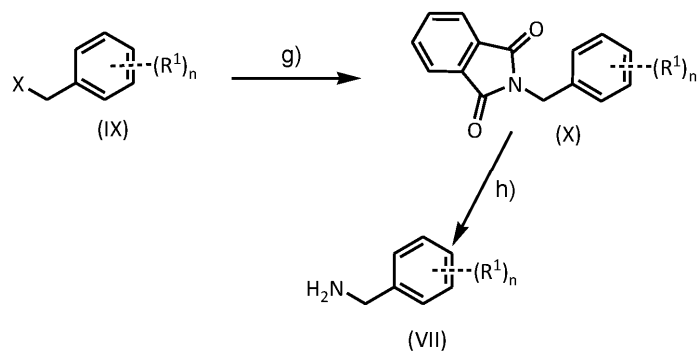
Реагенты и условия:

Стадия f) ТГФ, от 0°C до к.т.; или CH₂Cl₂, ДИПЭА, от 0°C до к.т.

Другие амины формулы (VII), которые не являются коммерчески доступными, можно получить в несколько этапов, как указано на схема 4.

Соединения формулы (VII) синтезируют из соединения формулы (IX), где X представляет собой атом галогена, согласно описанию, представленному ниже на схема 4.

Схема 4.



Реагенты и условия:

X: атомы галогена,

Стадия g) фталиимид, K_2CO_3 , ДМФ 50°C,

Стадия h) $N_2H_4 \cdot H_2O$, EtOH, нагревание с обратным холодильником.

Амины формулы (VII) получают с помощью классических условий синтеза Габриэля; который включает реакцию сопряженного основания фталиимида и алкилгалогенида (IX) с последующим удалением фталоильной группы с гидразином с получением первичных аминов (VII).

Сокращения.

В настоящем изобретении используются следующие сокращения с соответствующими определениями:

AcOH: уксусная кислота.

ACVR2B: рецептор активина A, тип II B.

ALKn: активин-подобная рецепторная киназа n.

АТФ: аденозинтрифосфат.

Вос₂O: трет-бутилдикарбонат.

Clint: собственный клиренс.

ДИПЭА: N,N-диизопропилэтиламин.

DMA: диметилацетамид.

DMAП: 4-диметиламинопиридин.

DMЭ: диметоксиэтан.

DMФ: диметилформаид.

DMCO: диметилсульфоксид.

Et₃N: триэтиламин.

EtOAc: этил ацетат.

EtOH: этанол.

ФБС: фетальная бычья сыворотка.

¹H-ЯМР: протонный ядерный магнитный резонанс.

K₂ ЭДТК: дикалиевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты.

KOtBu: трет-бутоксид калия.

ЖХ: жидкостная хроматография.

LiHMDS: бис(триметилсилил)амид лития.

НПКО: нижний предел количественного определения.

MeCN: ацетонитрил.

MeOH: метанол.

МС: масс-спектрометрия.

N₂H₄·H₂O: моногидрат гидразина.

Na КМЦ: натрий-карбоксиметилцеллюлоза.

NMP: N-метил-2-пирролидон.

PCy₃: трициклогексилфосфин.

Pd(OAc)₂: ацетат палладия(II).

Pd/C: палладий на угле.

PPh₃: трифенилфосфин.

ВУ: время удержания.

к.т.: комнатная температура.

TGFβ: трансформирующий фактор роста-β.

ТГФ: тетрагидрофуран.

ТГФ:EtOH: тетрагидрофуран:этанол.

УВЭЖХ: ультравысокоэффективная жидкостная хроматография.

УФ: ультрафиолетовое излучение.

Фармакологическая активность.

Анализ фермента *in vitro*: Ингибирование активности киназы TGFβR-1.

Эксперименты по ингибированию TGFβR-1 человека проводили в белом 384-микропланшете с низким фланцем (Corning 3572) с помощью набора для анализа киназ ADP-Gl (Promega V9101) и ферментной системы киназ TGFβR-1 (Promega V4092). Тестовые соединения и стандартный галунисертиб (Santam 15312), 50 нг/лунку киназы TGFβR-1 и 50 мкМ АТФ добавляли до конечных объемов 10 мкл/лунку, используя буфер для реакции, поставляемый с набором как буфер для анализа. Реакционную смесь инкубировали с аккуратным встряхиванием в течение 120 мин при к.т., после инкубации 10 мкл реагента ADP-Gl₀ добавляли и инкубировали с аккуратным встряхиванием в течение 40 мин при к.т. 20 мкл реагента для обнаружения киназ добавляли и планшет инкубировали с аккуратным встряхиванием в течение 30 мин при к.т. Люминесценцию (1000 мс) измеряли в многорежимном считывающем устройстве для планшетов EnSpire от Perkin Elmer.

Результаты.

В табл. 1 показаны результаты анализов, описанных ниже, некоторых соединений по настоящему изобретению.

Таблица 1

Пример	Название	Диапазон IC ₅₀
1	<i>N</i> -бензил-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	А
2	<i>N</i> -(4-фторбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	В
3	<i>N</i> -(4-хлорбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	В
4	<i>N</i> -(4-бромбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	В
7	<i>N</i> -(4-метилбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	В
9	<i>N</i> -бензил-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	А
10	<i>N</i> -(3-метилбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	В
11	<i>N</i> -(3-фторбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	В
12	<i>N</i> -(3-хлорбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	В

13	<i>N</i> -(3-цианобензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	В
14	<i>N</i> -(2-метилбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	В
15	<i>N</i> -(2-метилбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	А
16	<i>N</i> -(2-фторбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	В
17	<i>N</i> -(2-фторбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	В
18	<i>N</i> -бензил-2-(3-(6-этилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	А
19	2-(3-(6-этилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)- <i>N</i> -(2-метилбензил)ацетамид	А
20	<i>N</i> -(4-метилбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	А
21	<i>N</i> -(2-хлорбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	В
22	<i>N</i> -(2-хлорбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	А
23	<i>N</i> -(2,6-дифторбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	В

24	<i>N</i> -(2,6-дифторбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	А
25	<i>N</i> -(2,6-диметилбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	А
26	<i>N</i> -(2,6-диметилбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	А
27	<i>N</i> -(2-этилбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	А
28	<i>N</i> -(2,6-дихлорбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	А
29	<i>гидрохлорид</i> 4-((2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетило)метил)бензойной кислоты	В

Диапазоны:

А: IC₅₀ ≤ 100 нМ.

В: 100 нМ < IC₅₀ < 800 нМ.

Определение активности внутриклеточной киназы TGF-бета (ALK-5).

Эксперименты проводили на клеточной линии A549. 30 000 клеток высевали в 200 мкл культуральной среды (Sigma D6046), дополненной L-глутамином (Sigma G7513), пенициллином/стрептомицином (Invitrogen 11058) и ФБС (Sigma F9665), на 96-луночный микропланшет (Becton Dickinson 353072). Через 16 ч среда была заменена на бессывороточную среду. Галунисертиб в качестве лиганда-ингибитора (Cayman CAY-15312) и рекомбинантный TGF-β2 человека (R&D Systems 302-B2-002) в качестве активатора ALK-5 добавляли в их соответствующие лунки и инкубировали, придерживаясь инструкций набора AlphaScreenAlphaLISA® SureFire® Ultra™ p-SMAD3(Ser423/425) (Perkin Elmer ALSU-PSM3-A500).

Результаты.

В табл. 2 показаны результаты анализов, описанных ниже, некоторых соединений по настоящему изобретению.

Таблица 2

Пример	Название	Диапазон IC ₅₀
1	<i>N</i> -бензил-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	В
9	<i>N</i> -бензил-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	А
15	<i>N</i> -(2-метилбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	В
19	2-(3-(6-этилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)- <i>N</i> -(2-метилбензил)ацетамид	В
20	<i>N</i> -(4-метилбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	А
22	<i>N</i> -(2-хлорбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	А
24	<i>N</i> -(2,6-дифторбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	А
26	<i>N</i> -(2,6-диметилбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	В
27	<i>N</i> -(2-этилбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	А
28	<i>N</i> -(2,6-дихлорбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамид	В

Диапазоны:

А: IC₅₀ ≤ 100 нМ.

В: 100 нМ < IC₅₀ < 500 нМ.

Как можно увидеть из результатов, описанных в таблицах выше, соединения по настоящему изо-

бретению являются мощными ингибиторами рецептора I трансформирующего фактора роста- β (TGF β RI/ALK5).

Фармакокинетический анализ в плазме.

Целью этого исследования было оценить фармакокинетику в плазме некоторых соединений по настоящему изобретению у самцов крыс линии Спрег Доули после однократного перорального введения. В этом испытании использовали трех крыс на соединение. Животным вводили суспензионный состав каждого соединения в 0,5% Tween-80 и 99,5% NaKMLJ, (0,5% мас./об. в подвергнутой обратному осмосу воде) пероральным путем в концентрации 5 мг/кг. Забор образцов крови проводили у выборки, состоящей из трех крыс, в каждый момент времени в маркированные пробирки для микроцентрифуги, содержащие раствор К₂ ЭДТК в качестве антикоагулянта в моменты времени через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 ч (после перорального введения). Образцы плазмы отделяли центрифугированием из цельной крови и хранили при температуре ниже $-70 \pm 10^\circ\text{C}$ до биоанализа. Все образцы обрабатывали для анализа путем осаждения белков, используя ацетонитрил, и анализировали с помощью пригодного метода ЖХ-МС/МС (НПКО=1,01 нг/мл). Фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью прибора для некомпартментного анализа Phoenix WinNonlin® (версия 7.0).

Основные фармакокинетические параметры, полученные из некоторых примеров, показаны в табл. 3 ниже.

Таблица 3

Способ введения	Анализируемое вещество	Доза (мг/кг)	T _{max} (ч)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{last} (ч*нг/мл)	AUC _{inf} (ч*нг/мл)
	Пример 9	5	0,25	62,83	27,02	27,7
	Пример 15	5	0,25	75,76	35,09	39,42
	Пример 22	5	0,33	19,97	13,69	15,34
Перорально				Концентрации поддавались количественному определению только в моменты времени 0,25 и 0,5 ч; недостаточно для расчета ФК параметров		
	Пример 24	5				

C_{max}: относится к максимальной концентрации лекарственного средства в плазме, полученной после перорального введения лекарственного средства между временем дозирования и конечным наблюдаемым моментом времени.

AUC_{last}: относится к площади под кривой от времени дозирования до времени последнего наблюдения, которое больше, чем предел количественного определения.

AUC_{inf}: описывает общее воздействие лекарственного средства.

T_{max}: время после введения соединения или лекарственного средства, когда достигается максимальная концентрация в плазме.

Из ФК данных, представленных выше, можно сделать вывод, что соединения по настоящему изобретению имеют низкое системное воздействие после перорального введения.

Анализ метаболической стабильности.

В анализе использовали рекомбинантные микросомы человека и крысы от Tebu-Xenotech. Они содержали 0,5 мг/мл белка. Следующие количества добавляли в каждую лунку 96-луночного микропланшета.

	Холостой (мкл)	Крыса (мкл)	Человек (мкл)
Фосфатный буфер Na/K 50 mM pH 7,4	295	301,3	301,3
MgCl ₂ 30 mM	50	50	50
НАДФ 10 mM	50	50	50
Глюкоза 6-Ф 100 mM	50	50	50
Глюкоза 6-Ф ДГ 20 ед./мл	25	25	25
Вода	25	-	-
Микросомы крысы	-	18,7	-
Микросомы человека	-	-	18,7
Тестовое соединение	5	5	5

Планшеты инкубировали при 37°C и образцы объемом 75 мкл отбирали в моменты времени 0, 10, 20, 40 и 60 мин. Образцы переносили в микропланшет и 75 мкл ацетонитрила добавляли для инактивации микросом и 30 мкл H₂O для улучшения хроматографических условий и выдерживали при 4°C. Когда все образцы отбирали, планшет центрифугировали при 46000 g в течение 30 мин при 15°C. Супернатант отбирали и вводили в УВЭЖХ-мс/мс.

Стационарная фаза: обращенно фазовая Acquity UPLC® BEH C18 1,7 мкм (2,1 мм×50 мм) (Waters). Подвижная фаза: А: 0,1% муравьиная кислота; В: ацетонитрил + 0,1% муравьиная кислота. Расход: 0,6 мл/мин. Используемое хроматографическое оборудование представляло собой UPLC QSM Waters Acquity. Концентрации соединений рассчитывали из площадей УФ пиков. Реакция была линейной в диапазоне от 10 нг/мл до 0,3125 нг/мл. Метаболическую стабильность рассчитывали из логарифма оставшегося соединения в каждый оцениваемый момент времени.

Анализ данных.

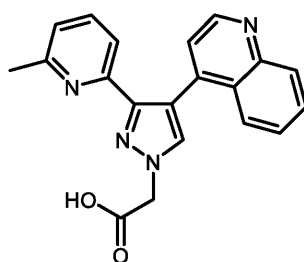
Данные будут подогнаны под уравнение однофазного экспоненциального распада, используя программное обеспечение GraphPad Prism®. Будет сообщаться о периоде полужизни ($t_{1/2}$), сгенерированном программным обеспечением. Собственный клиренс будет рассчитываться с помощью формулы, где k =константа скорости распада (мин⁻¹).

$$Cl_{int} = \frac{k \times \text{объем реакционной смеси (мкл)}}{\text{содержание белка (мг)}}$$

Пример	Крыса		Человек	
	% остаточный (время отбора образца 60 мин)	Cl _{int} (мкл/мин*мг белка)	% остаточный (время отбора образца 60 мин)	Cl _{int} (мкл/мин*мг белка)
20	0,02	381,1	0,01	215,6
22	0,14	644,4	0,03	378,4
24	0,01	359,9	0,05	307,3
26	0,08	825,6	0,05	622,4
27	0,31	600,5	0,53	505,0

Проанализированные выше образцы были нестабильными в анализе микросом печени и показали высокий клиренс в обоих оцененных видах.

В исследовании по определению метаболита идентифицировали соединение А. Указанное соединение представляет собой 2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)уксусную кислоту и имеет следующую формулу:



¹H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,79 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,42 (шир. с, 1H), 8,09-7,85 (м, 3H), 7,77-7,63 (м, 1H), 7,59-7,28 (м, 4H), 7,08-6,96 (м, 1H), 4,97 (с, 2H), 2,08 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 13,025 m/z 345,1 (MH⁺).

Соединение А идентифицировали как основной метаболит примеров 9, 15, 20, 22, 24 и 26, среди прочих.

Определение активности соединения А относительно TGFβR-1 проводили согласно условиям, описанным выше, что продемонстрировало IC₅₀ больше 800 нМ. Также определяли внутриклеточную активность киназы TGF-бета (ALK-5), что продемонстрировало IC₅₀ больше 5000 нМ.

Соединения по настоящему изобретению имеют низкое системное воздействие после перорального, местного введения или введения в глаза из-за их низкой метаболической стабильности, поэтому они являются особенно подходящими для лечения заболеваний, таких как воспалительные заболевания кишеч-

ника, среди них болезнь Крона и язвенный колит, фиброз печени и рак, в частности рак желудка, рак пищевода и колоректальный рак; фиброзные заболевания кожи, такие как склеродермия, нефрогенная фиброзирующая дерматопатия, смешанное заболевание соединительной ткани, склеромикседема, склередема и эозинофильный фасциит; фиброзные заболевания глаз, такие как синдром сухого глаза, возрастная макулярная дегенерация, образование рубцов в роговице и конъюктиве, фиброз после катаракты, пролиферативная витреоретинопатия и пролиферативная диабетическая ретинопатия.

Следовательно, производные по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения и/или их соли, можно использовать в способе лечения нарушений в организме человека, который включает введение нуждающемуся в таком лечении субъекту эффективного количества производных бензиламида по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении также представлены фармацевтические композиции, которые содержат, в качестве активного ингредиента, по меньшей мере производные бензиламида формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль в связи с другими терапевтическими средствами, фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как носитель или разбавитель. Активный ингредиент может составлять от 0,001% до 99% по массе, предпочтительно от 0,01% до 90% по массе композиции в зависимости от природы состава и необходимости дополнительного разбавления перед применением.

Предпочтительно соединения формулы (I), их фармацевтически приемлемые соли и композиции составлены в форме, пригодной для перорального, местного, глазного, ректального или чрескожного введения.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, которые смешиваются с активным соединением или солями такого соединения, для образования композиций по настоящему изобретению, хорошо известны сами по себе, и фактические используемые вспомогательные средства зависят, помимо прочего, от предполагаемого способа введения композиций.

Соединения формулы (I), их фармацевтические соли и композиции по настоящему изобретению предпочтительно адаптированы для инъекционного и перорального введения. В этом случае композиции для перорального введения могут принимать форму таблеток, таблеток пролонгированным высвобождением, подъязычных таблеток, капсул или жидких препаратов, таких как смеси, эликсиры, сиропы или суспензии, все из которых содержат соединение по настоящему изобретению; такие препараты могут быть получены способами, хорошо известными в данной области.

Разбавители, которые можно использовать при получении композиций, включают такие жидкие и твердые разбавители, которые совместимы с активным ингредиентом, вместе с красителями или ароматизаторами, при необходимости. Таблетки или капсулы могут удобным образом содержать от 2 до 500 мг активного ингредиента или эквивалентное количество его соли.

Жидкая композиция, адаптированная для перорального использования, может быть в виде растворов или суспензий. Растворы могут быть водными растворами растворимой соли или другим производным активного соединения вместе, например, с сахарозой с образованием сиропа. Суспензии могут содержать нерастворимое активное соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль вместе с водой, вместе с суспендирующим средством или ароматизатором.

Композиции для парентерального введения могут быть получены из растворимых солей, которые могут подвергаться или не подвергаться лиофилизации, и которые могут быть растворены в апиrogenной водной среде или другой соответствующей жидкости для парентерального введения.

Эффективные дозы обычно находятся в диапазоне 2-2000 мг активного ингредиента в сутки. Суточная доза может вводиться за одну или более обработок, предпочтительно от 1 до 4 обработок, в сутки.

Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано следующими примерами. Ниже следующее приведено исключительно в качестве иллюстрации и никоим образом не ограничивает объем настоящего изобретения. Синтез соединений по настоящему изобретению проиллюстрирован следующими примерами, включая получение промежуточных соединений, которые никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения.

Примеры

Общие пункты. Реагенты, растворители и исходные продукты получали из коммерческих источников. Термин "концентрирование" относится к вакуумному выпариванию с помощью ротационного испарителя Büchi. Когда указано, продукты реакции очищали "флэш"-хроматографией на силикагеле (40-63 мкм) с помощью указанной системы растворителей. Спектроскопические данные измеряли в спектрометре Varian Mercury 300. ВЭЖХ-МС проводили на приборе от Waters, оборудованном модулем для разделения Alliance 2795, детектором в ультрафиолетовой и видимой области спектра W 2996 и microass ZQ 200.

Промежуточное соединение 1: этил-6-метилпиколинат.

В раствор 6-метилпиколиновой кислоты (2,0 г, 14,58 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли серную кислоту (1,2 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 22 ч, а затем выпаривали досуха. Остаток растворяли в воде (50 мл), добавляли бикарбонат натрия до pH 8-9 и его экстрагировали с помощью этилацетата (3×40 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и упа-

ривали с получением желтого масла (1,88 г, 78%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=7,95 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,72 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,49 (к, J=7,1 Гц, 2H), 2,67 (с, 3H), 1,44 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 8,258 м/z 166,5 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 2: 1-(6-метилпиридин-2-ил)-2-(хинолин-4-ил)этан-1-он.

В раствор лепидина (0,500 г, 3,49 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), охлажденный до -60°C, добавляли бис(метиметилсилил)амид лития (10,5 мл, 10,47 ммоль. 1М раствор в тетрагидрофуране) и реакционную смесь перемешивали при низкой температуре в течение 30 мин. Раствор этил-6-метилпиридина (0,634 г, 3,83 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение ночи, позволяя температуре достичь -10°C. Реакционную смесь гасили хлоридом аммония (водным насыщенным раствором) и растворитель удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в этилацетате (60 мл) и промывали с помощью хлорида аммония (2×50 мл, водным насыщенным раствором). Органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали. Продукт реакции очищали флэш-хроматографией на силикагеле (40% EtOAc/гексана) с получением оранжевого масла (0,423 г, 46%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=8,84 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,138-8,045 (м, 2H), 7,85 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,74-7,66 (м, 2H), 7,56-7,51 (м, 1H), 7,41 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=7,6, 0,5 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 2,67 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 10,077 м/z 262,7 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 3: 1-(6-этилпиридин-2-ил)-2-(хинолин-4-ил)этан-1-он.

ВЭЖХ-МС: ВУ 10,643 м/z 276,7 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 4: 4-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин.

В раствор 1-(6-метилпиридин-2-ил)-2-(хинолин-4-ил)этан-1-она (0,420 г, 1,60 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) добавляли уксусную кислоту (0,330 мл, 5,76 ммоль) и N,N-диметилформамид-диметилацеталь (0,640 мл, 4,80 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли моногидрат гидразина (1,75 мл, 35,84 ммоль) и раствор нагревали при 50°C в течение 1 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органический слой промывали водой (20 мл) и соевым раствором (2×20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенное твердое вещество перекристаллизовывали из ацетонитрила с получением желтого твердого вещества (0,335 г, 73%).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ=13,63 (шир. с, 1H), 8,81 (шир. с, 1H), 8,04 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,73-7,40 (м, 7H), 7,02 (м, 1H), 2,50 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 9,100 м/z 286,9 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 5: 4-(3-(6-этилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=8,99 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,89-7,68 (м, 3H), 7,55-7,41 (м, 2H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,03 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,66 (д, J=7,8 Гц, 1H), 2,84 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,31 (т, J=7,6 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 9,616 м/z 301,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 6: (2-этилфенил)метанамин.

В раствор 2-этилбензонитрила (0,20 г, 1,52 ммоль) в ТГФ (8 мл), охлажденный до 5°C с помощью внешней бани со льдом/водой внешней бани со льдом/H₂O, LiAlH₄ (0,28 мг, 7,62 ммоль) добавляли порциями. Реакционной смеси позволяли достичь комнатной температуры и перемешивали в течение 21 ч. H₂O (3 мл) и NaOH (1 мл 36%-го водного раствора) добавляли в смесь и перемешивали в течение 5 мин. Суспензию фильтровали через целит, промывая с помощью EtOAc (15 мл). Маточные растворы упаривали досуха с получением розового масла (140 мг). Продукт использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 7: трет-бутил-4-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)бензоат.

В суспензию фталимида (0,19 г, 1,32 ммоль) и карбоната калия (0,22 г, 1,59 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляли трет-бутил-4-(хлорметил)бензоат (0,30 г, 1,32 ммоль) и смесь нагревали при 50°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл) и соевым раствором (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением белого твердого вещества (0,42 г, 95%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ=7,93 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,85 (дд, J=5,3, 2,9 Гц, 2H), 7,72 (дд, J=5,3, 2,9 Гц, 2H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 2H), 4,88 (с, 2H), 1,56 (с, 9H).

Промежуточное соединение 8: трет-бутил-4-(аминометил)бензоат.

В суспензию трет-бутил-4-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)бензоата (0,41 г, 1,23 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли моногидрат гидразина (0,12 г, 2,46 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником при энергичном перемешивании в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 6М раствор соляной кислоты (22%) и раствор нагревали в течение еще 5 мин. Добавляли воду (10 мл), этилацетат (10 мл) и водный 10%-ый раствор соляной кислоты до достижения pH 1. Соли разделяли, и органический слой экстрагировали водным 10%-ым раствором соляной кислоты (2×5 мл). Объединенные водные экстракты делали основными с помощью водного 24%-ого раствора

гидроксида натрия и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением бледно-желтого масла (0,12 г, 48%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=7,84$ (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 1,48 (с, 9H).

Промежуточное соединение 9: N-бензил-2-бромацетамид.

В раствор бензиламина (1,5 г, 14,00 ммоль) в ТГФ (15 мл), охлажденный до 5°C с помощью внешней бани со льдом/водой, добавляли бромацетилбромид (1,46 мл, 16,80 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 22 ч, позволяя достичь комнатной температуры. Полученную суспензию фильтровали и маточные растворы упаривали досуха. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (30%→50% EtOAc/гексана) с получением белого твердого вещества (1,33 г, 42%).

ВЭЖХ-МС: ВУ 8,327 m/z 226,0-228,1 [M-H]⁻.

Следующие промежуточные соединения, от промежуточное соединение 10 до промежуточного соединения 26, получали, следуя процедуре, описанной для промежуточное соединение 9.

Промежуточное соединение 10: 2-бром-N-(4-фторбензил)ацетамид.

ВЭЖХ-МС: ВУ 8,608 m/z 244,0-246,0 [M-H]⁻.

Промежуточное соединение 11: 2-бром-N-(4-хлорбензил)ацетамид.

ВЭЖХ-МС: ВУ 9,273 m/z 262,2 [M-H]⁻.

Промежуточное соединение 12: 2-бром-N-(4-бромбензил)ацетамид.

Промежуточное соединения использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Промежуточное соединения 13: 2-бром-N-(4-метоксибензил)ацетамид.

ВЭЖХ-МС: ВУ 6,125 m/z 258,1-259,9 [M+H]⁺.

Промежуточное соединения 14: 2-бром-N-(4-метилбензил)ацетамид.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): $\delta=7,14$ (с, 4H), 4,24 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,94 (с, 2H), 2,27 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 9,098 m/z 242,1-244,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединения 15: 2-бром-N-(4-(трет-бутил)бензил)ацетамид.

ВЭЖХ-МС: ВУ 10,406 m/z 282,0-284,2 [M-H]⁻.

Промежуточное соединения 16: 2-бром-N-(3-метилбензил)ацетамид.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): $\delta=7,24$ -7,19 (м, 1H), 7,08-7,03 (м, 3H), 4,25 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,91 (с, 2H), 2,29 (с, 3H).

Промежуточное соединения 17: 2-бром-N-(3-фторбензил)ацетамид.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): $\delta=8,83$ (шир. с, 1H), 7,41-7,33 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 3H), 4,31 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,92 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 8,642 m/z 244,0-246,1 [M-H]⁻.

Промежуточное соединения 18: 2-бром-N-(3-хлорбензил)ацетамид.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): $\delta=8,83$ (шир. с, 1H), 7,51-7,08 (м, 4H), 4,30 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,92 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 9,266 m/z 260,0-262,1 [M-H]⁻.

Промежуточное соединения 19: 2-бром-N-(3-цианобензил)ацетамид.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): $\delta=7,78$ -7,66 (м, 2H), 7,66-7,45 (м, 2H), 4,35 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,94 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 8,018 m/z 251,0-253,1 [M-H]⁻.

Промежуточное соединения 20: 2-бром-N-(2-метилбензил)ацетамид.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=7,26$ -7,15 (м, 4H), 4,48 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,93 (с, 2H), 2,34 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 9,004 m/z 240,0 [M-H]⁻.

Промежуточное соединения 21: 2-бром-N-(2-фторбензил)ацетамид.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta=7,39$ -7,30 (м, 2H), 7,20-7,01 (м, 2H), 6,87 (с, 1H), 4,55 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,94 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 8,532 m/z 244,0-246,1 [M-H]⁻.

Промежуточное соединения 22: 2-бром-N-(2-хлорбензил)ацетамид.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): $\delta=8,44$ (шир. с, 1H), 7,25-6,79 (м, 4H), 3,98 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,56 (с, 1H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 9,097 m/z 264,0 [M-H]⁻.

Промежуточное соединения 23: 2-бром-N-(2,6-дифторбензил)ацетамид.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): $\delta=8,70$ (шир. с, 1H), 7,55-7,29 (м, 1H), 7,16-7,07 (м, 2H), 4,34 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,84 (с, 2H).

Промежуточное соединения 24: 2-бром-N-(2-хлорбензил)ацетамид.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): $\delta=8,34$ (шир. с, 1H), 7,13-7,02 (м, 3H), 4,29 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 2,30 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 9,542 m/z 256,0 [M-H]⁻.

Промежуточное соединения 25: 2-бром-N-(2-этилбензил)ацетамид.

ВЭЖХ-МС: ВУ 9,526 m/z 253,9-256,0 [M-H]⁻.

Промежуточное соединения 26: 2-бром-N-(2,6-дихлорбензил)ацетамид.

ВЭЖХ-МС: ВУ 9,466 m/z 294,0 [M-H]⁻.

Промежуточное соединение 27: 2-бром-N-(4-цианобензил)ацетамид.

В суспензию гидрохлорида 4-(аминометил)бензонитрила (0,150 г, 0,890 ммоль) в дихлорметане (4 мл), охлажденную до 5°C с помощью внешней бани со льдом/водой, добавляли Et₃N (0,150 мл, 1,067 ммоль) и бромацетилбромид (0,082 мл, 0,934 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, позволяя достичь комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном (10 мл) и промывали с помощью H₂O (15 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (10 мл) и объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали под пониженным давлением. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (50% EtOAc/гексана) с получением бежевого твердого вещества (0,118 г, 52%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,89 (шир. с, 1H), 7,97-7,64 (м, 2H), 7,59-7,26 (м, 2H), 4,36 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,91 (с, 2H).

Следующее промежуточное соединение 28 получали, следуя процедуре, описанной для промежуточного соединения 27.

Промежуточное соединение 28: трет-бутил-4-((2-бромацетамидо)метил)бензоат.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,87 (м, 1H), 7,85 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,5 Гц, 2H), 4,35 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,92 (с, 2H), 1,53 (с, 9H).

Промежуточное соединение 29: трет-бутил-4-((2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидо)метил)бензоат.

Промежуточное соединение получали, следуя процедуре, описанной для примера 1. ВЭЖХ: ВУ 18,982, 99,36%.

Примеры.

Пример 1: N-бензил-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

В раствор N-бензил-2-бромацетамида (0,100 г, 0,441 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли K₂CO₃ (0,076 г, 0,550 ммоль) и 4-(3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолин (0,100 г, 0,367 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. N-бензил-2-бромацетамид (0,017 г, 0,073 ммоль) добавляли и смесь нагревали с обратным холодильником в течение еще 1 ч и позволяли достичь комнатной температуры. H₂O (10 мл) добавляли и экстрагировали с помощью EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью C18 хроматографии с системой Combiflash (5→100% H₂O/MeOH:MeCN 1:1) и флэш-хроматографии на силикагеле (3% MeOH/CH₂Cl₂) с получением белого твердого вещества (0,080 г, 52%).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ=8,89 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,42 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,72-7,66 (м, 2H), 7,45 (тд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,37-7,34 (м, 1H), 7,32-7,21 (м, 7H), 7,10 (ддд, J=7,8, 4,4, 1,8 Гц, 1H), 6,87 (шир. а, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,52 (д, J=5,8 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 16,753 m/z 420,2 [M+H]⁺.

Следующие примеры 2-4 синтезировали с помощью процедуры, описанной для примера 1 из соответствующих производных 4-(3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолина.

Пример 2: N-(4-фторбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 8,98-8,65 (м, 2H), 8,19-7,95 (м, 3H), 7,87-7,58 (м, 4H), 7,51-7,25 (м, 4H), 7,26-7,05 (м, 3H), 5,06 (с, 2H), 4,36 (д, J=5,8 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 16,989 m/z 438,2 [M+H]⁺.

Пример 3: N-(4-хлорбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,99-8,62 (м, 2H), 8,22-7,89 (м, 3H), 7,88-7,50 (м, 4H), 7,53-7,22 (м, 6H), 7,17-7,13 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,36 (д, J=5,8 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 17,839 m/z 454,2 [M+H]⁺.

Пример 4: N-(4-бромбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,84-8,80 (м, 2H), 8,18-7,93 (м, 3H), 7,88-7,60 (м, 4H), 7,60-7,20 (м, 6H), 7,18-7,14 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,34 (д, J=5,9 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 18,057 m/z 498,0-500,0 [M+H]⁺.

Пример 5: N-(4-цианобензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

В суспензию 4-(3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолина (0,060 г, 0,220 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл), охлажденную до 5°C с помощью внешней бани со льдом/водой, добавляли 60% гидрид натрия (0,012 г, 0,308 ммоль) и смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Раствор N-(4-цианобензил)-2-бромацетамида (0,078 г, 0,308 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (1 мл) и диметилформамида (0,3 мл) добавляли по каплям и смесь перемешивали в течение 40 мин. Другую порцию N-(4-цианобензил)-2-бромацетамида (0,011 г, 0,048 ммоль) добавляли, перемешивая в течение еще 1,5 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали под пониженным давлением. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (2→4→5% MeOH/CH₂Cl₂) и с помощью C18 хроматографии с применением системы Combiflash (5→100% H₂O/MeCN) с получением белого твердого вещества (0,016 г, 16%).

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,89 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,83 (дд, J=4,4, 1,1 Гц, 1H), 8,16-8,07 (м, 2H), 8,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,85-7,61 (м, 5H), 7,53 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,44-7,36 (м, 1H), 7,32 (дд, J=4,4, 1,0 Гц, 1H), 7,20-7,12 (м, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,47 (д, J=6,0 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 16,091 m/z 445,1 [M+H]⁺.

Следующие примеры 6-29 синтезировали с помощью процедуры, описанной для примера 5.

Пример 6: Л¹-(4-метоксибензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,84 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,73 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,15-8,06 (м, 2H), 8,03 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,82-7,65 (м, 4H), 7,41-7,12 (м, 5H), 6,93-6,87 (м, 2H), 5,04 (с, 2H), 4,30 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 17,709 m/z 450,1 [M+H]⁺.

Пример 7: N-(4-метилбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,84 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,74 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,13-8,07 (м, 2H), 8,03 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,83-7,65 (м, 4H), 7,41 (дд, J=8,2, 6,8, 1,3 Гц, 1H), 7,33 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,24-7,10 (м, 5H), 5,05 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,28 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 17,574 m/z 434,1 [M+H]⁺.

Пример 8: N-(4-(трет-бутил)бензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,83 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,74 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,10-8,07 (м, 2H), 8,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,84-7,61 (м, 4H), 7,40 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,38-7,29 (м, 3H), 7,25 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,20-7,10 (м, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,32 (д, J=5,8 Гц, 2H), 1,26 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 19,625 m/z 476,2 [M+H]⁺.

Пример 9: N-бензил-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,84 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,81-8,75 (м, 1H), 8,11 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,79-7,45 (м, 4H), 7,45-7,21 (м, 7H), 6,98 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,39 (д, J=5,7 Гц, 2H), 1,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 17,541 m/z 434,1 [M+H]⁺.

Пример 10: N-(3-метилбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,90-8,62 (м, 2H), 8,19-7,89 (м, 3H), 7,88-7,53 (м, 4H), 7,51-6,90 (м, 7H), 5,06 (с, 2H), 4,34 (д, J=5,7 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 17,625 m/z 433,9 [M+H]⁺.

Пример 11: N-(3-фторбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,83 (д, J=4,3 Гц, 2H), 8,13 (с, 1H), 8,10 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,84-7,65 (м, 4H), 7,48-7,27 (м, 3H), 7,22-7,02 (м, 4H), 5,08 (с, 2H), 4,40 (д, J=5,9 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 16,970 m/z 438,0 [M+H]⁺.

Пример 12: N-(3-хлорбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,86-8,82 (м, 2H), 8,12 (с, 1H), 8,09 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,88-7,61 (м, 4H), 7,48-7,23 (м, 6H), 7,18-7,12 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,39 (д, J=5,8 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 17,747 m/z 454,1 [M+H]⁺.

Пример 13: N-(3-цианобензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ=9,03-8,70 (м, 2H), 8,14 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,09 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,86-7,63 (м, 7H), 7,56 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=4,9, 1,7 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=6,9, 5,0 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,44 (д, J=5,9 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 16,152 m/z 445,1 [M+H]⁺.

Пример 14: N-(2-метилбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,85-8,82 (м, 1H), 8,68 (шир. с, 1H), 8,18-7,95 (м, 3H), 7,88-7,60 (м, 4H), 7,49-7,08 (м, 7H), 5,06 (с, 2H), 4,35 (д, J=5,4 Гц, 2H), 2,30 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 17,417 m/z 434,1 [M+H]⁺.

Пример 15: N-(2-метилбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,84 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,68 (шир. с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,78-7,23 (м, 7H), 7,19 (шир. с, 3H), 6,98 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,35 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,82 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 18,202 m/z 448,1 [M+H]⁺.

Пример 16: N-(2-фторбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,93-8,70 (м, 2H), 8,24-7,91 (м, 3H), 7,91-7,60 (м, 4H), 7,55-7,02 (м, 7H), 5,07 (с, 2H), 4,41 (д, J=5,5 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 16,941 m/z 438,1 [M+H]⁺.

Пример 17: N-(2-фторбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,85-8,80 (м, 2H), 8,11 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,78-7,11 (м, 10H), 6,98 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,42 (д, J=5,6 Гц, 2H), 1,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 17,628 m/z 452,0 [M+H]⁺.

Пример 18: N-бензил-2-(3-(6-этилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,85 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,78 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,02 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,72-7,62 (м, 4H), 7,42-7,16 (м, 7H), 6,95 (дд, J=6,7, 2,0 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,39 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,10 (к, J=7,5 Гц, 2H), 0,28 (т, J=7,5 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 18,386 m/z 448,1 [M+H]⁺.

Пример 19: 2-(3-(6-этилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-N-(2-метилбензил)ацетамид.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ=9,04 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,86 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,92-7,77 (м, 4H), 7,62-7,45 (м, 3H), 7,38 (м, 3H), 7,14 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,55 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,29 (к, J=7,5 Гц, 2H), 0,46 (т, J=7,5 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 19,102 m/z 462,1 [M+H]⁺.

Пример 20: N-(4-метилбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,84 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,75 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,75-7,47 (м, 4H), 7,44-7,31 (м, 2H), 7,26-7,10 (м, 4H), 6,98 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 16,848 m/z 448,1 [M+H]⁺.

Пример 21: N-(2-хлорбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,85-8,79 (м, 1H), 8,18-8,06 (м, 2H), 8,03 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,88-7,62 (м, 4H), 7,57-7,23 (м, 6H), 7,24-7,06 (м, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,44 (д, J=5,7 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 17,627 m/z 454,0 [M+H]⁺.

Пример 22: N-(2-хлорбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,89-8,73 (м, 2H), 8,13 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,77-7,26 (м, 10H), 6,98 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,45 (д, J=5,7 Гц, 2H), 1,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 18,273 m/z 468,0 [M+H]⁺.

Пример 23: N-(2,6-дифторбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,83 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,77 (т, J=5,4 Гц, 1H), 8,15-7,96 (м, 3H), 7,82-7,63 (м, 4H), 7,50-7,34 (м, 2H), 7,31 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,22-7,04 (м, 3H), 4,99 (с, 2H), 4,42 (д, J=5,1 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 16,731 m/z 455,9 [M+H]⁺.

Пример 24: N-(2,6-дифторбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,84 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,76 (т, J=5,3 Гц, 1H), 8,11-7,97 (м, 2H), 7,75-7,28 (м, 7H), 7,13 (т, J=7,8 Гц, 2H), 6,97 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,43 (д, J=5,3 Гц, 2H), 1,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 17,513 m/z 470,0 [M+H]⁺.

Пример 25: N-(2,6-диметилбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,83 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,43-8,39 (м, 2H), 8,16-8,06 (м, 2H), 8,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,81-7,63 (м, 4H), 7,48-7,35 (м, 1H), 7,32 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,21-6,97 (м, 4H), 4,99 (с, 2H), 4,37 (д, J=4,8 Гц, 2H), 2,35 (с, 6H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 18,188 m/z 448,1 [M+H]⁺.

Пример 26: N-(2,6-диметилбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,83 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,40 (т, J=4,9 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,02 (дд, J=8,9, 1,3 Гц, 1H), 7,77-7,27 (м, 6H), 7,18-6,92 (м, 4H), 4,98 (с, 2H), 4,37 (д, J=4,8 Гц, 2H), 2,35 (с, 6H), 1,82 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 18,911 m/z 462,1 [M+H]⁺.

Пример 27: N-(2-этилбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,84 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,69 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,77-7,13 (м, 10H), 6,98 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,39 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,66 (к, J=7,5 Гц, 2H), 1,17 (т, J=7,5 Гц, 3H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 18,940 m/z 462,1 [M+H]⁺.

Пример 28: N-(2,6-дихлорбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ=8,84 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,61 (м, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,75-7,28 (м, 9H), 6,98 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,61 (д, J=4,6 Гц, 2H), 1,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 18,877 m/z 502,1 [M+H]⁺.

Пример 29: гидроклорид 4-((2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидо)метил)бензойной кислоты.

Суспензию трет-бутил-4-((2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидо)ме-

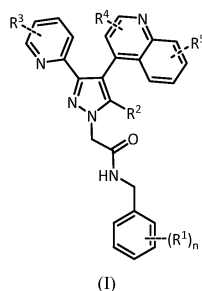
тил)бензоата (0,106 г, 0,204 ммоль) в соляной кислоте (9 мл 4М раствора в диоксане) нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали с помощью С18 хроматографии с применением системы Combiflash (5→100% H₂O/MeCN) с получением белого твердого вещества (0,033 г, 33%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ=9,04 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,95 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,21 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,09 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,92-7,79 (м, 5 H), 7,63-7,57 (м, 2H), 7,45 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,21 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,45 (д, J=5,3 Гц, 2H).

ВЭЖХ-МС: ВУ 13,067 m/z 464,2 [M+H]⁺.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



где: R¹ представляет собой независимо 1 или 2 группы, выбранные из:

- a) атома галогена,
- b) линейного или разветвленного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена,

c) цианогруппы,

d) C₁-C₃ алкокси,

e) -COOH,

R² представляет собой группу, выбранную из:

a) атома водорода,

b) C₁-C₃ алкила,

R³ представляет группу, выбранную из:

a) атома водорода,

b) C₁-C₃ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена,

c) атома галогена,

R⁴ и R⁵ независимо представляют собой группу, выбранную из:

a) атома водорода,

b) C₁-C₃ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена,

c) атомов галогена,

n имеет значение 0, 1 или 2

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение или соль по п.1, где R², R⁴ и R⁵ представляют собой атомы водорода.

3. Соединение или соль по любому из пп.1-2, где n равно 0 или n равно 1 или 2, а каждый R¹ независимо представляет собой атом галогена.

4. Соединение или соль по п.3, где n равно 1 или 2, а каждый R¹ представляет собой атом галогена.

5. Соединение или соль по п.4, где n равно 1 или 2, а каждый R¹ выбран из группы, состоящей из атомов фтора и хлора.

6. Соединение или соль по любому из пп.1-2, где R³ представляет собой группу, выбранную из атома водорода, этильной группы и метильной группы.

7. Соединение или соль по п.6, где R³ представляет собой метильную группу.

8. Соединение или соль по п.1, где R², R⁴ и R⁵ независимо представляют собой атомы водорода, n равно 0 или n равно 1 или 2, а каждый R¹ независимо представляет собой атом галогена, и R³ представляет собой группу, выбранную из атома водорода, этильной группы и метильной группы.

9. Соединение или соль по п.8, где n равно 1 или 2, каждый R¹ выбран из группы, состоящей из атомов фтора и хлора, и R³ представляет метильную группу.

10. Соединение или соль по п.1, которое является:

N-бензил-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом;

N-(4-фторбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом;

N-(4-хлорбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом;

N-(4-бромбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом;

N-(4-цианобензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом;

N-(4-метоксибензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом;
 N-(4-метилбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом;
 N-(4-(трет-бутил)бензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом;
 N-бензил-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом;
 N-(3-метилбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом;
 N-(3-фторбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом;
 N-(3-хлорбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом;
 N-(3-цианобензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом;
 N-(2-метилбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом;
 N-(2-метилбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом;
 N-(2-фторбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом;
 N-(2-фторбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом;
 N-бензил-2-(3-(6-этилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом;
 2-(3-(6-этилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-N-(2-метилбензил)ацетамидом;
 N-(4-метил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом;
 N-(2-хлорбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом;
 N-(2-хлорбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом;
 N-(2,6-дифторбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом;
 N-(2,6-дифторбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом;
 N-(2,6-диметилбензил)-2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом;
 N-(2,6-диметилбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом;
 N-(2-этилбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом;
 N-(2,6-дихлорбензил)-2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидом или
 4-((2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидо)метил)бензойной кислотой или
 фармацевтически приемлемой солью любого из указанного.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или соль, определенные в любом из пп.1-10, и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

12. Применение соединения или соли, определенных в любом из пп.1-10, для лечения и/или предотвращения заболевания или патологического состояния, которое можно облегчить путем ингибирования рецептора I трансформирующего фактора роста-β (TGFβRI/ALK5).

13. Применение соединения или соли, определенных в любом из пп.1-10, для производства лекарственного средства для лечения и/или предотвращения заболевания или патологического состояния, которое можно облегчить путем ингибирования рецептора I трансформирующего фактора роста-β (TGFβRI/ALK5).

14. Способ лечения и/или предотвращения заболевания или патологического состояния, которое можно облегчить путем ингибирования рецептора I трансформирующего фактора роста-β (TGFβRI/ALK5), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения или соли по любому из пп.1-10.

15. Применение по любому из п.12 или 13, в котором заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из заболеваний желудочно-кишечного тракта, фиброза печени, рака, фиброзных заболеваний кожи и фиброзных заболеваний глаз.

16. Применение по п.15 в котором заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из болезни Крона и язвенного колита, рака желудка, рака пищевода, колоректального рака, склеродермии, нефрогенной фиброзирующей дерматопатии, смешанного заболевания соединительной ткани, склеромикседемы, склередемы и эозинофильного фасциита, синдрома сухого глаза, возрастной макулярной дегенерации, образования рубцов в роговице и конъюнктиве, фиброза после катаракты, пролиферативной витреоретинопатии и пролиферативной диабетической ретинопатии.

17. Способ по п.14, в котором заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из заболеваний желудочно-кишечного тракта, фиброза печени, рака, фиброзных заболеваний кожи и фиброзных заболеваний глаз.

18. Способ по п.17, в котором заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из болезни Крона и язвенного колита, рака желудка, рака пищевода, колоректального рака, склеродермии, нефрогенной фиброзирующей дерматопатии, смешанного заболевания соединительной ткани, склеромикседемы, склередемы и эозинофильного фасциита, синдрома сухого глаза, возрастной макулярной дегенерации, образования рубцов в роговице и конъюнктиве, фиброза после катаракты, пролиферативной витреоретинопатии и пролиферативной диабетической ретинопатии.

