

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391500** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.07.11

(22) Дата подачи заявки
2021.11.16

(51) Int. Cl. *C07D 417/12* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛО[2,3-*b*]ПИРИДИНА И ПИРАЗОЛ[3,4-*b*]ПИРИДИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНКИНАЗ**

(31) 63/115,027

(32) 2020.11.17

(33) US

(86) PCT/CN2021/130897

(87) WO 2022/105746 2022.05.27

(71) Заявитель:
ФОЧОН БАЙОСАЙЕНСИЗ, ЛТД.
(CN)

(72) Изобретатель:

**Тань Хаохань, Лю Цихун, Ван
Юньлин, Цзян Лихуа (CN), Линь Шу
(US), Чжао Синдун (CN), Ван Вэйбо
(US)**

(74) Представитель:

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

(57) Предложены конкретные ингибиторы ВТК, содержащие их фармацевтические композиции и способы их применения.

A1

202391500

202391500

A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛО[2, 3-в] ПИРИДИНА И ПИРАЗОЛ [3,4-в] ПИРИДИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНКИНАЗ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[1] Предложены конкретные соединения или их фармацевтически приемлемые соли, которые способны ингибировать киназную активность тирозинкиназы Брутона (ВТК) и могут быть полезны для лечения гиперпролиферативных заболеваний, таких как рак и воспаление, или иммунных и аутоиммунных заболеваний.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[2] Гиперпролиферативные заболевания, такие как рак и воспаление, являются привлекательными для научного сообщества, как объекты, требующие эффективной терапии. В связи с этим были предприняты усилия по идентификации и нацеливанию на конкретные механизмы, которые играют роль в прогрессировании пролиферативных заболеваний.

[3] Тирозинкиназа Брутона (ВТК) является членом семейства нерецепторных тирозинкиназ Тес, экспрессируемых в В-клетках и миелоидных клетках, она играет важную роль в сигнальных каскадах В-клеточного рецептора (BCR), который вовлечен в раннее развитие В-клеток, а также активацию зрелых В-клеток, сигналинг и выживание.

[4] Известно, что функциональные мутации в человеческой ВТК приводят к сцепленной с X-хромосомой агаммаглобулинемии (XLA), иммунодефицитному заболеванию, связанному с неспособностью генерировать зрелые В-клетки, что приводит к снижению уровня иммуноглобулина в сыворотке. Кроме того, регуляция ВТК может влиять на BCR-индуцированную продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов В-клетками, что указывает на большой потенциал ВТК в лечении аутоиммунных заболеваний. Доказательства того, что ВТК играет роль в аутоиммунных и воспалительных заболеваниях, также были получены на моделях мышей с дефицитом ВТК. Таким образом, ингибирование активности ВТК может быть полезным для лечения аутоиммунных и/или воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, множественные васкулиты, миастения гравис и астма.

[5] Кроме того, сообщалось, что ВТК играет важную роль в апоптозе. При некоторых злокачественных новообразованиях ВТК сверхэкспрессируется в В-клетках, что связано с повышенной пролиферацией и выживаемостью опухолевых клеток. Ингибирование

ВТК влияет на сигнальные пути В-клеток, предотвращая активацию В-клеток и ингибируя рост злокачественных В-клеток.

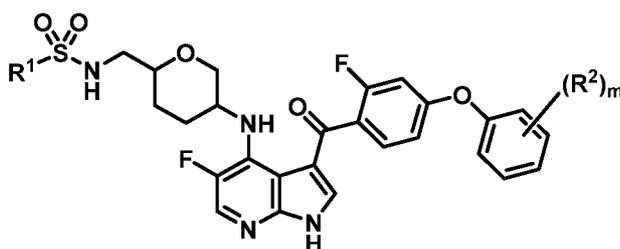
[6] Таким образом, ингибирование активности ВТК может быть полезным для лечения рака, а также для лечения В-клеточной лимфомы, лейкемии и других гематологических злокачественных новообразований. Ряд клинических испытаний показал, что ингибиторы ВТК эффективны против рака. Первый в своем классе ингибитор ВТК, ибрутиниб (PCI-32765), был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения пациентов с мантийно-клеточной лимфомой (MCL), хроническим лимфолейкозом (CLL)/малой лимфоцитарной лимфомой (SLL) и макроглобулинемией Вальденстрема (WM). Ингибитор ВТК можно также использовать для лечения других состояний, таких как иммунологические заболевания и воспаление.

[7] Следовательно, соединение, обладающее ингибирующей активностью в отношении ВТК, включая мутантную ВТК, будет полезно для профилактики или лечения описанных ранее заболеваний. Хотя ингибиторы ВТК известны в данной области техники, например, см. публикации WO 2008039218 и WO 2008121742, многие из них имеют короткий период полураспада или токсичны. Следовательно, существует потребность в новых ингибиторах ВТК, обладающих по меньшей мере одним предпочтительным свойством, выбранным из активности, стабильности, селективности, токсичности и фармакодинамических характеристик, в качестве альтернативы для лечения гиперпролиферативных заболеваний. В связи с этим в данном документе предложен новый класс ингибиторов ВТК.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

[8] В настоящем документе раскрыты конкретные новые соединения, их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции на их основе, а также их применение в качестве лекарственных средств.

[9] В одном из аспектов в настоящем документе раскрыто соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 выбран из C_{1-10} алкила и C_{3-10} циклоалкила, где каждый из алкила и циклоалкила является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X ;

каждый R^2 независимо выбран из галогена и метила;

каждый R^X независимо выбран из C_{1-10} -алкила, C_{2-10} -алкенила, C_{2-10} -алкинила, C_{3-10} -циклоалкила, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил- C_{1-4} -алкила, арила, арил- C_{1-4} -алкила, гетероарила, гетероарил- C_{1-4} -алкила, галогена, CN, $-NO_2$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)_tR^a$, $-S(O)_2OR^a$, $-OS(O)_2R^b$, $-S(O)_tNR^aR^b$, $-P(O)R^aR^b$, $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-(CR^cR^d)_tNR^aR^b$, $-(CR^cR^d)_tOR^b$, $-(CR^cR^d)_tSR^b$, $-(CR^cR^d)_tS(O)_tR^b$, $-(CR^cR^d)_tP(O)R^aR^b$, $-(CR^cR^d)_tP(O)(OR^a)(OR^b)$, $-(CR^cR^d)_tCO_2R^b$, $-(CR^cR^d)_tC(O)NR^aR^b$, $-(CR^cR^d)_tNR^aC(O)R^b$, $-(CR^cR^d)_tNR^aCO_2R^b$, $-(CR^cR^d)_tOC(O)NR^aR^b$, $-(CR^cR^d)_tNR^aC(O)NR^aR^b$, $-(CR^cR^d)_tNR^aSO_2NR^aR^b$, $-NR^a(CR^cR^d)_tNR^aR^b$, $-O(CR^cR^d)_tNR^aR^b$, $-S(CR^cR^d)_tNR^aR^b$, $-S(O)_t(CR^cR^d)_tNR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)(CR^cR^d)_tOR^b$, $-C(O)(CR^cR^d)_tNR^aR^b$, $-C(O)(CR^cR^d)_tSR^b$, $-C(O)(CR^cR^d)_tS(O)_tR^b$, $-CO_2R^b$, $-CO_2(CR^cR^d)_tC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_tR^b$, $-CR^a(=N-OR^b)$, $-C(=NR^e)R^a$, $-C(=NR^e)NR^aR^b$, $-NR^aC(=NR^e)NR^aR^b$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCHF_2$ и $-OCF_3$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из OH, CN, amino, галогена, C_{1-10} -алкила, C_{2-10} -алкенила, C_{2-10} -алкинила, C_{3-10} -циклоалкила, C_{1-10} -алкокси, C_{3-10} -циклоалкокси, C_{1-10} -алкилтио, C_{3-10} -циклоалкилтио, C_{1-10} -алкиламино, C_{3-10} -циклоалкиламино и ди(C_{1-10} -алкил)амино;

каждый R^a и каждый R^b независимо выбраны из водорода, C_{1-10} -алкила, C_{2-10} -алкенила, C_{2-10} -алкинила, C_{3-10} -циклоалкила, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила, C_{1-10} -алкокси, C_{3-10} -циклоалкокси, C_{1-10} -алкилтио, C_{3-10} -циклоалкилтио, C_{1-10} -алкиламино, C_{3-10} -циклоалкиламино, ди(C_{1-10} -алкил)амино, гетероциклила, гетероциклил- C_{1-4} -алкила, арила, арил- C_{1-4} -алкила, гетероарила и гетероарил- C_{1-4} -алкила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, алкокси, циклоалкокси, алкилтио, циклоалкилтио, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклила, арила и гетероарила является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, CN, C_{1-10} -алкила, C_{2-10} -алкенила, C_{2-10} -алкинила, C_{3-10} -циклоалкила, OH, C_{1-10} -алкокси, C_{3-10} -циклоалкокси, C_{1-10} -алкилтио, C_{3-10} -

циклоалкилтио, amino, C₁₋₁₀-алкиламино, C₃₋₁₀-циклоалкиламино и ди(C₁₋₁₀-алкил)амино;

или R^a и R^b вместе с атомом (атомами), к которому они присоединены, образуют 4-12 членное гетероциклическое кольцо, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора и необязательно замещенных 1 или 2 заместителями, независимо выбранных из галогена, CN, C₁₋₁₀-алкила, C₂₋₁₀-алкенила, C₂₋₁₀-алкинила, C₃₋₁₀-циклоалкила, OH, C₁₋₁₀-алкокси, C₃₋₁₀-циклоалкокси, C₁₋₁₀-алкилтио, C₃₋₁₀-циклоалкилтио, amino, C₁₋₁₀-алкиламино, C₃₋₁₀-циклоалкиламино и ди(C₁₋₁₀-алкил)амино;

каждый R^c и каждый R^d независимо выбраны из водорода, галогена, C₁₋₁₀-алкила, C₂₋₁₀-алкенила, C₂₋₁₀-алкинила, C₃₋₁₀-циклоалкила, C₃₋₁₀-циклоалкил-C₁₋₄-алкила, C₁₋₁₀-алкокси, C₃₋₁₀-циклоалкокси, C₁₋₁₀-алкилтио, C₃₋₁₀-циклоалкилтио, C₁₋₁₀-алкиламино, C₃₋₁₀-циклоалкиламино, ди(C₁₋₁₀-алкил)амино, гетероциклила, гетероциклил-C₁₋₄-алкила, арила, арил-C₁₋₄-алкила, гетероарила и гетероарил-C₁₋₄-алкила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, алкокси, циклоалкокси, алкилтио, циклоалкилтио, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклила, арила и гетероарила является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, CN, C₁₋₁₀-алкила, C₂₋₁₀-алкенила, C₂₋₁₀-алкинила, C₃₋₁₀-циклоалкила, OH, C₁₋₁₀-алкокси, C₃₋₁₀-циклоалкокси, C₁₋₁₀-алкилтио, C₃₋₁₀-циклоалкилтио, amino, C₁₋₁₀-алкиламино, C₃₋₁₀-циклоалкиламино и ди(C₁₋₁₀-алкил)амино;

или R^c и R^d вместе с атомом(ами) углерода, к которому они присоединены, образуют 3-12-членное кольцо, содержащее 0, 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенное 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C₁₋₁₀-алкила, C₂₋₁₀-алкенила, C₂₋₁₀-алкинила, C₃₋₁₀-циклоалкила, OH, C₁₋₁₀-алкокси, C₃₋₁₀-циклоалкокси, C₁₋₁₀-алкилтио, C₃₋₁₀-циклоалкилтио, amino, C₁₋₁₀-алкиламино, C₃₋₁₀-циклоалкиламино и ди(C₁₋₁₀-алкил)амино;

каждый R^e независимо выбран из водорода, CN, NO₂, C₁₋₁₀-алкила, C₃₋₁₀-циклоалкила, C₃₋₁₀-циклоалкил-C₁₋₄-алкила, C₁₋₁₀-алкокси, C₃₋₁₀-циклоалкокси, -C(O)C₁₋₄-алкила, -C(O)C₃₋₁₀-циклоалкила, -C(O)OC₁₋₄-алкила, -C(O)OC₃₋₁₀-циклоалкила, -C(O)N(C₁₋₄-алкил)₂, -C(O)N(C₃₋₁₀-циклоалкил)₂, -S(O)₂C₁₋₄-алкила, -S(O)₂C₃₋₁₀-циклоалкила, -S(O)₂N(C₁₋₄-алкил)₂ и -S(O)₂N(C₃₋₁₀-циклоалкил)₂;

m выбран из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

каждый g независимо выбран из 0, 1 и 2;

каждый t независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

[10] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) или по меньшей мере одну его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[11] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способам модулирования ВТК, включающим введение в систему или введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащих их фармацевтических композиций, таким образом модулируя указанную ВТК.

[12] В еще одном аспекте раскрыт способ лечения, облегчения или предотвращения состояния, которое отвечает на ингибирование ВТК, включающий введение в систему или нуждающемуся в таком лечении субъекту эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащих их фармацевтических композиций, необязательно, в комбинации со вторым терапевтическим агентом, таким образом обеспечивая лечение указанного состояния.

[13] В качестве альтернативы, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения состояния, опосредованного ВТК. В конкретных вариантах осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению могут применяться для лечения состояния, опосредованного ВТК, отдельно или в комбинации со вторым терапевтическим средством.

[14] В качестве альтернативы раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для лечения состояния, опосредованного ВТК.

[15] В частности, состояние в контексте настоящего документа включает аутоиммунное заболевание, гетероиммунное заболевание, аллергическое заболевание, воспалительное заболевание или нарушение пролиферации клеток, но не ограничивается ими.

[16] Кроме того, в описании предложены способы лечения состояния, опосредованного ВТК, включающие введение в систему или нуждающемуся в таком лечении субъекту эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащих их фармацевтических композиций, необязательно в комбинации со вторым терапевтическим агентом, таким образом обеспечивая лечение указанного состояния.

[17] В качестве альтернативы, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения состояния, опосредованного ВТК. В конкретных примерах осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению могут применяться для лечения указанного состояния отдельно или в комбинации с химиотерапевтическим средством.

[18] В частности, состояние в контексте настоящего изобретения включает аутоиммунное заболевание, гетероиммунное заболевание, аллергическое заболевание, воспалительное заболевание или нарушение пролиферации клеток, но не ограничивается ими.

[19] В некоторых вариантах осуществления изобретения состояние представляет собой заболевание, связанное с нарушением пролиферации клеток. В одном из вариантов осуществления изобретения заболевание, связанное с нарушением пролиферации клеток, представляет собой заболевание, связанное с нарушением пролиферации В-клеток, которое включает В-клеточные злокачественные новообразования, В-клеточную хроническую лимфоцитарную лимфому, хронический лимфолейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому, рассеянный склероз, малую лимфоцитарную лимфому, мантийно-клеточную лимфому, В-клеточную неходжкинскую лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому активированных В-клеток, множественную миелому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому/лейкемию Беркитта, лимфоматоидный гранулематоз и плазмцитому, но не ограничивается ими.

[20] В некоторых вариантах осуществления изобретения состояние представляет собой аутоиммунное заболевание, которое включает ревматоидный артрит, псориатический артрит, псориаз, остеоартрит, ювенильный артрит, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, миастению гравис, тиреоидит Хашимото, рассеянный склероз, острый диссеминированный энцефаломиелит, болезнь Аддисона, анкилозирующий спондилит, синдром антифосфолипидных антител, апластическую анемию, аутоиммунный гепатит, глютенную болезнь, синдром Гудпасчера, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, склеродермию, первичный билиарный цирроз, синдром Рейтера, псориаз, вегето-сосудистую дистонию, нейромиотонию, интерстициальный цистит, волчанку, системную красную волчанку и волчаночный нефрит, но не ограничивается ими.

[21] В некоторых вариантах осуществления изобретения состояние представляет собой гетероиммунное заболевание, которое включает реакцию «трансплантат против хозяина», трансплантацию, переливание крови, анафилаксию, аллергию, гиперчувствительность I типа, аллергический конъюнктивит, аллергический ринит и атопический дерматит, но не ограничивается ими.

[22] В некоторых вариантах осуществления изобретения состояние представляет собой воспалительное заболевание, которое включает астму, аппендицит, блефарит, бронхолит, бронхит, бурсит, цервицит, холангит, холецистит, колит, конъюнктивит, цистит, дакриoadенит, дерматит, дерматомиозит, энцефалит, эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, эпикондилит, эпидидимит, фасцит, фиброзит, гастрит, гастроэнтерит, гепатит, гнойный гидраденит, ларингит, мастит, менингит, миелит, миокардит, миозит, нефрит, оофорит, орхит, остит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитонит, фарингит, плеврит, флебит, пневмонит, пневмонию, проктит, простатит, пиелонефрит, ринит, сальпингит, синусит, стоматит, синовит, эндонит, тонзиллит, увеит, вагинит, васкулит и вульвит, но не ограничивается ими.

[23] В приведенных выше способах применения соединений по настоящему изобретению соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в систему, содержащую клетки или ткани, или субъекту, в том числе субъекту-млекопитающему, такому как человек или животное.

Определенная терминология

[24] Если не указано иное, все используемые здесь технические и научные термины имеют такое же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится заявленное изобретение. Если не указано иное, все патенты, заявки на выдачу патента, опубликованные материалы, на которые имеются ссылки в данном описании, полностью включены посредством ссылки. В случае наличия нескольких определений терминов в настоящем документе, преимущественную силу имеют те, которые даны в этом разделе.

[25] Следует понимать, что приведенное выше общее описание и последующее подробное описание служат только для пояснения и не ограничивают какой-либо заявленный объект изобретения. В настоящей заявке использование единственного числа включает множественное число, если специально не указано иное. Следует отметить, что, при использовании в описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа «а»,

«an» и «the» включают отсылки к множественному числу, если из контекста явно не следует иное. Также следует отметить, что использование «или» означает «и/или», если не указано иное. Кроме того, использование термина «включающий», а также других его форм, таких как «включать», «включает» и «включенный», не является ограничивающим. Аналогичным образом, использование термина «содержащий», а также других его форм, таких как «содержать», «содержит» и «содержащийся», не является ограничивающим.

[26] Если не указано иное, используются общепринятые методы масс-спектропии, ЯМР, ВЭЖХ, ИК-спектропии и УФ/В-спектропии (спектропии в ультра-фиолетовой и видимой области спектра), а также методы фармакологии, известные специалистам в данной области. Если не приведены специальные определения, номенклатура, используемая в связи с описанными здесь лабораторными методиками и методами аналитической химии, синтетической органической химии, медицинской и фармацевтической химии, известна в данной области техники. Для химического синтеза, химического анализа, изготовления, составления и доставки лекарственных средств, а также для лечения пациентов могут быть использованы стандартные методики. Методики проведения реакций и очистки могут проводиться, например, с использованием наборов в соответствии с инструкциями производителя, или как это обычно принято в данной области, или как описано в настоящем документе. Вышеупомянутые методики и процедуры могут, как правило, выполняться обычными способами, хорошо известными в данной области техники, и как описано в различных общих и более конкретных источниках, которые цитируются и обсуждаются в настоящем описании. На протяжении описания группы и их заместители могут быть выбраны специалистом в данной области для получения стабильных фрагментов и соединений.

[27] Когда группы заместителей указаны путем приведения обычных химических формул, написанных слева направо, они в равной степени охватывают химически идентичные заместители, которые были бы получены при написании структуры справа налево. В качестве неограничивающего примера, заместитель CH_2O эквивалентен OCH_2 .

[28] Термин «замещенный» означает, что атом водорода замещен заместителем. Следует понимать, что замещение у данного атома ограничено валентностью.

[29] В контексте настоящего документа термин « C_{i-j} » или « $i-j$ членный» означает, что группа содержит $i-j$ атомов углерода или $i-j$ атомов. Например, « C_{1-6} -алкил» означает, что указанный алкил содержит 1-6 атомов углерода. Аналогично, « C_{3-10} -циклоалкил» означает, что указанный циклоалкил содержит 3-10 атомов углерода.

[30] Когда какая-либо переменная (например, R) встречается в структуре соединения больше одного раза, она в каждом случае определяется независимо. Поэтому, например, если группа замещена 0-2 R, группа может быть необязательно замещена не более чем двумя R, и в каждом случае R представляет собой независимый вариант. Кроме того, комбинация заместителей и/или их вариантов разрешена только в том случае, если такая комбинация приведет к получению стабильного соединения.

[31] Выражение «один или более» или «по меньшей мере один» относится к одному, двум, трем, четырем, пяти, шести, семи, восьми, девяти или более.

[32] Если не указано иное, термин «гетеро» означает гетероатом или гетероатомный радикал (т.е., радикал, содержащий гетероатом), т.е. атомы, отличные от атомов углерода и водорода, или радикал, содержащий такие атомы. Предпочтительно гетероатом(ы) независимо выбирают из группы, состоящей из O, N, S, P и т.п. В варианте осуществления изобретения, в котором используются два или более гетероатомов, два или более гетероатома могут быть одинаковыми, или часть или все из двух или более гетероатомов могут быть различными.

[33] Термин «водород» относится к ^1H , ^2H и ^3H .

[34] Термин «алкил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к разветвленным или линейным насыщенным алифатическим углеводородным группам, содержащим определенное число атомов углерода. Если не указано иное, «алкил» относится к C_{1-10} -алкилу. Например, обозначение « C_{1-6} », как в « C_{1-6} -алкиле», определяется как включающее группы, имеющие 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, расположенные в виде линейной или разветвленной структуры. Например, « C_{1-8} -алкил» включает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил, гептил и октил, но не ограничивается ими.

[35] Термин «циклоалкил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к насыщенной моноциклической или полициклической (например, бициклической или трициклической) углеводородной кольцевой системе, обычно с 3-16 атомами в кольце. Все кольцевые атомы в циклоалкиле представляют собой углерод, и циклоалкил не содержит гетероатомов и двойных связей. В полициклическом циклоалкиле два или более колец могут быть конденсированными, мостиковыми или представлять собой спиросоединения. Примеры моноциклических кольцевых систем включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил, но не ограничиваются

ими. Мостиковый циклоалкил представляет собой полициклическую кольцевую систему, содержащую 3-10 атомов углерода, которая содержит один или два алкиленовых мостика, каждый из которых состоит из одного, двух или трех атомов углерода, каждый из которых связывает два несмежных атома углерода кольцевой системы. Циклоалкил может быть конденсирован с арильной или гетероарильной группой. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкил является бензоконденсированным. Репрезентативные примеры таких мостиковых циклоалкильных кольцевых систем включают бицикло [1.1.1]пентан, бицикло[3.1.1]гептан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло [3.2.2]нонан, бицикло[3.3.1]нонан, бицикло[4.2.1]нонан, трицикло[3.3.1.03,7]нонан и трицикло [3.3.1.13,7]декан (адамантан), но не ограничиваются ими. Циклоалкил может быть присоединен к основному молекулярному фрагменту через любой замещаемый атом, содержащийся в кольцевой системе.

[36] Термин «алкенил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к неароматическому углеводородному радикалу, линейному, разветвленному или циклическому, содержащему 2-10 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. В некоторых вариантах осуществления изобретения термин «циклический» означает моноциклический или полициклический. В полициклическом алкениле два или более колец могут быть конденсированными, мостиковыми или представлять собой спирогруппу. В некоторых вариантах осуществления изобретения присутствует одна углерод-углеродная двойная связь, и может присутствовать до четырех неароматических углерод-углеродных двойных связей. Таким образом, «C₂₋₆-алкенил» означает алкенильный радикал, содержащий 2-6 атомов углерода. Алкенильные группы включают этенил, пропенил, бутенил, 2-метилбутенил, циклопентенил и циклогексенил, но не ограничиваются ими. Линейная, разветвленная или циклическая часть алкенильной группы может содержать двойные связи и может быть замещена, если указана замещенная алкенильная группа.

[37] Термин «алкинил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к углеводородному радикалу, линейному, разветвленному или циклическому, содержащему 2-10 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. В некоторых вариантах осуществления изобретения может присутствовать до трех углерод-углеродных тройных связей. Таким образом, «C₂₋₆-алкинил» обозначает алкинильный радикал, содержащий 2-6 атомов углерода. Алкинильные группы включают этинил, пропирил, бутинил и 3-метилбутинил, но не ограничиваются ими. Линейная,

разветвленная или циклическая часть алкинильной группы может содержать тройные связи и может быть замещена, если указана замещенная алкинильная группа.

[38] Термин «галоген» (или «гало») относится к фтору, хлору, бром и йоду.

[39] Термин «алкокси», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к алкилу, определенному выше, который связан одинарной связью с атомом кислорода. Присоединение алкоксирадикала к молекуле осуществляется через атом кислорода. Алкоксильный радикал может быть изображен как -О-алкил. Термин "C₁₋₁₀-алкокси" относится к алкоксирадикалу, содержащему 1-10 атомов углерода, имеющему линейные или разветвленные фрагменты. Алкоксигруппа включает метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, пентилокси, гексилокси и т.д., но не ограничивается ими.

[40] Термин «циклоалкокси», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к циклоалкилу, определенному выше, который связан одинарной связью с атомом кислорода. Присоединение циклоалкоксильного радикала к молекуле осуществляется через атом кислорода. Циклоалкоксильный радикал может быть изображен как -О-циклоалкил. «C₃₋₁₀-циклоалкокси» относится к циклоалкоксильному радикалу, содержащему 3-10 атомов углерода. Циклоалкокси может быть конденсирован с арильной или гетероарильной группой. В некоторых вариантах осуществления изобретения циклоалкокси является бензоконденсированным. Циклоалкокси-группа включает циклопропокси, циклобутокси, циклопентилокси, циклогексилокси и т.п., но не ограничивается ими.

[41] Термин «алкилтио», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к алкильному радикалу, определенному выше, который связан одинарной связью с атомом серы. Точка присоединения радикала алкилтио к молекуле осуществляется через атом серы. Радикал алкилтио может быть изображен как -S-алкил. Термин «C₁₋₁₀-алкилтио» относится к радикалу алкилтио, содержащему 1-10 атомов углерода, линейному или разветвленному. Группа алкилтио включает метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, гексилтио и т.п., но не ограничивается ими.

[42] Термин «циклоалкилтио», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к циклоалкилу, определенному выше, который связан одинарной связью с атомом серы. Точка присоединения радикала циклоалкилтио к молекуле осуществляется через атом серы. Радикал циклоалкилтио может быть изображен как -S-циклоалкил. «C₃₋₁₀-циклоалкилтио» относится к радикалу циклоалкилтио, содержащему 3-10 атомов углерода.

Группа циклоалкилтио может быть конденсирована с арильной или гетероарильной группой. В некоторых вариантах осуществления изобретения группа циклоалкилтио является бензоконденсированной. Группа циклоалкилтио включает циклопропилтио, циклобутилтио, циклогексилтио и т.п. , но не ограничивается ими.

[43] Термин «алкиламино», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к алкилу, определенному выше, который связан одинарной связью с атомом азота. Точка присоединения радикала алкиламино к молекуле осуществляется через атом азота. Радикал алкиламино может быть изображен как -NH(алкил). Термин «C₁₋₁₀-алкиламино» относится к радикалу алкиламино, включающему 1-10 атомов углерода, содержащему линейные или разветвленные фрагменты. Группа алкиламино включает метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, гексиламино и т.п. , но не ограничивается ими.

[44] Термин «циклоалкиламино», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к циклоалкилу, как он определен выше, который связан одинарной связью с атомом азота. Точка присоединения циклоалкиламино радикала к молекуле осуществляется через атом азота. Радикал циклоалкиламино может быть изображен как -NH(циклоалкил). «C₃₋₁₀-циклоалкиламино» относится к радикалу циклоалкиламино, содержащему 3-10 атомов углерода. Группа циклоалкиламино может быть конденсирована с арильной или гетероарильной группой. В некоторых вариантах осуществления изобретения группа циклоалкиламино является бензоконденсированной. Группа циклоалкиламино включает циклопропиламино, циклобутиламино, циклогексиламино и т.п. , но не ограничивается ими.

[45] Термин «ди(алкил)амино», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к двум алкилам, как они определены выше, которые связаны одинарной связью с атомом азота. Точка присоединения радикала ди(алкил)амино к молекуле осуществляется через атом азота. Радикал ди(алкил)амино может быть обозначен как -N(алкил)₂. Термин «ди(C₁₋₁₀-алкил)амино» относится к радикалу ди(C₁₋₁₀-алкил)амино, в котором каждый алкильный радикал независимо содержит 1-10 атомов углерода, содержащих линейные или разветвленные фрагменты.

[46] Термин «арил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к одновалентной, моноциклической, бициклической или трициклической ароматической углеводородной кольцевой системе, содержащей 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14

атомов углерода (группа C₆₋₁₄-арил), в частности, кольцо, содержащее 6 атомов углерода (C₆-арильная группа), например фенильная группа; или кольцо, содержащее 10 атомов углерода (группа «C₁₀-арил»), например, нафтильная группа; или кольцо, содержащее 14 атомов углерода (группа «C₁₄-арил»), например, антранильная группа. Арил может быть конденсирован с циклоалкильной или гетероциклической группой.

[47] Двухвалентные радикалы, образованные из замещенных производных бензола и имеющие свободные валентности у кольцевых атомов, называются замещенными фениленовыми радикалами. Названия двухвалентных радикалов, полученных из одновалентных полициклических углеводородных радикалов, названия которых оканчиваются на «-ил», путем удаления одного атома водорода от атома углерода со свободной валентностью, получают путем удаления «-ил» и добавления «-иден» к названию соответствующего одновалентного радикала, например, нафтильную группу с двумя точками присоединения называют нафтилиденом.

[48] Термин «гетероарил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к одновалентной, моноциклической, бициклической или трициклической ароматической кольцевой системе, содержащей 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 кольцевых атомов («5-14-членная гетероарильная» группа), в частности, 5, или 6, или 9, или 10 атомов, которая содержит по меньшей мере один гетероатом, такие гетероатомы могут быть одинаковыми или различными, причем указанный гетероатом выбран из N, O и S. Гетероарил может быть конденсирован с циклоалкильной или гетероциклической группой. В некоторых вариантах осуществления изобретения «гетероарил» относится к:

5-8-членному моноциклическому ароматическому кольцу, содержащему один или несколько, например, от 1 до 4 или, в некоторых вариантах осуществления изобретения, от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, при этом остальные атомы кольца представляют собой углерод; или

8-12-членной бициклической ароматической кольцевой системе, содержащий один или несколько, например, от 1 до 6, или, в некоторых вариантах осуществления изобретения от 1 до 4, или, в некоторых вариантах осуществления изобретения от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, при этом остальные атомы кольца представляют собой углерод; или

11-14-членной трициклической ароматической кольцевой системе, содержащий один или несколько, например, от 1 до 8, или в некоторых вариантах осуществления изобретения от 1 до

6, или в некоторых вариантах осуществления изобретения от 1 до 4, или в некоторых вариантах осуществления изобретения от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, при этом остальные атомы кольца представляют собой углерод.

[49] Когда общее количество атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, эти гетероатомы не находятся рядом друг с другом. В некоторых вариантах осуществления изобретения общее количество атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения общее количество атомов S и O в ароматическом гетероцикле составляет не более 1.

[50] Примеры гетероарильных групп включают следующие: пирид-2-ил, пирид-3-ил, пирид-4-ил, пиазин-2-ил, пиазин-3-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, пиримидин-6-ил, пиазол-1-ил, пиазол-3-ил, пиазол-4-ил, пиазол-5-ил, имидазол-1-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, имидазол-5-ил, пиридазинил, триазинил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, тиadiaзолил, триазолил, тетразолил, тиенил, фурил, но не ограничиваются ими.

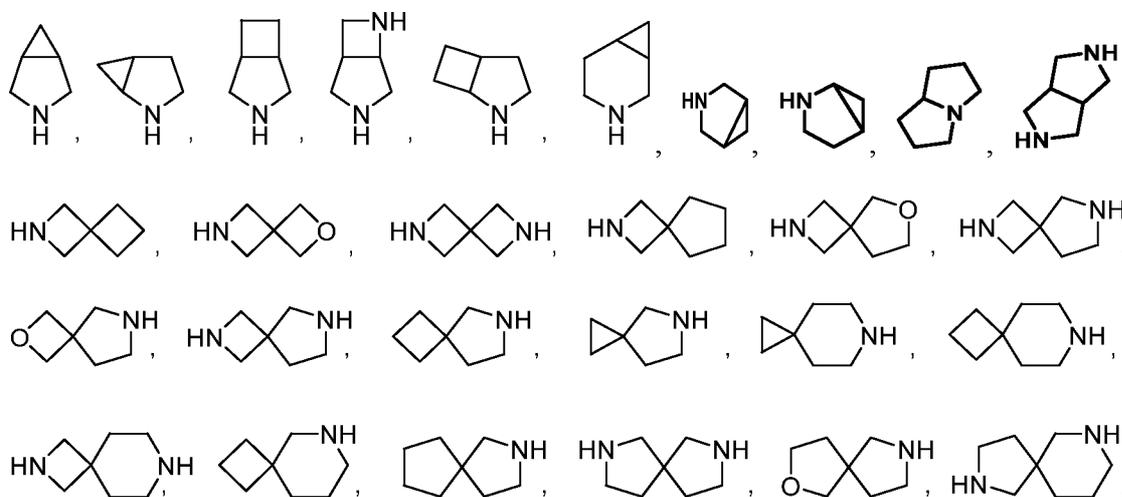
[51] Другие гетероарильные группы включают индолил, бензотиенил, бензофурил, бензоимидазолил, бензотриазолил, хиноксалинил, хинолинил и изохинолинил, но не ограничиваются ими. К «гетероарилам» также относятся N-оксидные производные любого азотсодержащего гетероарила.

[52] Названия двухвалентных радикалов, полученных из одновалентных гетероарильных радикалов, названия которых оканчиваются на «-ил», путем удаления одного атома водорода от атома со свободной валентностью, составляются добавлением «-иден» к названию соответствующего одновалентного радикала, например, пиридинильная группа с двумя точками присоединения называется пиридилиденом.

[53] Термин «гетероцикл», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами (и его производные, такие как «гетероциклический» или «гетероциклил») в широком смысле относится к насыщенной или ненасыщенной моно- или полициклической (например, бициклической или трициклической) алифатической кольцевой системе, обычно с 3-16 атомами в кольце, где по меньшей мере один (например, 2, 3 или 4) атом в кольце представляет собой гетероатом, независимо выбранный из O, S, N и P (предпочтительно O, S, N). В полициклическом гетероцикле два или более колец могут быть конденсированными, мостиковыми или представлять собой спиросоединения. Гетероцикл может быть

конденсирован с арильной или гетероарильной группой. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероцикл является бензоконденсированным. К гетероциклам также относятся кольцевые системы, замещенные одной или несколькими оксо- или иминогруппами. В некоторых вариантах осуществления изобретения атомы С, N, S и Р в кольце гетероцикла необязательно замещены оксогруппой. В некоторых вариантах осуществления изобретения атомы С, S и Р в кольце гетероцикла необязательно замещены иминогруппой, при этом иминогруппа может быть незамещенной или замещенной. Точкой присоединения может быть атом углерода или гетероатом в гетероциклическом кольце при условии, что присоединение приводит к созданию стабильной структуры. Когда гетероциклическое кольцо содержит заместители, понятно, что заместители могут быть присоединены к любому атому в кольце, будь то гетероатом или атом углерода, при условии, что в результате образуется стабильная химическая структура.

[54] Подходящие гетероциклы включают, например, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, имидазолидин-1-ил, имидазолидин-2-ил, имидазолидин-3-ил, имидазолидин-4-ил, имидазолидин-5-ил, пиазолидин-1-ил, пиазолидин-2-ил, пиазолидин-3-ил, пиазолидин-4-ил, пиазолидин-5-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, пиперазин-3-ил, гексагидропиридазин-1-ил, гексагидропиридазин-3-ил, гексагидропиридазин-4-ил и тетрагидропиридил. Также рассматриваются морфолинильные группы, такие как морфолин-1-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил и морфолин-4-ил. Примеры гетероцикла с одной или несколькими оксогруппами включают пиперидинил-N-оксид, морфолинил-N-оксид, 1-оксотиморфолинил и 1,1-диоксотиморфолинил, но не ограничиваются ими. Бициклические гетероциклы включают, например:



использовании в предложении термина «гетероарил-С₁₋₄-алкил», «С₁₋₄» относится к алкильной части фрагмента и не описывает число атомов в гетероарильной части.

[59] Во избежание неоднозначности, указание, например, на замещение алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и/или гетероарила относится к замещению каждой из этих групп по отдельности, а также к замещениям комбинаций этих групп. То есть, если R представляет собой арил-С₁₋₄-алкил и может быть незамещенным или замещенным по меньшей мере одним заместителем, таким как один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из R^X, следует понимать, что как арильная часть может быть незамещенной или замещенной, по меньшей мере одним заместителем, таким как один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из R^X, так и алкильная часть может также быть незамещенной или замещенной, по меньшей мере одним заместителем, таким как один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из R^X.

[60] Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот, включая неорганические или органические основания и неорганические или органические кислоты. Соли, полученные из неорганических оснований, могут быть выбраны, например, из солей алюминия, аммония, кальция, меди, трехвалентного железа, двухвалентного железа, лития, магния, трехвалентного марганца, двухвалентного марганца, калия, натрия и цинка. Кроме того, например, фармацевтически приемлемые соли, полученные из неорганических оснований, могут быть выбраны из солей аммония, кальция, магния, калия и натрия. Соли в твердой форме могут существовать в одной или нескольких кристаллических или полиморфных формах, а также могут быть в форме сольватов, таких как гидраты. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, могут быть выбраны, например, из солей первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких аминов, как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин и трипропиламин, трометамин.

[61] Когда раскрытое здесь соединение является основным, соли могут быть получены с использованием по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой нетоксичной кислоты, выбранной из неорганических и органических кислот. Такая кислота может быть выбрана, например, из уксусной, бензолсульфоновой, бензойной, камфорсульфоновой, лимонной, этансульфоновой, фумаровой, глюконовой, глутаминовой, бромистоводородной, соляной, изетионовой, молочной, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, муциновой, азотной, памоевой, пантотеновой, фосфорной, янтарной, серной, винной и п-толуолсульфокислоты. В некоторых вариантах осуществления изобретения такая кислота может быть выбрана, например, из лимонной, бромистоводородной, соляной, малеиновой, фосфорной, серной, фумаровой и винной кислот.

[62] Термины «введение» соединения и/или «вводить» соединение или его фармацевтически приемлемую соль следует понимать как означающие введение соединения или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в лечении индивидууму.

[63] Термин «эффективное количество» означает количество соединения или фармацевтически приемлемой соли, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ ткани, системы, животного или человека, которого добивается исследователь, ветеринар, врач или другой лечащий специалист.

[64] Термин «композиция» в контексте настоящего документа относится к продукту, содержащему указанные ингредиенты в указанных количествах, а также к любому продукту, который прямо или косвенно является результатом комбинации указанных ингредиентов в указанных количествах. Такой термин в отношении фармацевтической композиции предназначен для обозначения продукта, включающего активный(е) ингредиент(ы) и инертный(е) ингредиент(ы), которые составляют носитель, а также любого продукта, который прямо или косвенно получается в результате комбинирования, комплексообразования или агрегации любых двух или более ингредиентов, или в результате диссоциации одного или более ингредиентов, или в результате других реакций или взаимодействий одного или более ингредиентов.

[65] Термин «фармацевтически приемлемый» означает, что он совместим с другими ингредиентами композиции и не является неприемлемо вредным для его реципиента.

[66] В контексте настоящего документа термин «субъект» в отношении лиц, страдающих от заболевания, состояния и т.п., охватывает млекопитающих и животных,

отличных от млекопитающих. Примеры млекопитающих включают любого члена класса млекопитающих: людей, приматов, отличных от человека, таких как шимпанзе и другие человекообразные обезьяны, и другие виды обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и т.п., но не ограничиваются ими. Примеры животных, отличных от млекопитающих включают птиц, рыб и т.п., но не ограничиваются ими. В одном из вариантов осуществления способов и композиций, предложенных в настоящем документе, млекопитающее представляет собой человека.

[67] В контексте настоящего документа термины «лечить», «проводить лечение» или «лечение» и другие грамматические эквиваленты включают смягчение, ослабление или облегчение заболевания или состояния, предотвращение дополнительных симптомов, ослабление или предотвращение метаболических причин, лежащих в основе появления симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, остановку развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, возникновение регрессии заболевания или состояния, улучшение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или прекращение симптомов заболевания или состояния, а также включают профилактику. Термины также включают достижение терапевтического эффекта и/или профилактического эффекта. Под терапевтическим эффектом понимается устранение или облегчение основного заболевания, подлежащего лечению. Кроме того, терапевтический эффект достигается за счет устранения или облегчения одного или нескольких физиологических симптомов, связанных с основным заболеванием, так что у пациента наблюдается улучшение, несмотря на то, что пациент все еще может страдать от основного заболевания. С профилактической целью композиции можно вводить пациенту с риском развития определенного заболевания или пациенту, сообщающему об одном или нескольких физиологических симптомах заболевания, даже если заболевание еще не было диагностировано.

[68] Термин «защитная группа» или «Pg» относится к заместителю, который обычно можно использовать для блокирования или защиты определенной функциональной группы, в то время, когда другие функциональные группы соединения вовлечены в реакцию. Например, «аминозащитная группа» представляет собой заместитель, присоединенный к аминогруппе, который блокирует или защищает функциональную аминогруппу в соединении. Подходящие аминозащитные группы включают ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбонил

(BOC), бензилоксикарбонил (CBZ) и 9-флуоренилметиленоксикарбонил (Fmoc). Аналогично, «гидроксизащитная группа» относится к заместителю гидроксильной группы, который блокирует или защищает функциональную гидроксигруппу. Подходящие защитные группы включают ацетил и силил, но не ограничиваются ими. «Карбоксильная защитная группа» относится к заместителю карбоксигруппы, который блокирует или защищает карбоксигруппу. Обычные защитные группы для карбоксила включают $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, цианозтил, 2-(триметилсилил)этил, 2-(триметилсилил)этоксиметил, 2-(*p*-толуолсульфонил)этил, 2-(*p*-нитрофенилсульфонил)этил, 2-(*p*-толуолсульфонил)этил, 2-(дифенилфосфино)-этил, нитроэтил и т.п. Общее описание защитных групп и их применения см. в TW Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

[69] Термин «защитная группа для NH» в контексте настоящего документа включает трихлорэтоксикарбонил, трибромэтоксикарбонил, бензилоксикарбонил, пара-нитробензилкарбонил, орто-бромбензилоксикарбонил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, трифторацетил, фенилацетил, формил, ацетил, бензоил, трет-амилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, пара-метоксибензилоксикарбонил, 3,4-диметоксибензил-оксикарбонил, 4-(фенилазо)бензилоксикарбонил, 2-фурфурилоксикарбонил, дифенилметоксикарбонил, 1,1-диметилпропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, фталоил, сукцинил, аланил, лейцил, 1-адамантилоксикарбонил, 8-хинолилоксикарбонил, бензил, дифенилметил, трифенилметил, 2-нитрофенилтио, метансульфонил, пара-толуолсульфонил, *N,N*-диметиламинометилен, бензилиден, 2-гидроксибензилиден, 2-гидрокси-5-хлорбензилиден, 2-гидрокси-1-нафтилметилен, 3-гидрокси-4-пиридилметилен, циклогексилиден, 2-этоксикарбонилциклогексилиден, 2-этоксикарбонилциклопентилиден, 2-ацетилциклогексилиден, 3,3-диметил-5-оксициклогексилиден, дифенилфосфорил, дибензилфосфорил, 5-метил-2-оксо-2*H*-1,3-диоксол-4-илметил, триметилсилил, триэтилсилил и трифенилсилил, но не ограничивается ими.

[70] В контексте настоящего документа термин «защитная группа для C(O)OH» включает метил, этил, *n*-пропил, изопропил, 1,1-диметилпропил, *n*-бутил, трет-бутил, фенил, нафтил, бензил, дифенилметил, трифенилметил, пара-нитробензил, пара-метоксибензил, бис(пара-метоксифенил)метил, ацетилметил, бензоилметил, пара-нитробензоилметил, пара-бромбензоилметил, пара-метансульфонилбензоилметил, 2-тетрагидропиранил, 2-тетрагидрофуранил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-(триметилсилил)этил, ацетоксиметил, пропионилоксиметил, пивалоилоксиметил, фталидометил, сукцинимидометил,

циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, метоксиметил, метоксиэтоксиметил, 2-(триметилсилил)этоксиметил, бензилоксиметил, метилтиометил, 2-метилтиоэтил, фенилтиометил, 1,1-диметил-2-пропенил, 3-метил-3-бутенил, аллил, триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, диэтилизопропилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил, дифенилметилсилил и трет-бутилметоксифенилсилил, но не ограничивается ими.

[71] Используемый здесь термин «защитная группа для ОН или SH» включает в том числе: бензилоксикарбонил, 4-нитробензилоксикарбонил, 4-бромбензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 3,4-диметоксибензилоксикарбонил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, *трет*-бутоксикарбонил, 1,1-диметилпропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, изобутилоксикарбонил, дифенилметоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, 2,2,2-трибромэтоксикарбонил, 2-(триметилсилил)этоксикарбонил, 2-(фенилсульфонил)этоксикарбонил, 2-(трифенилфосфино)этоксикарбонил, 2-фурфурилоксикарбонил, 1-адамантилоксикарбонил, винилоксикарбонил, аллилоксикарбонил, 4-этокси-1-нафтилоксикарбонил, 8-хинолилоксикарбонил, ацетил, формил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, трифторацетил, метоксиацетил, феноксиацетил, пивалоил, бензоил, метил, трет-бутил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-триметилсилилэтил, 1,1-диметил-2-пропенил, 3-метил-3-бутенил, аллил, бензил(фенилметил), пара-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, дифенилметил, трифенилметил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, метоксиметил, метилтиометил, бензилоксиметил, 2-метоксиэтоксиметил, 2,2,2-трихлорэтоксиметил, 2-(триметилсилил)этоксиметил, 1-этоксиэтил, метансульфонил, пара-толуолсульфонил, триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, диэтилизопропилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил, дифенилметилсилил и трет-бутилметоксифенилсилил.

[72] У рассматриваемых соединений могут существовать геометрические изомеры. Соединения по настоящему изобретению могут содержать двойные связи углерод-углерод или двойные связи углерод-азот в E- или Z-конфигурации, где термин «E» означает наличие заместителей более высокого порядка на противоположных сторонах двойной связи углерод-углерод или углерод-азот, а термин «Z» означает наличие заместителей более высокого порядка на одной и той же стороне двойной связи углерод-углерод или углерод-азот, в соответствии с правилами старшинства Кана-Ингольда-Прелога. Соединения по данному изобретению могут также существовать в виде смеси изомеров «E» и «Z». Заместители вокруг

циклоалкила или гетероциклоалкила обозначаются, как имеющие цис- или транс-конфигурацию. Кроме того, в изобретении рассматриваются различные изомеры и их смеси, полученные в результате удаления заместителей вокруг адамантановой кольцевой системы. Два заместителя вокруг одного кольца в системе адамантановых колец обозначаются, как имеющие относительную Z- или E-конфигурацию. Например, см. C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble *J. Org. Chem.* 1998, 63, 2758-2760.

[73] Соединения по данному изобретению могут содержать асимметрические атомы углерода в R- или S-конфигурации, где термины «R» и «S» соответствуют их определению в Рекомендациях IUPAC 1974 г. для раздела E, *Фундаментальная стереохимия*, (IUPAC 1974 Recommendations for Section E, *Fundamental Stereochemistry*, *Pure Appl. Chem.* (1976) 45, 13-10.). Соединения, содержащие асимметрические атомы углерода с равным количеством R- и S-конфигураций, являются рацемическими по этим атомам углерода. Атомы с избытком одной конфигурации по сравнению с другой приписываются к конфигурации, присутствующей в большем количестве, предпочтительно избыток составляет примерно 85-90%, более предпочтительно избыток составляет примерно 95-99% и еще более предпочтительно избыток составляет более примерно 99%. Соответственно, настоящее изобретение включает рацемические смеси, относительные и абсолютные стереоизомеры и смеси относительных и абсолютных стереоизомеров.

Обогащенные изотопами или меченые соединения

[74] Соединения по изобретению могут представлять собой меченые или обогащенные изотопами соединения, содержащие один или несколько атомов, имеющих атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа, наиболее часто встречающихся в природе. Изотопы могут быть радиоактивными или нерадиоактивными. Изотопы атомов, такие как водород, углерод, азот, кислород, фосфор, сера, фтор, хлор и йод, включают ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl и ^{125}I , но не ограничиваются ими. Соединения, которые содержат другие изотопы этих и/или других атомов, входят в объем настоящего изобретения.

[75] В другом варианте осуществления изобретения меченные изотопом соединения содержат изотопы дейтерия (^2H), трития (^3H) или ^{14}C . Меченые изотопами соединения по данному изобретению могут быть получены общими способами, хорошо известными специалистам в данной области. Такие меченные изотопами соединения можно легко получить, следуя методикам, описанным в приведенных здесь примерах и схемах, путем

замены немеченого реагента легко доступным реагентом, меченым изотопом. В некоторых случаях соединения могут быть обработаны реагентами, мечеными изотопами, для замены обычного атома его изотопом, например, водород может быть заменен на дейтерий воздействием дейтерированной кислоты, такой как D_2SO_4/D_2O .

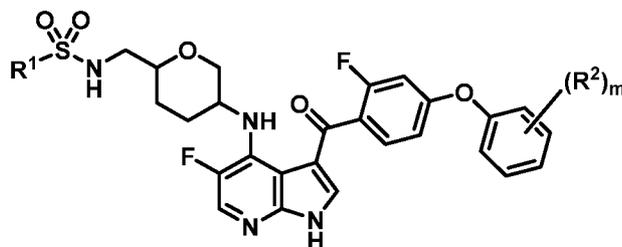
[76] Соединения по изобретению, меченные изотопами, можно использовать в качестве стандартов для определения эффективности ВТК ингибиторов в анализах связывания. Соединения, содержащие изотопы, использовались в фармацевтических исследованиях для изучения метаболизма соединений *in vivo* путем оценки механизма действия и путей метаболизма исходного соединения, не меченого изотопом (Blake et al. *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975)). Такие метаболические исследования важны для разработки безопасных и эффективных терапевтических препаратов потому, что соединение, активное *in vivo*, вводят пациенту, или потому, что метаболиты, полученные из исходного соединения, оказываются токсичными или канцерогенными (Foster et al., *Advances in Drug Research* Vol. 14, pp. 2-36, Academic press, London, 1985; Kato et al, *J. Labelled Compounds. Radiopharmaceuticals*, 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacology*, 77, 79-88 (1999).

[77] Кроме того, лекарственные препараты, содержащие нерадиоактивные изотопы, такие как дейтерированные препараты, называемые «тяжелыми лекарствами», могут быть использованы для лечения заболеваний и состояний, связанных с активностью ВТК. Увеличение количества изотопа, присутствующего в соединении, выше его естественного содержания, называется обогащением. Примеры степени обогащения включают от примерно 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96, до примерно 100 мол.%, но не ограничиваются ими.

[78] Мечение лекарственных препаратов стабильными изотопами может изменить их физико-химические свойства, такие как pK_a и растворимость в липидах. Эти эффекты и изменения могут повлиять на фармакодинамический ответ молекулы лекарственного средства, если изотопное замещение влияет на область, вовлеченную во взаимодействие лиганд-рецептор. Хотя некоторые физические свойства молекулы, меченой стабильным изотопом, отличаются от свойств немеченой молекулы, химические и биологические свойства остаются теми же, за одним важным исключением: из-за увеличенной массы тяжелого изотопа любая связь, включающая тяжелый изотоп и другой атом будет прочнее, чем такая же связь между этим атомом и легким изотопом. Соответственно, введение изотопа в участок, задействованный в метаболизме или ферментативном превращении, будет замедлять

указанные реакции, потенциально изменяя фармакокинетический профиль или эффективность по сравнению с неизотопным соединением.

[79] В варианте осуществления изобретения (1) настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

R^1 выбран из C_{1-10} алкила и C_{3-10} циклоалкила, где каждый из алкила и циклоалкила является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X ;

каждый R^2 независимо выбран из галогена и метила;

каждый R^X независимо выбран из C_{1-10} -алкила, C_{2-10} -алкенила, C_{2-10} -алкинила, C_{3-10} -циклоалкила, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил- C_{1-4} -алкила, арила, арил- C_{1-4} -алкила, гетероарила, гетероарил- C_{1-4} -алкила, галогена, CN, $-NO_2$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)_tR^a$, $-S(O)_2OR^a$, $-OS(O)_2R^b$, $-S(O)_tNR^aR^b$, $-P(O)R^aR^b$, $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-(CR^cR^d)_tNR^aR^b$, $-(CR^cR^d)_tOR^b$, $-(CR^cR^d)_tSR^b$, $-(CR^cR^d)_tS(O)_tR^b$, $-(CR^cR^d)_tP(O)R^aR^b$, $-(CR^cR^d)_tP(O)(OR^a)(OR^b)$, $-(CR^cR^d)_tCO_2R^b$, $-(CR^cR^d)_tC(O)NR^aR^b$, $-(CR^cR^d)_tNR^aC(O)R^b$, $-(CR^cR^d)_tNR^aCO_2R^b$, $-(CR^cR^d)_tOC(O)NR^aR^b$, $-(CR^cR^d)_tNR^aC(O)NR^aR^b$, $-(CR^cR^d)_tNR^aSO_2NR^aR^b$, $-NR^a(CR^cR^d)_tNR^aR^b$, $-O(CR^cR^d)_tNR^aR^b$, $-S(CR^cR^d)_tNR^aR^b$, $-S(O)_t(CR^cR^d)_tNR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)(CR^cR^d)_tOR^b$, $-C(O)(CR^cR^d)_tNR^aR^b$, $-C(O)(CR^cR^d)_tSR^b$, $-C(O)(CR^cR^d)_tS(O)_tR^b$, $-CO_2R^b$, $-CO_2(CR^cR^d)_tC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_tR^b$, $-CR^a(=N-OR^b)$, $-C(=NR^e)R^a$, $-C(=NR^e)NR^aR^b$, $-NR^aC(=NR^e)NR^aR^b$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCHF_2$ и $-OCF_3$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из OH, CN, amino, галогена, C_{1-10} -алкила, C_{2-10} -алкенила, C_{2-10} -алкинила, C_{3-10} -циклоалкила, C_{1-10} -алкокси, C_{3-10} -циклоалкокси, C_{1-10} -алкилтио, C_{3-10} -циклоалкилтио, C_{1-10} -алкиламино, C_{3-10} -циклоалкиламино и ди(C_{1-10} -алкил)амино;

каждый R^a и каждый R^b независимо выбраны из водорода, C₁₋₁₀-алкила, C₂₋₁₀-алкенила, C₂₋₁₀-алкинила, C₃₋₁₀-циклоалкила, C₃₋₁₀-циклоалкил-C₁₋₄-алкила, C₁₋₁₀-алкокси, C₃₋₁₀-циклоалкокси, C₁₋₁₀-алкилтио, C₃₋₁₀-циклоалкилтио, C₁₋₁₀-алкиламино, C₃₋₁₀-циклоалкиламино, ди(C₁₋₁₀-алкил)амино, гетероциклила, гетероциклил-C₁₋₄-алкила, арила, арил-C₁₋₄-алкила, гетероарила и гетероарил-C₁₋₄-алкила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, алкокси, циклоалкокси, алкилтио, циклоалкилтио, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклила, арила и гетероарила является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, CN, C₁₋₁₀-алкила, C₂₋₁₀-алкенила, C₂₋₁₀-алкинила, C₃₋₁₀-циклоалкила, OH, C₁₋₁₀-алкокси, C₃₋₁₀-циклоалкокси, C₁₋₁₀-алкилтио, C₃₋₁₀-циклоалкилтио, амина, C₁₋₁₀-алкиламино, C₃₋₁₀-циклоалкиламино и ди(C₁₋₁₀-алкил)амино;

или R^a и R^b вместе с атомом (атомами), к которому они присоединены, образуют 4-12 членное гетероциклическое кольцо, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора и необязательно замещенных 1 или 2 заместителями, независимо выбранных из галогена, CN, C₁₋₁₀-алкила, C₂₋₁₀-алкенила, C₂₋₁₀-алкинила, C₃₋₁₀-циклоалкила, OH, C₁₋₁₀-алкокси, C₃₋₁₀-циклоалкокси, C₁₋₁₀-алкилтио, C₃₋₁₀-циклоалкилтио, амина, C₁₋₁₀-алкиламино, C₃₋₁₀-циклоалкиламино и ди(C₁₋₁₀-алкил)амино;

каждый R^c и каждый R^d независимо выбраны из водорода, галогена, C₁₋₁₀-алкила, C₂₋₁₀-алкенила, C₂₋₁₀-алкинила, C₃₋₁₀-циклоалкила, C₃₋₁₀-циклоалкил-C₁₋₄-алкила, C₁₋₁₀-алкокси, C₃₋₁₀-циклоалкокси, C₁₋₁₀-алкилтио, C₃₋₁₀-циклоалкилтио, C₁₋₁₀-алкиламино, C₃₋₁₀-циклоалкиламино, ди(C₁₋₁₀-алкил)амино, гетероциклила, гетероциклил-C₁₋₄-алкила, арила, арил-C₁₋₄-алкила, гетероарила и гетероарил-C₁₋₄-алкила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, алкокси, циклоалкокси, алкилтио, циклоалкилтио, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклила, арила и гетероарила является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, CN, C₁₋₁₀-алкила, C₂₋₁₀-алкенила, C₂₋₁₀-алкинила, C₃₋₁₀-циклоалкила, OH, C₁₋₁₀-алкокси, C₃₋₁₀-циклоалкокси, C₁₋₁₀-алкилтио, C₃₋₁₀-циклоалкилтио, амина, C₁₋₁₀-алкиламино, C₃₋₁₀-циклоалкиламино и ди(C₁₋₁₀-алкил)амино;

или R^c и R^d вместе с атомом(ами) углерода, к которому они присоединены, образуют 3-12-членное кольцо, содержащее 0, 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенное 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C₁₋₁₀-алкила, C₂₋₁₀-алкенила, C₂₋₁₀-алкинила, C₃₋₁₀-циклоалкила, OH, C₁₋₁₀-алкокси, C₃₋₁₀-циклоалкокси, C₁₋₁₀-алкилтио, C₃₋₁₀-циклоалкилтио, амина, C₁₋₁₀-алкиламино, C₃₋₁₀-циклоалкиламино и ди(C₁₋₁₀-алкил)амино;

каждый R^e независимо выбран из водорода, CN, NO_2 , C_{1-10} -алкила, C_{3-10} -циклоалкила, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила, C_{1-10} -алкокси, C_{3-10} -циклоалкокси, $-C(O)C_{1-4}$ -алкила, $-C(O)C_{3-10}$ -циклоалкила, $-C(O)OC_{1-4}$ -алкила, $-C(O)OC_{3-10}$ -циклоалкила, $-C(O)N(C_{1-4}$ -алкил) $_2$, $-C(O)N(C_{3-10}$ -циклоалкил) $_2$, $-S(O)_2C_{1-4}$ -алкила, $-S(O)_2C_{3-10}$ -циклоалкила, $-S(O)_2N(C_{1-4}$ -алкил) $_2$ и $-S(O)_2N(C_{3-10}$ -циклоалкил) $_2$;

m выбран из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

каждый g независимо выбран из 0, 1 и 2;

каждый t независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

[80] В другом варианте осуществления изобретения (2) изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления (1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 выбран из $-CD_3$, метила, этила, изопропила и циклопропила, где каждый из метила, этила, изопропила и циклопропила является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X . В другом варианте осуществления изобретения, R^1 выбран из метила, этила, изопропила и циклопропила, где каждый из метила, этила, изопропила и циклопропила является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X .

[81] В другом варианте осуществления изобретения (3) изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления изобретения (2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 выбран из $-CD_3$, метила, этила, изопропила и циклопропила. В другом варианте осуществления изобретения R^1 выбран из метила, этила, изопропила и циклопропила.

[82] В следующем варианте осуществления изобретения (4) изобретение относится к соединению, согласно варианту осуществления изобретения (2), или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R^X независимо выбран из галогена, CN, $-NO_2$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)_rR^a$, $-S(O)_2OR^a$, $-OS(O)_2R^b$, $-S(O)_rNR^aR^b$, $-(CR^cR^d)_tNR^aR^b$, $-(CR^cR^d)_tOR^b$, $-(CR^cR^d)_tSR^b$, $-(CR^cR^d)_tS(O)_rR^b$, $-(CR^cR^d)_tCO_2R^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)(CR^cR^d)_tSR^b$, $-CO_2R^b$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aS(O)_rR^b$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCHF_2$ и $-OCF_3$.

[83] В еще одном варианте осуществления изобретения (5) изобретение относится к соединению, согласно варианту осуществления (4), или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R^X независимо выбран из галогена, CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, CHF_2 , $-CF_3$, $-OCHF_2$ и $-OCF_3$.

[84] В другом варианте осуществления изобретения (6) изобретение относится к соединению, согласно любому из вариантов осуществления (1)-(5), или его фармацевтически приемлемой соли, где m выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

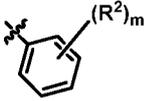
[85] В следующем варианте осуществления изобретения (7) изобретение относится к соединению, согласно варианту осуществления изобретения (6), или его фармацевтически приемлемой соли, где m выбран из 0, 1 и 2.

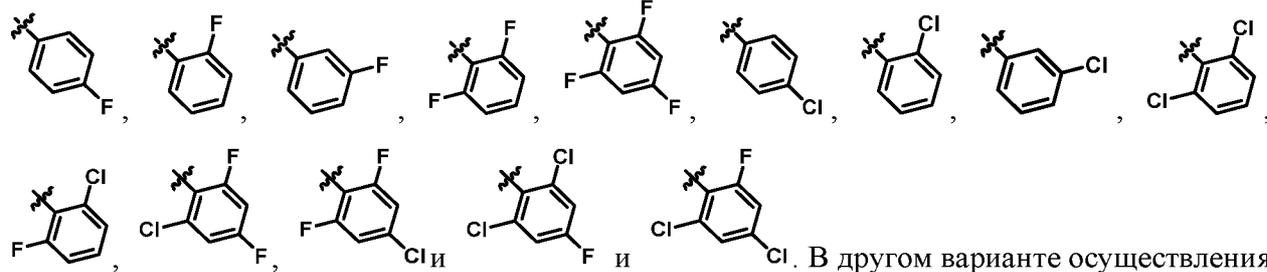
[86] В еще одном варианте осуществления изобретения (8) изобретение относится к соединению, согласно любому из вариантов осуществления (1)-(7), или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R^2 независимо выбран из F, Cl, Br и метила.

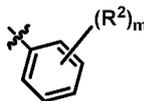
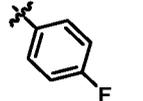
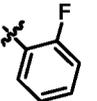
[87] В другом варианте осуществления изобретения (9) изобретение относится к соединению, согласно варианту осуществления (8), или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R^2 независимо выбран из F, Cl и метила.

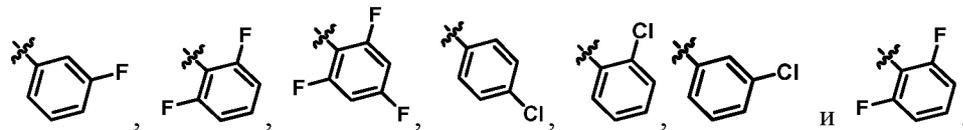
[88] В еще одном варианте осуществления изобретения (10) изобретение относится к соединению, согласно варианту осуществления (9), или его фармацевтически приемлемой соли, где R^2 представляет собой F.

[89] В другом варианте осуществления изобретения (11) изобретение относится к соединению в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения (1)-(9) или его

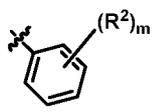
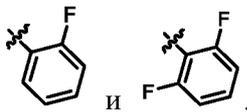
фармацевтически приемлемой соли, где фрагмент  в формуле (I) выбран из фенила,



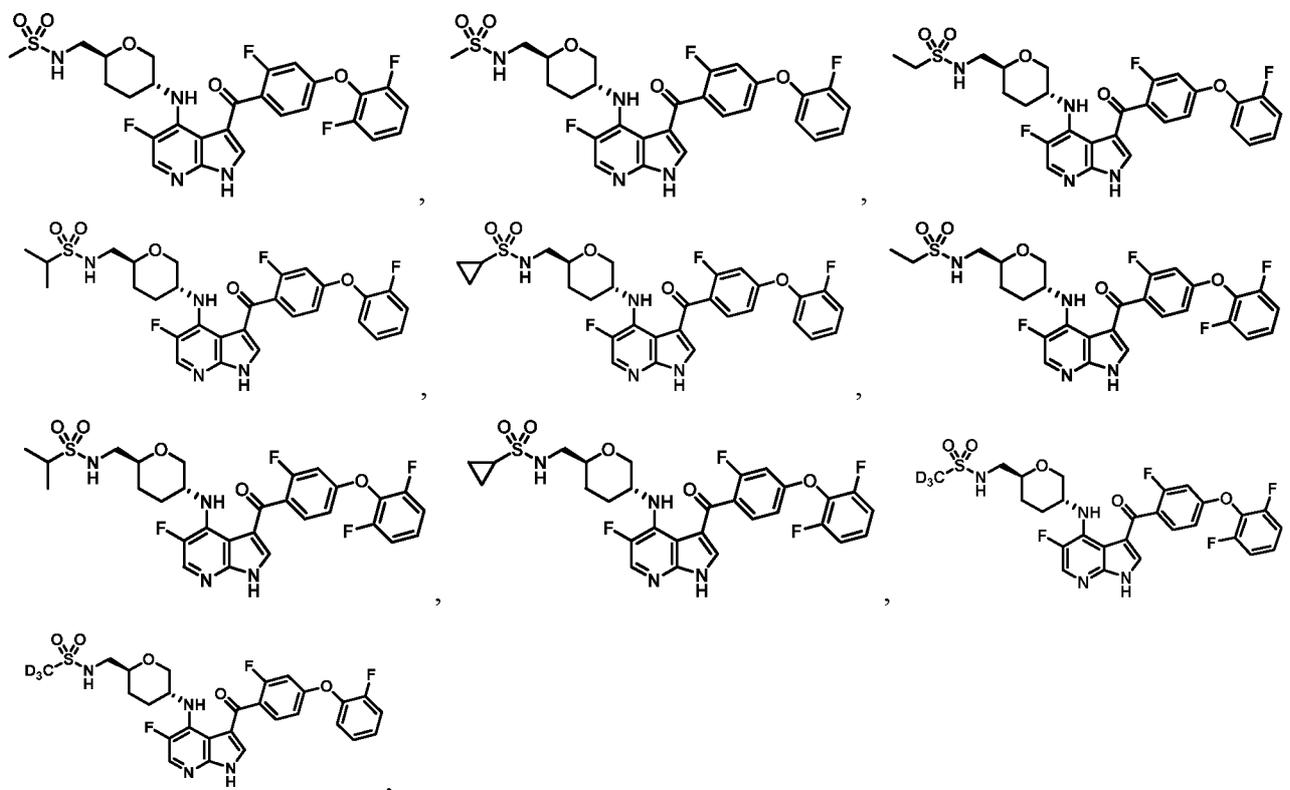
изобретения фрагмент  в формуле (I) выбран из фенила, , ,



[90] В еще одном варианте варианте осуществления изобретения (12) изобретение относится к соединению, согласно варианту осуществления изобретения (11), или его

фармацевтически приемлемой соли, где фрагмент  в формуле (I) выбран из фенила , .

[91] В другом варианте осуществления изобретения (13) изобретение относится к соединению, выбранному из



и их фармацевтически приемлемых солей.

[92] В другом варианте осуществления изобретения (14) изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, согласно любому из вариантов осуществления изобретения (1)-(13), или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[93] В другом варианте осуществления изобретения (15) изобретение относится к способу лечения, облегчения или предотвращения состояния, которое отвечает на ингибирование ВТК, включающему введение нуждающемуся в таком лечении субъекту

эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления изобретения (1)-(13), или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции и, необязательно, в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

[94] В еще одном варианте осуществления изобретения (16) изобретение относится к применению соединения, согласно любому из вариантов осуществления изобретения (1)-(13), или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с нарушением пролиферации клеток.

[95] В другом варианте осуществления изобретения (17) изобретение относится к соединению, согласно варианту осуществления изобретения (16), или его фармацевтически приемлемой соли, где заболевание, связанное с нарушением пролиферации клеток, представляет собой заболевание, связанное с нарушением пролиферации В-клеток.

[96] В другом варианте осуществления изобретения (18) изобретение относится к соединению, согласно варианту осуществления изобретения (17), или его фармацевтически приемлемой соли, где заболевание, связанное с нарушением пролиферации В-клеток, включает В-клеточные злокачественные новообразования, В-клеточную хроническую лимфоцитарную лимфому, хронический лимфолейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому, рассеянный склероз, малую лимфоцитарную лимфому, мантийно-клеточную лимфому, В-клеточную неходжкинскую лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому активированных В-клеток, множественную миелому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому/лейкемию Беркитта, лимфоматоидный гранулематоз и плазмоцитому, но не ограничивается ими.

[97] В еще одном из аспектов изобретение относится к набору, содержащему раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль; и инструкции, которые содержат одну или несколько форм информации, выбранных из группы, состоящей из указания болезненного состояния, при котором должна быть введена композиция, информации о хранении композиции, информации о дозировке и инструкции относительно того, как вводить композицию. В одном конкретном варианте осуществления изобретения набор содержит соединение в форме для многократного введения.

[98] В еще одном аспекте изобретение относится к изделию, содержащему соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль; и упаковочные материалы. В одном варианте упаковочный материал включает контейнер для размещения соединения. В одном конкретном варианте контейнер содержит этикетку с указанием одного или нескольких членов группы, состоящей из болезненного состояния, при котором должно быть введено соединение, информации о хранении, информации о дозировке и/или инструкций относительно того, как вводить соединение. В другом варианте изделие содержит соединение в форме для многократного введения.

[99] В еще одном аспекте изобретение относится к способу терапии, включающему введение соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

[100] В другом аспекте изобретение относится к способу ингибирования ВТК киназы, включающему приведение ВТК в контакт с соединением, раскрытым в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью.

[101] В еще одном из его аспектов изобретение относится к способу ингибирования ВТК, включающему введение в организм субъекта соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, для ингибирования ВТК *in vivo*.

[102] В еще одном аспекте изобретение относится к способу ингибирования ВТК, включающему введение субъекту первого соединения, которое *in vivo* превращается во второе соединение, при этом второе соединение ингибирует ВТК *in vivo*, причем второе соединение представляет собой соединение согласно любому из приведенных выше вариантов осуществления изобретения и их вариантов.

[103] В другом аспекте предложен способ лечения болезненного состояния, при котором ВТК обладает активностью, способствующей развитию патологии и/или симптоматики болезненного состояния, причем способ включает введение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли так, чтобы оно присутствовало у субъекта в терапевтически эффективном количестве для лечения болезненного состояния.

[104] В еще одном аспекте предложен способ лечения болезненного состояния, при котором ВТК обладает активностью, способствующей развитию патологии и/или симптоматики болезненного состояния, причем способ включает введение субъекту первого

соединения, которое *in vivo* превращается во второе соединение, где второе соединение ингибирует ВТК *in vivo*. Следует отметить, что соединения по настоящему изобретению могут быть первыми или вторыми соединениями.

[105] В одном из вариантов каждого из вышеуказанных способов болезненное состояние выбирают из группы, состоящей из злокачественных гиперпролиферативных заболеваний (например, рака головного мозга, легких, плоскоклеточного рака, рака мочевого пузыря, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака головы, рака шеи, почечного рака, рака почек, рака яичников, рака предстательной железы, колоректального рака, эпидермоидного рака, рака пищевода, рака яичек, гинекологического рака или рака щитовидной железы); незлокачественных гиперпролиферативных заболеваний (например, доброкачественной гиперплазии кожи (например, псориаза), рестеноза и доброкачественной гипертрофии предстательной железы (ВРН)); панкреатита; болезни почек; боли; предотвращения имплантации бластоцитов; лечения заболеваний, связанных с васкулогенезом или ангиогенезом (например, опухолевым ангиогенезом, острыми и хроническими воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, атеросклероз, воспалительные заболевания кишечника, кожные заболевания, такие как псориаз, экзема и склеродермия, диабет, диабетическая ретинопатия, ретинопатия недоношенных, возрастная дегенерация желтого пятна, гемангиома, глиома, меланома, саркома Капоши, рак яичников, рак молочной железы, рак легких, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак толстой кишки и плоскоклеточный рак); астмы; хемотаксиса нейтрофилов (например, реперфузионного повреждения при инфаркте миокарда, инсульте и воспалительном артрите); септического шока; заболеваний, опосредованных Т-клетками, при которых может иметь значение подавление иммунного ответа (например, профилактика отторжения трансплантата органа, реакция «трансплантат против хозяина», красная волчанка, рассеянный склероз и ревматоидный артрит); атеросклероза; ингибирования ответов кератиноцитов на коктейли факторов роста; хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и других заболеваний.

[106] В другом аспекте предложен способ лечения болезненного состояния, при котором мутация в гене ВТК вносит вклад в патологию и/или симптоматику болезненного состояния, включая, например, меланому, рак легкого, рак толстой кишки и другие виды опухолей.

[107] В еще одном из своих аспектов настоящее изобретение относится к применению соединения согласно любому из вышеприведенных вариантов осуществления

изобретения и их вариантов в качестве лекарственного средства. В еще одном из своих аспектов настоящее изобретение относится к применению соединения согласно любому из вышеприведенных вариантов осуществления изобретения и их вариантов в производстве лекарственного средства для ингибирования ВТК .

[108] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения согласно любому из вышеприведенных вариантов осуществления изобретения и их вариантов в производстве лекарственного средства для лечения болезненного состояния, при котором ВТК обладает активностью, которая вносит вклад в патологию и/или симптоматику болезненного состояния.

Введение и фармацевтические композиции

[109] Как правило, соединения по настоящему изобретению вводят в терапевтически эффективных количествах любым из обычных и приемлемых способов, известных в данной области техники, либо по отдельности, либо в комбинации с одним или несколькими терапевтическими агентами. Терапевтически эффективное количество может широко варьироваться в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, эффективности используемого соединения и других факторов, известных специалистам в данной области. Например, для лечения неопластических заболеваний и нарушений иммунной системы требуемая доза также будет варьироваться в зависимости от способа введения, конкретного состояния, подлежащего лечению, и желаемого эффекта.

[110] Как правило, удовлетворительные результаты достигаются при систематическом введении суточных доз от примерно 0,001 до примерно 100 мг/кг массы тела или, в частности, от примерно 0,03 до 2,5 мг/кг массы тела. Указанная суточная доза для более крупного млекопитающего, например человека, может находиться в диапазоне от примерно 0,5 мг до примерно 2000 мг, или, более конкретно, от примерно 0,5 мг до примерно 1000 мг, для удобства вводимая, например, в дозах, разделенных для приема до четырех раз в день, или в пролонгированной форме. Подходящие стандартные лекарственные формы для перорального введения включают от приблизительно 1 до 50 мг активного ингредиента.

[111] Соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде фармацевтических композиций любым обычным путем; например, энтерально, например, перорально, например, в форме таблеток или капсул; парентерально, например, в форме

инъекционных растворов или суспензий; или местно, например, в форме лосьонов, гелей, мазей или кремов, или в форме назальных средств или суппозиториев.

[112] Фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли вместе с по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, могут быть изготовлены обычным способом путем смешивания, гранулирования, нанесения покрытия, растворения или лиофилизации. Например, фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению вместе с по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, могут быть изготовлены обычным способом путем смешивания с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Стандартные лекарственные формы для перорального введения содержат, например, от примерно 0,1 мг до примерно 500 мг активного вещества.

[113] В одном из вариантов осуществления изобретения фармацевтические композиции представляют собой растворы активного ингредиента, включая суспензии или дисперсии, такие как изотонические водные растворы. В случае лиофилизированных композиций, содержащих активный ингредиент отдельно или вместе с носителем, таким как маннит, дисперсии или суспензии могут быть приготовлены перед применением. Фармацевтические композиции могут быть стерильными и/или содержать адьюванты, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие агенты, стимуляторы растворения, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. Подходящие консерванты включают антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, или микробициды, такие как сорбиновая кислота или бензойная кислота, но не ограничиваются ими. Растворы или суспензии могут дополнительно содержать агенты, повышающие вязкость, включая натрийкарбоксиметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, декстран, поливинилпирролидон, желатины или солюбилизаторы, например Tween 80 (полиоксиэтилен(20) сорбитан моноолеат), но не ограничиваются ими.

[114] Суспензии в масле могут содержать в качестве масляного компонента растительные, синтетические или полусинтетические масла, обычные применяемые для инъекционных целей. Примеры включают в том числе сложные эфиры жидких жирных кислот, которые в качестве кислотного компонента содержат длинноцепочечную жирную кислоту, содержащую 8-22 атома углерода или, в некоторых вариантах осуществления изобретения, 12-22 атома углерода. Подходящие эфиры жидких жирных кислот могут содержать лауриновую

кислоту, тридекановую кислоту, миристиновую кислоту, пентадекановую кислоту, пальмитиновую кислоту, маргариновую кислоту, стеариновую кислоту, арахидоновую кислоту, бегеновую кислоту или соответствующие ненасыщенные кислоты, например олеиновую кислоту, элаидиновую кислоту, эруковую кислоту, брассидиновую кислоту и линолевую кислоту, но не ограничены ими, и, при необходимости, могут содержать антиоксиданты, например витамин Е, β -каротин или 3,5-ди-трет-бутил-гидрокситолуол. Спиртовой компонент этих эфиров жирных кислот может включать шесть атомов углерода и может быть одновалентным или поливалентным, например, одно-, двух- или трехатомным спиртом. Подходящие спиртовые компоненты включают метанол, этанол, пропанол, бутанол или пентанол или их изомеры; гликоль и глицерин, но не ограничиваются ими.

[115] Другие подходящие эфиры жирных кислот включают в том числе этилолеат, изопропилмиристанат, изопропилпальмитат, LABRAFIL® М 2375 (полиоксиэтиленглицерин), LABRAFIL® М 1944 CS (ненасыщенные полигликолизированные глицериды, полученные алкоголизом масла абрикосовых косточек и содержащие глицериды и сложный эфир полиэтиленгликоля), LABRASOL™ (насыщенные полигликолевые глицериды, полученные алкоголизом ТКМ и содержащие глицериды и сложный эфир полиэтиленгликоля; все являются коммерчески доступными в GaKefosse, Франция) и/или MIGLYOL® 812 (триглицерид насыщенных жирных кислот с длиной цепи от C8 до C12, производитель - Hüls AG, Германия) и растительные масла, такие как хлопковое масло, миндальное масло, оливковое масло, касторовое масло, кунжутное масло, соевое масло или арахисовое масло.

[116] Фармацевтические композиции для перорального введения могут быть получены, например, путем смешения активного ингредиента с одним или несколькими твердыми носителями и, при необходимости, грануляцией полученной смеси и переработкой смеси или гранул посредством включения дополнительных эксципиентов с получением таблеток или ядер таблеток.

[117] Подходящие носители включают наполнители, такие как сахара, например лактоза, сахароза, маннит или сорбит, составы на основе целлюлозы и/или фосфатов кальция, например трикальцийфосфата или гидрофосфата кальция, а также связующие, такие как крахмалы, например, кукурузный, пшеничный, рисовый или картофельный крахмал, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу и/или поливинилпирролидон, и/или, при необходимости, разрыхлители, такие как вышеупомянутые крахмалы, карбоксиметилкрахмал, сшитый поливинилпирролидон, альгиновая кислота или ее

соли, такие как альгинат натрия, но не ограничиваются ими. Дополнительные эксципиенты включают в том числе кондиционеры текучести и лубриканты, например, кремниевую кислоту, тальк, стеариновую кислоту или их соли, такие как стеарат магния или кальция, и/или полиэтиленгликоль, или его производные.

[118] На ядра таблеток могут быть нанесены подходящие, необязательно энтеросолюбильные, покрытия за счет использования, среди прочего, концентрированных растворов сахаров, которые могут содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, или пленкообразующих растворов в подходящих органических растворителях или смесях растворителей, или, в случае приготовления энтеросолюбильных покрытий, растворы подходящих производных целлюлозы, таких как фталат ацетилцеллюлозы или фталат гидроксипропилметилцеллюлозы. К таблеткам или покрытиям таблеток могут быть добавлены красители или пигменты, например, в идентификационных целях или для указания на различные дозы активного ингредиента.

[119] Фармацевтические композиции для перорального введения могут также включать твердые капсулы, содержащие желатин, или мягкие капсулы, содержащие желатин и пластификатор, такой как глицерин или сорбит. Твердые капсулы могут содержать активный ингредиент в форме гранул, например, в смеси с наполнителями, такими как кукурузный крахмал, связующие и/или глиданты, такие как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторы. В мягких капсулах активный ингредиент может быть растворен или суспендирован в подходящих жидких эксципиентах, таких как жирные масла, парафиновое масло или жидкие полиэтиленгликоли, или сложные эфиры жирных кислот и этилен- или пропиленгликоля, к которым также могут быть добавлены стабилизаторы и детергенты, например, типа сложного эфира полиоксиэтилен сорбитана и жирной кислоты.

[120] Фармацевтические композиции, подходящие для ректального введения, представляют собой, например, суппозитории, содержащие комбинацию активного ингредиента и основу суппозитория. Подходящими основами для суппозитория являются, например, природные или синтетические триглицериды, предельные углеводороды, полиэтиленгликоли или высшие предельные спирты.

[121] Фармацевтические композиции, пригодные для парентерального введения, могут содержать водные растворы активного ингредиента в водорастворимой форме, например, в виде водорастворимой соли, или водные суспензии для инъекций, которые содержат загустители, например натрийкарбоксиметилцеллюлозу, сорбит и/или декстран и,

при необходимости, стабилизаторы. Активный ингредиент, необязательно в комбинации с эксципиентами, также может присутствовать в форме лиофилизата, который может быть переведен в раствор путем добавления подходящих растворителей перед парентеральным введением. Растворы, предназначенные, например, для парентерального введения, также можно использовать и в качестве инфузионных растворов. Производство инъекционных препаратов обычно осуществляется в стерильных условиях, как и розлив, например, в ампулы или флаконы, и их укупорка.

[122] В раскрытии также предложена фармацевтическая комбинация, например, набор, содержащий а) первый агент, который представляет собой раскрытое в настоящем документе соединение, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, и б) по меньшей мере один соагент. Набор может содержать инструкции по применению.

Комбинированная терапия

[123] Соединения или их фармацевтически приемлемые соли по изобретению можно вводить в качестве монотерапии или вместе с другим терапевтическим агентом или агентами.

[124] Например, терапевтическая эффективность одного из соединений, описанных в настоящем документе, может быть усилена введением адьюванта (т.е., сам по себе адьювант может обладать только минимальным терапевтическим действием, но при комбинации с другим терапевтическим средством общий терапевтический эффект для индивидуума повышается). Или, только в качестве примера, эффект, получаемый индивидуумом, может быть повышен путем введения одного из соединений, описанных в настоящем документе, вместе с другим терапевтическим средством, которое также обладает терапевтическим эффектом. Только в качестве примера, при лечении подагры, включающем введение одного из соединений, описанных в настоящем документе, повышенный терапевтический эффект может быть также получен за счет введения индивидууму другого терапевтического средства от подагры. Или, только в качестве примера, если одним из побочных эффектов, испытываемых индивидуумом при приеме одного из описанных здесь соединений, является тошнота, тогда может быть уместным введение противорвотного средства в комбинации с соединением. Или дополнительная терапия или методы лечения могут включать физиотерапию, психотерапию, лучевую терапию, наложение компрессов на пораженный участок, отдых, измененную диету и т.п. Независимо от заболевания, расстройства или состояния, которое лечат, общий эффект, который получает индивидуум, может быть аддитивным, полученным от двух видов терапии, или синергетическим.

[125] В тех случаях, когда соединения, описанные в настоящем документе, вводят в комбинации с другими терапевтическими средствами, соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить в той же фармацевтической композиции, что и другие терапевтические средства, или из-за различных физических и химических характеристик их можно вводить другим путем. Например, описанные здесь соединения можно вводить перорально для создания и поддержания хорошего уровня в крови, в то время как другое терапевтическое средство можно вводить внутривенно. Таким образом, описанные здесь соединения можно вводить одновременно, последовательно или отдельно от других терапевтических агентов.

ПРИМЕРЫ

[126] Могут быть разработаны различные способы синтеза соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Репрезентативные способы синтеза соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли представлены в примерах. Однако следует отметить, что соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль также могут быть синтезированы другими способами, которые могут быть разработаны другими лицами.

[127] Довольно очевидно, что некоторые соединения формулы (I) содержат атомы, связанные с другими атомами, что обеспечивает особую стереохимию соединения (например, хиральные центры). Известно, что синтез соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли может приводить к получению смесей различных стереоизомеров (энантиомеров, диастереомеров). Если конкретный стереохимический состав не указан, предполагается, что указанные соединения включают все возможные различные стереоизомеры.

[128] Соединение формулы (I) также может быть получено в виде фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли, например, взаимодействием по меньшей мере одного соединения в форме свободного основания с фармацевтически приемлемой неорганической или органической кислотой. Альтернативно, фармацевтически приемлемая основно-аддитивная соль по меньшей мере одного соединения формулы (I) может быть получена, например, взаимодействием по меньшей мере одного соединения в форме свободной кислоты с фармацевтически приемлемым неорганическим или органическим основанием.

Неорганические и органические кислоты и основания, подходящие для получения фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I), приведены в разделе определений данной заявки. Альтернативно, соединения формулы (I) в форме солей могут быть получены с использованием солей исходных материалов или промежуточных соединений.

[129] Соединения формулы (I) в форме свободной кислоты или свободного основания могут быть получены из соответствующих основно-аддитивной соли или кислотно-аддитивной соли. Например, соединение формулы (I) в форме кислотно-аддитивной соли можно превратить в его соответствующее свободное основание обработкой подходящим основанием (например, раствором гидроксида аммония, гидроксида натрия и т.п.). Соединение формулы (I) в форме основно-аддитивной соли можно превратить в его соответствующую свободную кислоту, например, путем обработки подходящей кислотой (например, соляной кислотой и т.д.).

[130] N-оксиды соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли могут быть получены способами, известными специалистам в данной области. Например, N-оксиды могут быть получены обработкой неокисленной формы соединения формулы (I) окислителем (например, трифторперуксусной кислотой, пермалеиновой кислотой, пербензойной кислотой, перуксусной кислотой, мета-хлорпероксибензойной кислотой и аналогичными) в подходящем инертном органическом растворителе (например, галогенированном углеводороде, таком как дихлорметан) при температуре приблизительно от 0 до 80 °C. Альтернативно, N-оксиды соединений формулы (I) могут быть получены из N-оксида подходящего исходного материала.

[131] Соединения формулы (I) в неокисленной форме могут быть получены из N-оксидов соединений формулы (I) путем, например, обработки восстановителем (например, серой, диоксидом серы, трифенилфосфином, боргидридом лития, боргидридом натрия, трихлоридом или трибромидом фосфора и т.п.) в подходящем инертном органическом растворителе (например, ацетонитриле, этаноле, водном диоксане и т.п.) при температуре от 0 до 80°C.

[132] Защищенные производные соединений формулы (I) могут быть получены способами, известными специалистам в данной области. Подробное описание методик, применимых для создания защитных групп и их удаления, может быть найдено в книге T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3-е издание, John Wiley & Sons, Inc., 1999.

[133] В контексте настоящего документа символы и условные обозначения, используемые в этих способах, схемах и примерах, согласуются с используемыми в современной научной литературе, например, в Журнале Американского химического общества (Journal of the American Chemical Society) или Журнале биологической химии (Journal of Biological Chemistry). Стандартные однобуквенные или трехбуквенные сокращения обычно используются для обозначения аминокислотных остатков, которые, как предполагается, находятся в L-конфигурации, если не указано иное. Если не указано иное, все исходные материалы были получены от коммерческих поставщиков и использовались без дополнительной очистки. Например, следующие сокращения могут быть использованы в примерах и по всему описанию: г (граммы); мг (миллиграммы); л (литры); мл (миллилитры); мкл (микролитры); psi (фунты на квадратный дюйм); М (моль); mM (миллимоль); в/в (внутривенно); Гц (Герц); МГц (мегагерц); моль (моль); ммоль (миллимоль); RT (комнатная температура); мин (минуты); ч (часы); т.пл. (температура плавления); ТСХ (тонкослойная хроматография); Rt (время удерживания); RP (обратная фаза); MeOH (метанол); i-PrOH (изопропанол); TEA (триэтиламин); TFA (трифторуксусная кислота); TFAA (трифторуксусный ангидрид); THF (тетрагидрофуран); DMSO (диметилсульфоксид); EtOAc (этилацетат); DME (1,2-диметоксиэтан); DCM (дихлорметан); DCE (дихлорэтан); DMF (N,N-диметилформамид); DMPU (N,N'-диметилпропиленмочевина); CDI (1,1-карбонилдиимидазол); IBCF (изобутилхлорформиат); HOAc (уксусная кислота); HOSu (N-гидроксисукцинимид); HOBT (1-гидроксибензотриазол); Et₂O (диэтиловый эфир); EDCI (гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида); Boc (трет-бутилоксикарбонил); FMOC (9-флуоренилметоксикарбонил); DCC (дициклогексилкарбодиимид); CBZ (бензилоксикарбонил); Ac (ацетил); атм (атмосфера); TMSE (2-(триметилсилил)этил); TMS (триметилсилил); TIPS (триизопропилсилил); TBS (трет-бутилдиметилсилил); DMAP (4-диметиламинопиридин); Me (метил); OMe (метокси); Et (этил); tBu (трет-бутил); ВЭЖХ (жидкостная хроматография высокого давления); BOP (хлорид бис(2-оксо-3-оксазолидинил) фосфина); TBAF (фторид тетра-н-бутиламмония); m-CPBA (метахлорпербензойная кислота).

[134] Обозначения эфир или Et₂O означают диэтиловый эфир; соляной раствор означает насыщенный водный раствор NaCl. Если не указано иное, все температуры выражены в °C (градусах Цельсия). Все реакции проводили в инертной атмосфере при комнатной температуре, если не указано иное.

[135] ^1H ЯМР записывали на приборе Varian Mercury Plus 400. Химические сдвиги выражены в миллионных долях (м.д.). Константы связывания приведены в герцах (Гц). Сигналы расщепления описывают кажущуюся мультиплетность и обозначаются как s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), m (мультиплет) и br (уширенный).

[136] Масс-спектры (MS) низкого разрешения и данные о чистоте соединений были получены с использованием одинарного квадрупольного масс-спектрометра Shimadzu LC/MS, оснащенного источником ионизации с электрораспылением (ESI), УФ-детектором (220 и 254 нм) и испарительным детектором светорассеяния (ELSD). Тонкослойную хроматографию проводили на 0,25 мм пластинах с силикагелем Superchemgroup (60F-254), визуализировали при помощи ультрафиолета, 5% этанольной фосфорно-молибденовой кислоты, нингидрина или раствора п-анисового альдегида. Колоночную флэш-хроматографию проводили на силикагеле (200-300 меш, отделение Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd.).

Схемы синтеза

[137] Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль могут быть синтезированы в соответствии с различными схемами реакций. Некоторые иллюстративные схемы приведены ниже и в примерах. Другие схемы реакций могут быть легко разработаны специалистами в данной области техники с учетом настоящего раскрытия.

[138] В реакциях, описанных далее, может быть необходимо защитить реакционноспособные функциональные группы, например, гидрокси-, amino-, имино-, тио- или карбоксильные группы, если они необходимы в конечном продукте, чтобы избежать их нежелательного участия в реакциях. Обычные защитные группы могут использоваться в соответствии с общепринятой практикой, например, см. TW Greene и PGM Wuts в "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

[139] Синтетические способы получения соединений по настоящему изобретению проиллюстрированы на приведенных ниже схемах и примерах. Исходные материалы являются коммерчески доступными или могут быть получены в соответствии с методиками, известными в данной области техники, или как показано в настоящем документе.

[140] Промежуточные соединения, показанные на приведенных далее схемах, известны из литературы или могут быть получены различными способами, известными специалистам в данной области.

[141] В качестве иллюстрации один из синтетических подходов к получению соединения формулы I по настоящему изобретению показан на Схеме 1. Защита NH-группы коммерчески доступным азаиндолом II-A и фторирование N-фторбензолсульфонимидом приводит к фторидам формулы II-C. Дифториды формулы II-D могут быть легко получены из II-C, как показано на Схеме 1, с использованием способа направленного ортометаллирования (DoM). Отщепление защитной группы в II-D с последующим бромированием с помощью NBS превращает II-D в бромиды II, которые могут быть далее соединены с промежуточным соединением III с использованием *n*-бутил лития (*n*-BuLi) с получением IV. В результате реакции амина V с арилфторидом IV в присутствии основания, такого как *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA), получается соединение формулы I.

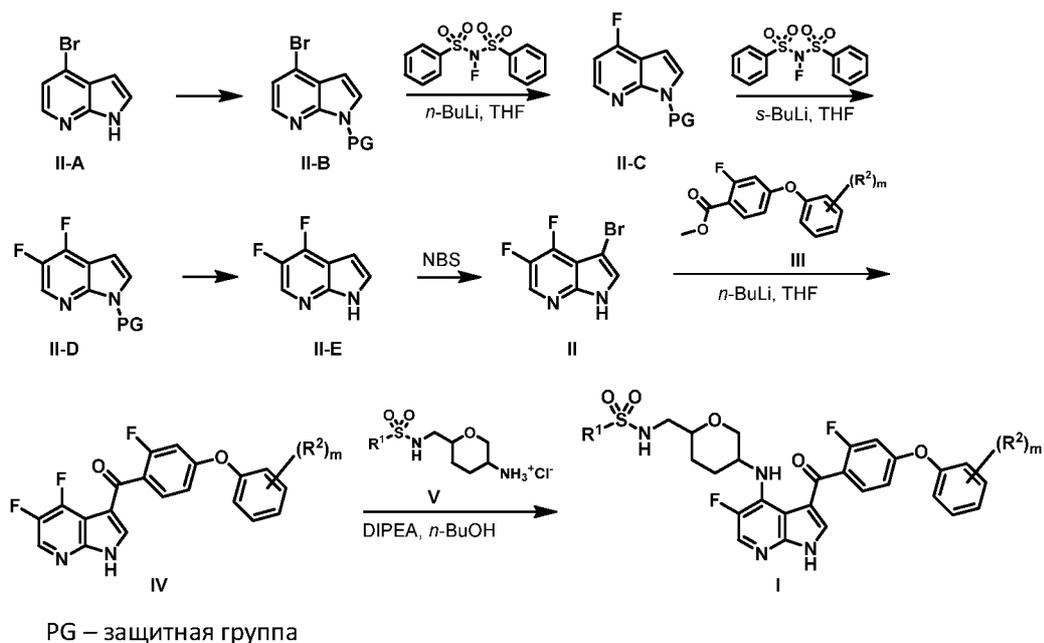


Схема 1

[142] В качестве дополнительной иллюстрации приведен пример получения промежуточного соединения V. Один из путей синтеза V показан на Схеме 2. Начиная с коммерчески доступного V-A, сульфонат V-B может быть получен при помощи метилсульфонирования и защиты аминогруппы. Первичный амин V-D может быть легко получен из сульфоната V-B взаимодействием с такими реагентами, как NaN_3 , с последующим

восстановлением с помощью PPh₃. Сульфонилирование амина V-D и удаление защитной Boc-группы позволяет получить соединения формулы V.

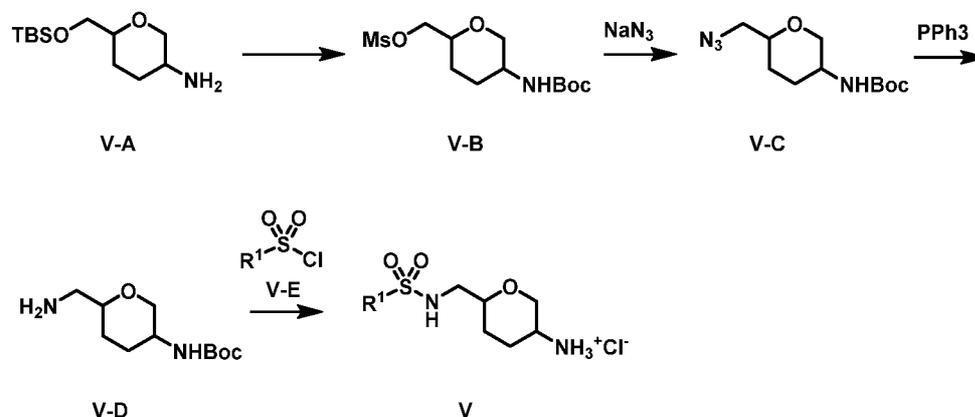
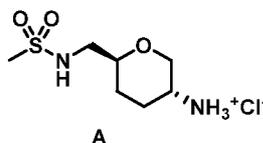


Схема 2

[143] В некоторых случаях порядок проведения приведенных выше схем реакции может варьироваться, чтобы упростить проведение реакции или избежать нежелательных продуктов реакции. Следующие примеры приведены для более полного понимания изобретения. Эти примеры являются только иллюстративными и не должны рассматриваться как каким-либо образом ограничивающие изобретение.

Промежуточное соединение A

[144] (3R,6S)-6-(метилсульфонамидометил)тетрагидро-2H-пиран-3-аминия хлорид (A)



[145] (3R,6S)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-амин (A-1)

[146] (3R,6S)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-амин (A-1) получали в соответствии с методикой, описанной в публикации WO2018/69863.

[147] трет-бутил-((3R,6S)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат (A-2)

[148] К раствору (3R,6S)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-амина (**A-1**) (5,00 г, 20,4 ммоль) в DCM (150 мл) добавляли TEA (3,10 г, 30,6 ммоль) и по каплям добавляли (Вос)₂O (5,10 г, 23,5 ммоль) на бане со льдом и водой. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем смесь промывали 2%-ной лимонной кислотой (2×), H₂O и соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. с получением неочищенного продукта *трет*-бутил-((3R,6S)-6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (**A-2**), который был непосредственно использован для следующей стадии. MS-ESI (m/z): 346 [M+1]⁺.

[149] *трет*-бутил ((3R,6S)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат (**A-3**)

[150] К раствору *трет*-бутил-((3R,6S)-6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (**A-2**) (7,00 г, 20,4 ммоль) в THF (20 мл), добавляли по каплям раствор TBAF (1,0 M в THF) (61,0 мл, 61,2 ммоль) при 0°C, затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. После концентрирования и растворения в EtOAc промывали H₂O, 5%NaOH, 5% лимонной кислотой и соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10-50% EtOAc в гексане с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил((3R,6S)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (**A-3**). MS-ESI (m/z): 232 [M+1]⁺.

[151] ((2S,5R)-5-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метилметансульфонат (**A-4**)

[152] К раствору *трет*-бутил-((3R,6S)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (**A-3**) (15,0 г, 64,9 ммоль) в DCM (150 мл), добавляли TEA (9,90 г, 97,4 ммоль) и по каплям добавляли MsCl (8,93 г, 77,9 ммоль) на бане со льдом и водой. Полученный раствор перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой и промывали 5% лимонной кислотой и соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта ((2S, R)-5-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метилметансульфоната (**A-4**), который непосредственно использовался для следующей стадии. MS-ESI (m/z): 310 [M+1]⁺.

[153] *трет*-бутил((3R,6S)-6-(азидометил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат (**A-5**)

[154] К раствору ((2*S*,5*R*)-5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил) метилметансульфоната (**A-4**) (19,1 г, 61,9 ммоль) в DMSO (150 мл), добавляли NaN₃ (28,2 г, 433 ммоль) и перемешивали при 100 °С в течение 6 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали H₂O и соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта трет-бутил((3*R*,6*S*)-6-(азидометил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (**A-5**), который непосредственно использовали на следующей стадии. MS-ESI (m/z): 257 [M+1]⁺.

[155] *трет*-бутил((3*R*,6*S*)-6-(аминометил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат
(A-6)

[156] К раствору трет-бутил((3*R*,6*S*)-6-(азидометил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (**A-5**) (15,7 г, 61,3 ммоль) в THF (150 мл), добавляли PPh₃ (48,2 г, 184 ммоль) и H₂O (11,0 г, 613 ммоль). Смесь перемешивали при 45 °С в течение 6 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. К остатку добавляли HCl (0,5 М, 150 мл) и экстрагировали EtOAc (2×). В водную фазу добавляли Na₂CO₃ для доведения pH до 8-9 и экстрагировали смесью DCM/MeOH (10:1, 3×), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта трет-бутил((3*R*,6*S*)-6-(аминометил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (**A-6**), который непосредственно использовали на следующей стадии. MS-ESI (m/z): 231 [M+1]⁺.

[157] *трет*-бутил((3*R*,6*S*)-6-(метилсульфонамидометил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат (**A-7**)

[158] К раствору *трет*-бутил((3*R*,6*S*)-6-(аминометил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (**A-6**) (4,50 г, 19,6 ммоль) в DCM (100 мл), добавляли TEA (2,97 г, 29,6 ммоль) и по каплям добавляли MsCl (2,69 г, 23,5 ммоль) на бане со льдом и водой. Полученный раствор перемешивали при 0 °С в течение 0,5 часа. Смесь разбавляли водой и промывали 5% лимонной кислотой и соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50-70% EtOAc в гексанах с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил((3*R*,6*S*)-6-(метилсульфонамидометил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (**A-7**). MS-ESI (m/z): 309 [M+1]⁺.

[159] (3*R*,6*S*)-6-(метилсульфонамидометил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-аминия хлорид
(A)

[160] Смесь *трет*-бутил((3*R*,6*S*)-6-(метилсульфонамидометил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (**A-7**) (4,00 г, 12,9 ммоль) и HCl (4,0 М в диоксане) (25 мл) в DCM (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта (3*R*,6*S*)-6-(метилсульфонамидометил)тетрагидро-2H-пиран-3-аминия хлорида (**A**), который непосредственно использовали на следующей стадии. MS-ESI (m/z): 209 [M+1]⁺.

Промежуточное соединение B

[161] 4,5-дифтор-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин (**B**)



[162] 4-бром-1-(триизопропилсилил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин (**B-1**)

[163] К раствору 4-бром-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридина (20,0 г, 102 ммоль) в THF (400 мл), добавляли NaNH (60% дисперсия в минеральном масле) (4,87 г, 122 ммоль) на бане со льдом и водой и перемешивали при 0-5 °C в течение 0,5 часа. Затем по каплям добавляли TIPSCl (23,1 г, 120 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Смесь гасили H₂O, экстрагировали EtOAc (2×), промывали H₂O и соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали гексаном с получением указанного в заголовке соединения 4-бром-1-(триизопропилсилил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридина (**B-1**). MS-ESI (m/z): 353/355 (1:1) [M+1]⁺.

[164] 4-фтор-1-(триизопропилсилил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин (**B-2**)

[165] К раствору 4-бром-1-(триизопропилсилил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридина (**B-1**) (20,0 г, 56,7 ммоль) в THF (300 мл) при -78 °C по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 45 мл, 113 ммоль). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 0,5 часа. Затем по каплям добавляли раствор NFSI (21,4 г, 68,0 ммоль) в THF (100 мл). Смесь перемешивали при -78 °C в течение 1 часа. Затем смесь гасили насыщенным NH₄Cl (водн.), экстрагировали EtOAc (3×), промывали H₂O и соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая неочищенный продукт 4-фтор-1-(триизопропилсилил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин (**B-2**), который непосредственно использовали на следующей стадии. MS-ESI (m/z): 293 [M+1]⁺.

[166] 4,5-дифтор-1-(триизопропилсилил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин (**B-3**)

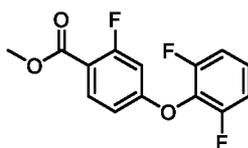
[167] К раствору 4-фтор-1-(триизопропилсилил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридина (**B-2**) (27,9 г, 95,5 ммоль) в THF (360 мл) при -78 °С по каплям добавляли *s*-BuLi (1,3 М в гексане, 162 мл, 210 ммоль). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 0,5 часа. Затем по каплям добавляли раствор NFSI (75,2 г, 239 ммоль) в THF (230 мл). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 часа. Затем смесь гасили насыщенным NH₄Cl (водн.), экстрагировали EtOAc (3×), промывали H₂O и соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали гексаном с получением указанного в заголовке соединения 4,5-дифтор-1-(триизопропилсилил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридина (**B-3**). MS-ESI (*m/z*): 311 [M+1]⁺.

[168] 4,5-дифтор-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин (B)

[169] Смесь 4,5-дифтор-1-(триизопропилсилил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридина (**B-3**) (20,0 г, 64,5 ммоль) и HCl (4,0 М в EtOAc) (66 мл) в DCM (134 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь концентрировали и гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (водн.), экстрагировали EtOAc (3×), промывали H₂O и соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта 4,5-дифтор-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридина (**B**), который использовали непосредственно на следующей стадии. MS-ESI (*m/z*): 155 [M+1]⁺.

Промежуточное соединение C

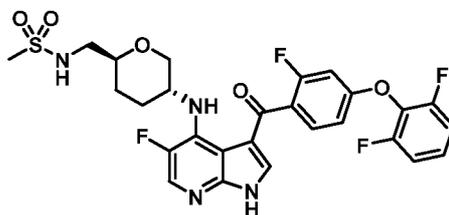
[170] Метил 4-(2,6-дифторфенокси)-2-фторбензоат (C)



[171] Смесь метил-2,4-дифторбензоата (5,00 г, 29,1 ммоль), 2,6-дифторфенола (4,53 г, 34,9 ммоль) и Cs₂CO₃ (19 г, 858 ммоль) в DMSO (80 мл) перемешивали при 55 °С в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H₂O и экстрагировали МТВЕ (3×), промывали промывали H₂O и соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 0-1% EtOAc в гексане с получением указанного в заголовке соединения метил-4-(2,6-дифторфенокси)-2-фторбензоата (**C**). MS-ESI (*m/z*): 283 [M+1]⁺.

Пример 1

[172] *N*-(((2*S*,5*R*)-5-((3-(4-(2,6-дифторфенокси)-2-фторбензоил)-5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метил)метансульфонамид (**1**)



[173] 3-бром-4,5-дифтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (**1a**)

[174] К раствору 4,5-дифтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (**B**) (4,74 г, 30,8 ммоль) в DMF (50 мл) при комнатной температуре добавляли NBS (5,37 г, 30,2 ммоль). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 0,5 часа. Смесь выливали в воду (150 мл). Твердый осадок собирали фильтрованием и промывали водой, сушили на воздухе, получая 3-бром-4,5-дифтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (**1a**). MS-ESI (*m/z*): 233/235 (1:1) [*M*+1]⁺.

[175] (4,5-дифтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)(4-(2,6-дифторфенокси)-2-фторфенил)метанон (**1b**)

[176] К раствору 3-бром-4,5-дифтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (**1a**) (500 мг, 2,15 ммоль) в THF (12 мл) при -78 °C по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 2,0 мл, 4,94 ммоль). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 20 мин. Затем по каплям добавляли раствор метил-4-(2,6-дифторфенокси)-2-фторбензоата (**C**) (728 мг, 2,58 ммоль) в THF (5 мл). Смесь перемешивали при -78 °C еще час. При этой температуре медленно добавляли 1 н. HCl (15 мл). Затем смесь нагревали до комнатной температуры, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×). Экстракты промывали соляным раствором и сушили над Na₂SO₄. Растворители выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂, элюировали 20-70% EtOAc в гексане, с получением (4,5-дифтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)(4-(2,6-дифторфенокси)-2-фторфенил)метанона (**1b**). MS-ESI (*m/z*): 404 [*M*+1]⁺.

[177] *N*-(((2*S*,5*R*)-5-((3-(4-(2,6-дифторфенокси)-2-фторбензоил)-5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метил)метансульфонамид (**1**)

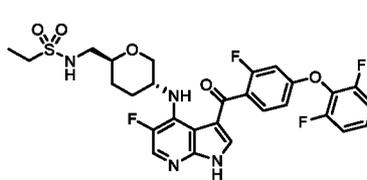
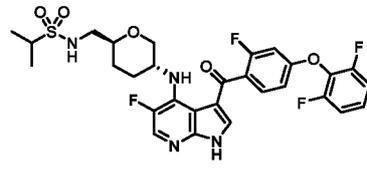
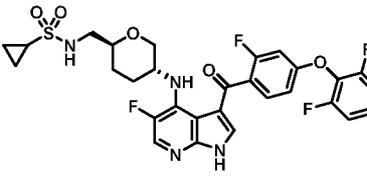
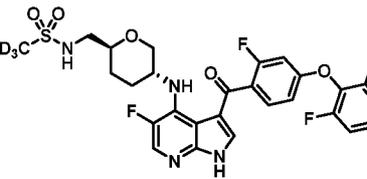
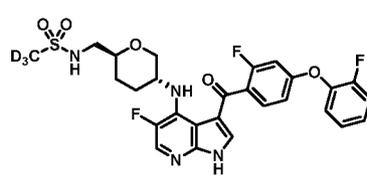
[178] К раствору (3*R*,6*S*)-6-(метилсульфонамидометил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-аминия хлорида (**A**) (586 мг, 2,40 ммоль) и (4,5-дифтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)(4-(2,6-дифторфенокси)-2-фторфенил)метанона (**1b**) (486 мг, 1,20 ммоль) в *n*-BuOH (10 мл) добавляли DIPEA (1,55 г, 12,0 ммоль) и перемешивали при 115 °C в течение 16 часов. После

охлаждения и концентрирования смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (2×). Экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 1-3 % MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения N-(((2*S*,5*R*)-5-((3-(4-(2,6-дифторфенокси)-2-фторбензоил)-5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метил)метансульфонамида (**1**). MS-ESI (*m/z*): 593 [M+1]⁺.

[179] Следуя, по существу, тем же самым процедурам, которые описаны для **Примера 1**, из соответствующих исходных материалов, которые имеются в продаже или известны из литературы, получали соединения **Примеров 2-8**, приведенные в Таблице 1. Структуры и названия соединений для **Примеров 2-8** приведены в Таблице 1.

Таблица 1

Пример	Структура	Название	Характеристики
2		<i>N</i> -(((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-фтор-3-(2-фтор-4-(2-фторфенокси)бензоил)-1 <i>H</i> -пирроло [2,3- <i>b</i>]пиридин-4-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)метил)метансульфонамид	MS-ESI (<i>m/z</i>): 575 [M + 1] ⁺
3		<i>N</i> -(((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-фтор-3-(2-фтор-4-(2-фторфенокси)бензоил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-4-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)метил)этансульфонамид	MS-ESI (<i>m/z</i>): 589 [M + 1] ⁺
4		<i>N</i> -(((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-фтор-3-(2-фтор-4-(2-фторфенокси)бензоил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-4-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)метил)пропан-2-сульфонамид	MS-ESI (<i>m/z</i>): 603 [M + 1] ⁺
5		<i>N</i> -(((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-фтор-3-(2-фтор-4-(2-фторфенокси)бензоил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-4-ил)амино)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)метил)циклопропсульфонамид	MS-ESI (<i>m/z</i>): 601 [M + 1] ⁺

Пример	Структура	Название	Характеристики
		ил)амино)тетрагидро-2Н - пиран-2-ил)метил)циклопропансульфонамид	
6		<i>N</i> -(((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((3-(4-(2,6-дифторфенокси)-2-фторбензоил)-5-фтор-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-4-ил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)этансульфонамид	MS-ESI (<i>m/z</i>): 607 [<i>M</i> + 1] ⁺
7		<i>N</i> -(((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((3-(4-(2,6-дифторфенокси)-2-фторбензоил)-5-фтор-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-4-ил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)пропан-2-сульфонамид	MS-ESI (<i>m/z</i>): 621 [<i>M</i> + 1] ⁺
8		<i>N</i> -(((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((3-(4-(2,6-дифторфенокси)-2-фторбензоил)-5-фтор-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-4-ил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)циклопропансульфонамид	MS-ESI (<i>m/z</i>): 619 [<i>M</i> + 1] ⁺
9		<i>N</i> -(((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((3-(4-(2,6-дифторфенокси)-2-фторбензоил)-5-фтор-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-4-ил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)метансульфонамид- <i>d</i> 3	MS-ESI (<i>m/z</i>): 596 [<i>M</i> + 1] ⁺
10		<i>N</i> -(((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-фтор-3-(2-фтор-4-(2-фторфенокси)бензоил)-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-4-ил)амино)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)метансульфонамид- <i>d</i> 3	MS-ESI (<i>m/z</i>): 578 [<i>M</i> + 1] ⁺

Контрольное соединение 1

[180] (5-этокси-4-(((3R,6S)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)(2-фтор-4-(2-фторфенокси)фенил)метанол (контрольное соединение 1)

[181] Контрольное соединение 1 было раскрыто в WO 2020239124 и получено, по существу, в соответствии с теми же методиками, которые приведены в этой заявке.

Киназный анализ

[182] Анализ киназной активности ВТК (C481S) проводили в Reaction Biology Corporation. Субстрат для реакции с ВТК (C481S), pEY (поли[Glu:Tyr] (4:1)) (Sigma, каталожный номер P7244-250MG), готовили в свежем реакционном буфере (20 мМ Hepes (pH 7,5), 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA, 0,02 % Brij35, 0,02 мг/мл BSA, 0,1 мМ Na₃VO₄, 2 мМ DTT, 1% DMSO). ВТК(C481S) (SignalChem, каталожный номер B10-12CH) добавляли к раствору субстрата и осторожно перемешивали. Итоговые концентрации ВТК (C481S) и субстрата в реакционной смеси составляли 6 нМ и 0,2 мг/мл, соответственно. Соединения тестировали в режиме концентрация/ответ по 10 точкам с 3-кратными последовательными разведениями, начиная с 1 мкМ.

[183] Соединения в 100% DMSO добавляли в киназную реакционную смесь с помощью технологии акустического дозирования жидкости (Echo550; нанолитровый диапазон) и инкубировали в течение 20 мин при комнатной температуре. Для инициирования реакции в реакционную смесь добавляли 10 мкМ [³³P]-АТФ (АТФ: Sigma, каталожный номер: A7699; [³³P]-АТФ: Hartmann Analytic, каталожный номер: SCF-301-12). Смесь инкубировали 120 мин при комнатной температуре. Радиоактивность определяли с использованием запатентованного метода связывания на фильтрах. Данные об активности киназы выражали как процент оставшейся после реакции киназной активности в тестируемых образцах по сравнению с носителем (DMSO). Значения IC₅₀ были получены с помощью GraphPad, программное обеспечение Prism.

[184] Выбранные соединения, полученные, как описано выше, анализировали в соответствии с описанными здесь биологическими процедурами. Результаты приведены в Таблице 2 .

Таблица 2

Пример	ВТК (C481S) IC ₅₀ (нМ)
1	1,5
2	0,66

Анализы пролиферации клеток

[185] Чтобы исследовать, способно ли соединение ингибировать активность ВТК в клетках, был разработан основанный на механизме анализ с использованием клеток DoHH2 (номер по каталогу DSMZ: ACC47). В этом анализе ингибирование ВТК определяли по ингибированию пролиферации клеток DoHH2. Клетки собирали и высевали на 96-луночные планшеты с нужной плотностью клеток (5000 клеток/лунку). Планшеты инкубировали при 37°C с 5% CO₂ в течение 4 часов. Готовили серийные разведения соединений и добавляли их в планшеты с получением конечных концентраций 10000, 3333,3, 1111,1, 370,4, 123,5, 41,2, 13,7, 4,6 и 1,5 нМ. Планшеты инкубировали при 37°C с 5% CO₂ в течение 120 часов. В каждую лунку добавляли аликвоту раствора смеси 20 мкл MTS/100 мкл среды и инкубировали планшеты ровно 2 часа. Реакцию останавливали добавлением в каждую лунку 25 мкл 10% SDS. Поглощение измеряли с помощью устройства для считывания микропланшетов при 490 нм и 650 нм (стандартная длина волны). IC₅₀ рассчитывали с использованием GraphPad Prism 5.0.

[186] Выбранные соединения, полученные, как описано выше, анализировали в соответствии с описанными здесь биологическими процедурами. Результаты приведены в Таблице 3.

Таблица 3

Пример	DoHH2 IC ₅₀ (нМ)	Пример	DoHH2 IC ₅₀ (нМ)
1	1	6	1
2	27	8	1
3	1	/	/

Фармакокинетический анализ

[187] Цель этого исследования заключалась в определении фармакокинетики соединений Примера 1 и Примера 2 у самцов крыс Sprague-Dawley (поставляется Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.).

[188] Животным вводили соединения Примера 1 и Примера 2 путем однократного перорального введения через желудочный зонд (РО) в дозе 5 мг/кг соответственно, которые готовили в виде раствора с концентрацией 2 мг/мл, разводя в смеси, содержащей 10% DMSO (Sigma, Batch# STBJ2353): 60% ПЭГ400 (PanReac AppliChem, Batch# 1480132): 30% воды. Образцы крови собирали до введения дозы и через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 часа после введения дозы. Концентрации соединений Примера 1 и Примера 2 в плазме определяли с помощью LC/MS/MS (LC: Waters UPLC; MS: API4000). Результаты приведены в Таблице 4.

Таблица 4

	Пример 1	Пример 2
Путь введения	пероральный	пероральный
Доза (мг/кг)	5	5
T _{1/2} (ч)	3,69	3.08
AUC _{последней} (ч.нг/мл)	4953	8338
F (%)	24,9	31

[189] Цель данного исследования заключалась в определении фармакокинетики соединения Примера 1 у самцов собак породы бигль (поставляется компанией Marshall Bioresources, Пекин, Китай).

[190] Животным вводили соединение Примера 1 и контрольное соединение 1 однократным пероральным введением через желудочный зонд (РО) в дозах 3 мг/кг и 5 мг/кг, соответственно, которые готовили в виде раствора с концентрацией 5 мг/мл, разводя в смеси, содержащей 10% DMSO (Sigma, Batch# STBJ2353): 60% PEG400 (PanReac AppliChem, Batch# 1480132): 30% воды. Образцы крови собирали до введения дозы и через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 часа после введения дозы. Концентрации соединения Примера 1 и контрольного

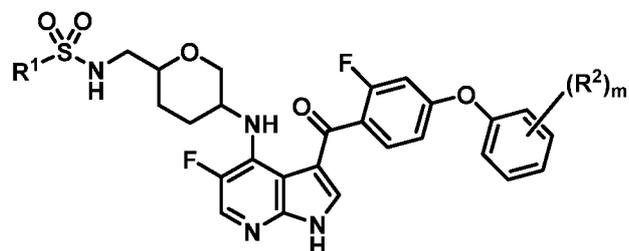
соединения 1 в плазме определяли с помощью LC/MS/MS (LC: Waters; MS: API4000).
Результаты приведены в Таблице 5.

Таблица 5

	Пример 1	Контрольное соединение 1
Путь введения	пероральный	пероральный
Доза (мг/кг)	3	5
T _{1/2} (ч)	15,6	3,39
AUC _{последней} (ч.нг/мл)	3824	200
F (%)	26,0	9,82

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 выбран из C_{1-10} алкила и C_{3-10} циклоалкила, где каждый из алкила и циклоалкила является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X ;

каждый R^2 независимо выбран из галогена и метила;

каждый R^X независимо выбран из C_{1-10} -алкила, C_{2-10} -алкенила, C_{2-10} -алкинила, C_{3-10} -циклоалкила, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил- C_{1-4} -алкила, арила, арил- C_{1-4} -алкила, гетероарила, гетероарил- C_{1-4} -алкила, галогена, CN, $-NO_2$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)_tR^a$, $-S(O)_2OR^a$, $-OS(O)_2R^b$, $-S(O)_tNR^aR^b$, $-P(O)R^aR^b$, $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-(CR^cR^d)_tNR^aR^b$, $-(CR^cR^d)_tOR^b$, $-(CR^cR^d)_tSR^b$, $-(CR^cR^d)_tS(O)_tR^b$, $-(CR^cR^d)_tP(O)R^aR^b$, $-(CR^cR^d)_tP(O)(OR^a)(OR^b)$, $-(CR^cR^d)_tCO_2R^b$, $-(CR^cR^d)_tC(O)NR^aR^b$, $-(CR^cR^d)_tNR^aC(O)R^b$, $-(CR^cR^d)_tNR^aCO_2R^b$, $-(CR^cR^d)_tOC(O)NR^aR^b$, $-(CR^cR^d)_tNR^aC(O)NR^aR^b$, $-(CR^cR^d)_tNR^aSO_2NR^aR^b$, $-NR^a(CR^cR^d)_tNR^aR^b$, $-O(CR^cR^d)_tNR^aR^b$, $-S(CR^cR^d)_tNR^aR^b$, $-S(O)_t(CR^cR^d)_tNR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)(CR^cR^d)_tOR^b$, $-C(O)(CR^cR^d)_tNR^aR^b$, $-C(O)(CR^cR^d)_tSR^b$, $-C(O)(CR^cR^d)_tS(O)_tR^b$, $-CO_2R^b$, $-CO_2(CR^cR^d)_tC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_tR^b$, $-CR^a(=N-OR^b)$, $-C(=NR^e)R^a$, $-C(=NR^e)NR^aR^b$, $-NR^aC(=NR^e)NR^aR^b$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCHF_2$ и $-OCF_3$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из OH, CN, amino, галогена, C_{1-10} -алкила, C_{2-10} -алкенила, C_{2-10} -алкинила, C_{3-10} -циклоалкила, C_{1-10} -алкокси, C_{3-10} -циклоалкокси, C_{1-10} -алкилтио, C_{3-10} -циклоалкилтио, C_{1-10} -алкиламино, C_{3-10} -циклоалкиламино и ди(C_{1-10} -алкил)амино;

каждый R^a и каждый R^b независимо выбраны из водорода, C_{1-10} -алкила, C_{2-10} -алкенила, C_{2-10} -алкинила, C_{3-10} -циклоалкила, C_{1-10} -алкокси, C_{3-10} -циклоалкокси, C_{1-10} -алкилтио, C_{3-10} -циклоалкилтио, C_{1-10} -алкиламино, C_{3-10} -циклоалкиламино и ди(C_{1-10} -алкил)амино;

10-алкинила, C₃₋₁₀-циклоалкила, C₃₋₁₀-циклоалкил-C₁₋₄-алкила, C₁₋₁₀-алкокси, C₃₋₁₀-циклоалкокси, C₁₋₁₀-алкилтио, C₃₋₁₀-циклоалкилтио, C₁₋₁₀-алкиламино, C₃₋₁₀-циклоалкиламино, ди(C₁₋₁₀-алкил)амино, гетероциклила, гетероциклил-C₁₋₄-алкила, арила, арил-C₁₋₄-алкила, гетероарила и гетероарил-C₁₋₄-алкила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, алкокси, циклоалкокси, алкилтио, циклоалкилтио, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклила, арила и гетероарила является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, CN, C₁₋₁₀-алкила, C₂₋₁₀-алкенила, C₂₋₁₀-алкинила, C₃₋₁₀-циклоалкила, OH, C₁₋₁₀-алкокси, C₃₋₁₀-циклоалкокси, C₁₋₁₀-алкилтио, C₃₋₁₀-циклоалкилтио, амино, C₁₋₁₀-алкиламино, C₃₋₁₀-циклоалкиламино и ди(C₁₋₁₀-алкил)амино;

или R^a и R^b вместе с атомом (атомами), к которому они присоединены, образуют 4-12 членное гетероциклическое кольцо, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора и необязательно замещенных 1 или 2 заместителями, независимо выбранных из галогена, CN, C₁₋₁₀-алкила, C₂₋₁₀-алкенила, C₂₋₁₀-алкинила, C₃₋₁₀-циклоалкила, OH, C₁₋₁₀-алкокси, C₃₋₁₀-циклоалкокси, C₁₋₁₀-алкилтио, C₃₋₁₀-циклоалкилтио, амино, C₁₋₁₀-алкиламино, C₃₋₁₀-циклоалкиламино и ди(C₁₋₁₀-алкил)амино;

каждый R^c и каждый R^d независимо выбраны из водорода, галогена, C₁₋₁₀-алкила, C₂₋₁₀-алкенила, C₂₋₁₀-алкинила, C₃₋₁₀-циклоалкила, C₃₋₁₀-циклоалкил-C₁₋₄-алкила, C₁₋₁₀-алкокси, C₃₋₁₀-циклоалкокси, C₁₋₁₀-алкилтио, C₃₋₁₀-циклоалкилтио, C₁₋₁₀-алкиламино, C₃₋₁₀-циклоалкиламино, ди(C₁₋₁₀-алкил)амино, гетероциклила, гетероциклил-C₁₋₄-алкила, арила, арил-C₁₋₄-алкила, гетероарила и гетероарил-C₁₋₄-алкила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, алкокси, циклоалкокси, алкилтио, циклоалкилтио, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклила, арила и гетероарила является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, CN, C₁₋₁₀-алкила, C₂₋₁₀-алкенила, C₂₋₁₀-алкинила, C₃₋₁₀-циклоалкила, OH, C₁₋₁₀-алкокси, C₃₋₁₀-циклоалкокси, C₁₋₁₀-алкилтио, C₃₋₁₀-циклоалкилтио, амино, C₁₋₁₀-алкиламино, C₃₋₁₀-циклоалкиламино и ди(C₁₋₁₀-алкил)амино;

или R^c и R^d вместе с атомом(ами) углерода, к которому они присоединены, образуют 3-12-членное кольцо, содержащее 0, 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенное 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C₁₋₁₀-алкила, C₂₋₁₀-алкенила, C₂₋₁₀-алкинила, C₃₋₁₀-циклоалкила, OH, C₁₋₁₀-алкокси, C₃₋₁₀-циклоалкокси, C₁₋₁₀-алкилтио, C₃₋₁₀-циклоалкилтио, амино, C₁₋₁₀-алкиламино, C₃₋₁₀-циклоалкиламино и ди(C₁₋₁₀-алкил)амино;

каждый R^e независимо выбран из водорода, CN, NO₂, C₁₋₁₀-алкила, C₃₋₁₀-циклоалкила, C₃₋

10-циклоалкил-С₁₋₄-алкила, С₁₋₁₀-алкокси, С₃₋₁₀-циклоалкокси, -C(O)C₁₋₄-алкила, -C(O)C₃₋₁₀-циклоалкила, -C(O)OC₁₋₄-алкила, -C(O)OC₃₋₁₀-циклоалкила, -C(O)N(C₁₋₄-алкил)₂, -C(O)N(C₃₋₁₀-циклоалкил)₂, -S(O)₂C₁₋₄-алкила, -S(O)₂C₃₋₁₀-циклоалкила, -S(O)₂N(C₁₋₄-алкил)₂ и -S(O)₂N(C₃₋₁₀-циклоалкил)₂;

m выбран из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

каждый g независимо выбран из 0, 1 и 2;

каждый t независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ выбран из -CD₃, метила, этила, изопропила и циклопропила, причем метил, этил, каждый из изопропила и циклопропила является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

3. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ выбран из -CD₃, метила, этила, изопропила и циклопропила.

4. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^X независимо выбран из галогена, CN, -NO₂, -NR^aR^b, -OR^a, -SR^a, -S(O)_tR^a, -S(O)₂OR^a, -OS(O)₂R^b, -S(O)_tNR^aR^b, -(CR^cR^d)_tNR^aR^b, -(CR^cR^d)_tOR^b, -(CR^cR^d)_tSR^b, -(CR^cR^d)_tS(O)_tR^b, -(CR^cR^d)_tCO₂R^b, -C(O)R^a, -C(O)(CR^cR^d)_tSR^b, -CO₂R^b, -OC(O)R^a, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aS(O)_tR^b, -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂ и -OCF₃.

5. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^X независимо выбран из галогена, CN, -NO₂, -NH₂, -OH, CHF₂, -CF₃, -OCHF₂ и -OCF₃.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где m выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

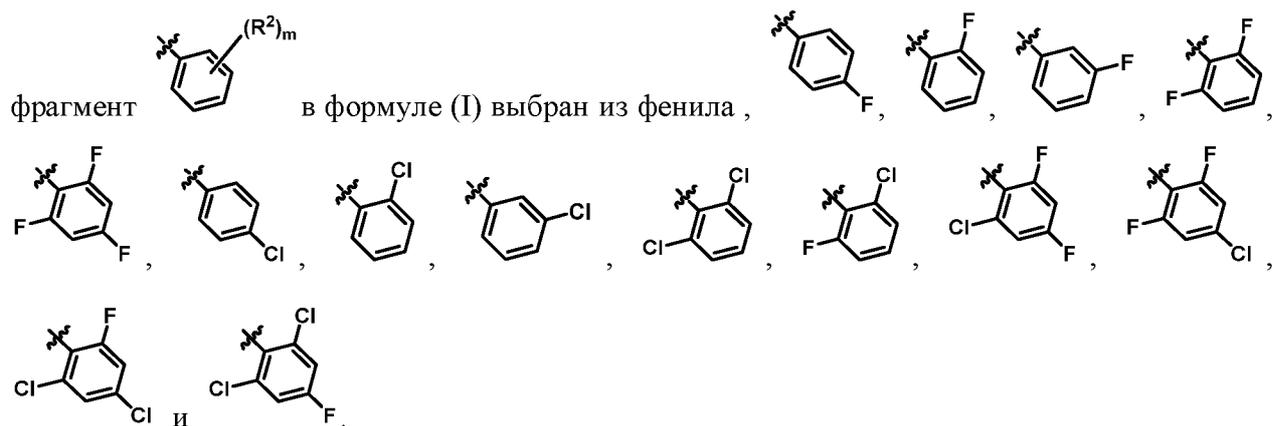
7. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где m выбран из 0, 1 и 2.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R² независимо выбран из F, Cl, Br и метила.

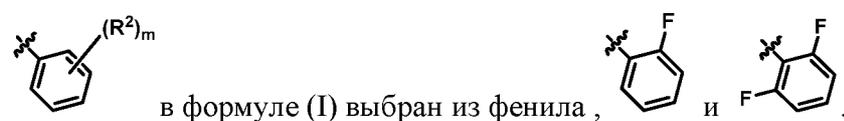
9. Соединение по п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой каждый R^2 независимо выбран из F, Cl и метила.

10. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой R^2 представляет собой F.

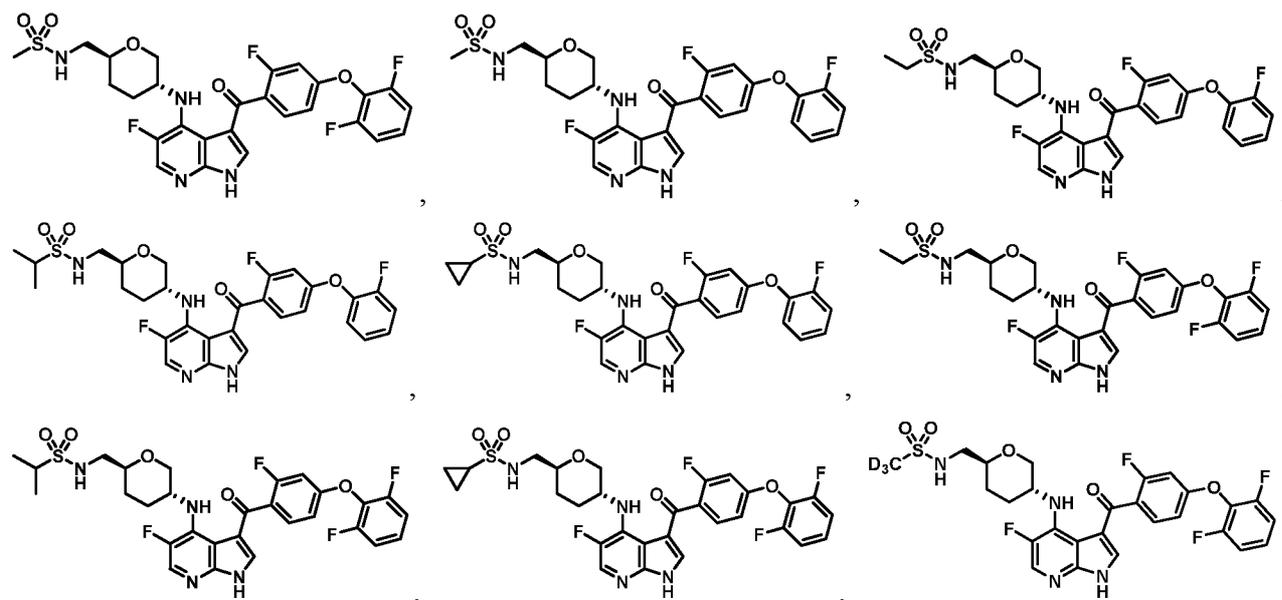
11. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где

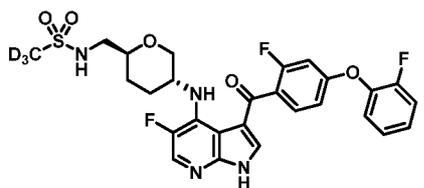


12. Соединение по п. 11 или его фармацевтически приемлемая соль, где фрагмент



13. Соединение , выбранное из





и их фармацевтически приемлемых солей.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

15. Способ лечения, облегчения или предотвращения состояния, которое отвечает на ингибирование ВТК, включающий введение нуждающемуся в таком лечении субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-13, или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции и, необязательно, в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

16. Применение соединения по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с нарушением пролиферации клеток.

17. Применение соединения по п. 16 или его фармацевтически приемлемой соли, где заболевание, связанное с нарушением пролиферации клеток, представляет собой заболевание, связанное с нарушением пролиферации В-клеток.

18. Применение соединения по п. 17 или его фармацевтически приемлемой соли, где заболевание, связанное с нарушением пролиферации В-клеток, включает В-клеточные злокачественные новообразования, В-клеточную хроническую лимфоцитарную лимфому, хронический лимфолейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому, рассеянный склероз, малую лимфоцитарную лимфому, мантийно-клеточную лимфому, В-клеточную неходжкинскую лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому активированных В-клеток, множественную миелому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, первичную выпотную

лимфому, лимфому/лейкемию Беркитта, лимфоматозный гранулематоз и плазмоцитому, но не ограничивается ими.