

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390234 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.03

(22) Дата подачи заявки
2021.08.17

(51) Int. Cl. C07D 239/02 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) ПИРИМИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 202010840261.X; 202110894582.2;
202110928029.6

(32) 2020.08.18; 2021.08.05; 2021.08.13

(33) CN

(86) PCT/CN2021/113038

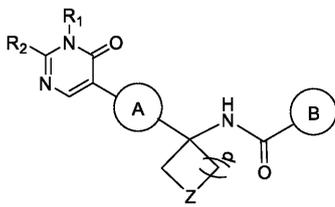
(87) WO 2022/037585 2022.02.24

(71) Заявитель:
ХАГЧИСОН МЕДИФАРМА
ЛИМИТЕД (CN)

(72) Изобретатель:
Су Вэй-Го, Чжан Вэйхань, Дэн Вэй, Ян
Хайбинь (CN)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к пиримидиновым соединениям и их применениям. В частности, настоящее изобретение относится к пиримидиновым соединениям формулы (I), фармацевтическим композициям, содержащим такие пиримидиноны, способам их получения и их применениям



где переменные являются такими, как определено в описании.

A1

202390234

202390234

A1

ПИРИМИДИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Область техники

5 Настоящее изобретение относится к пиримидиновым соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, способам их получения и их применениям.

Уровень техники

10 RIPK1 (взаимодействующая с рецептором протеин 1 киназа), серин/треонин-протеинкиназа, является важной молекулой передачи клеточного сигнала. RIPK1, первый член семейства киназ RIP, была первоначально идентифицирована Stanger et al. в 1995 году посредством двухгибридных экспериментов с дрожжами. С-концевой домен RIPK1 представляет собой домен смерти (DD), который может
15 взаимодействовать с Fas, членом семейства рецепторов смерти, поэтому он был обозначен как взаимодействующий с рецептором белок (Stanger BZ. et al., Cell. 1995, 81: 513-523). N-концевой домен серин/треонин-специфической киназы опосредует аутофосфорилирование RIPK1 на сайтах остатков серина/треонина; в то время как С-концевой домен смерти взаимодействует с другими белками, содержащими домен
20 смерти; промежуточный домен с мотивом гомотипического взаимодействия RIP (RHIM) необходим для взаимодействия RIPK1 и RIPK3 (Grootjans S, et al., Cell Death Differ. 2017, 24(7): 1184-1195).

Некроптоз как новая форма запрограммированной гибели клеток, регулируемая и контролируемая внутриклеточными сигнальными факторами, является
25 критическим процессом в развитии и жизнеспособности организма. Дисфункция этого процесса может привести к патологическому механизму, который приводит к болезненному состоянию. Некроз может быть вызван различными триггерами, включая фактор некроза опухоли (TNF α), Fas, связанный с TNF лиганд, индуцирующий апоптоз (TRAIL), интерферон (IFN), липополисахарид (LPS),
30 двухцепочечную РНК и повреждение ДНК, стресс эндоплазматического ретикулума, вирусную инфекцию и противораковые лекарственные средства. RIPK1 в качестве ключевой молекулы регулирует апоптоз, некроптоз и воспалительные сигнальные

пути и участвует во многих важных биологических процессах, таких как эмбриональное развитие, развитие гемopoэтической системы и поддержание иммунного гомеостаза (Ofengeim D, et al., *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013, 14: 727-736). Как и при некроптозе, вызванном TNF α , после того, как TNF α связывается с TNFR1, цитоплазматический домен тримеризованного TNFR1 рекрутирует несколько молекул, включая RIPK1, для активации сигнального пути NF- κ B, что приводит к выработке нескольких цитокинов и способствует выживанию клеток (Kelliher MA, et al., *Immunity.* 1998, 8: 297-303). В контексте различных типов клеток и микроокружений RIPK1 рекрутирует Fas-ассоциированный белок со смертельным доменом (FADD) и предшественник каспазы 8, чтобы вызвать апоптоз (Feoktistova M, et al., *Mol Cell.* 2011, 43: 449-463). Когда путь апоптоза ингибируется, RIPK1 взаимодействует с RIPK3 через домен RHIM для облегчения аутофосфорилирования RIPK3. Аутофосфорилированный RIPK3, в свою очередь, фосфорилирует MLKL, тем самым побуждая MLKL образовывать тримеры и перемещаться в плазматическую мембрану, вызывая набухание и разрыв клеточной мембраны и утечку содержимого, что приводит к иницированию некроптоза (Cai Z, et al., *Nat Cell Biol.* 2014, 16: 55-65). Следовательно, регулирование и контроль киназной активности RIPK1 может влиять на воспалительный ответ, вызванный апоптозом, запрограммированным некрозом клеток и внутриклеточными веществами, высвобождаемыми после разрушения клеток.

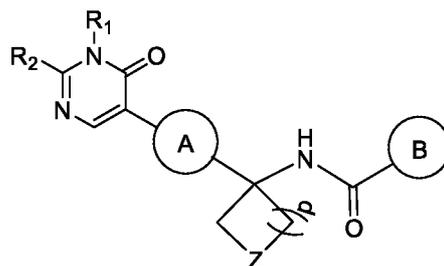
Учитывая важную роль RIPK1 в регуляции и контроле гибели клеток и воспаления, RIPK1 вызвал значительный интерес к изучению потенциальной терапевтической пользы селективных ингибиторов RIPK1 при различных заболеваниях. Текущие исследования показали, что ингибиторы RIPK1 оказывают потенциальное терапевтическое воздействие на различные заболевания, такие как дегенеративные заболевания центральной нервной системы, периферическое воспаление и аутоиммунные заболевания. Эти заболевания включают рассеянный склероз (Ofengeim D, et al., *Cell Rep.* 2015, 10: 1836-1849), болезнь Хантингтона (Zhu S, et al., *Cell Death Dis.* 2011, 2: e115-24), болезнь Альцгеймера (Caccamo A, et al., *Nat Neurosci.* 2017, 20: 1236-1246), болезнь Паркинсона (Lin QS, et al., *Lab Invest.* 2020, 100(3): 503-511), боковой амиотрофический склероз (Re DB, et al. *Neuron.* 2014, 81(5): 1001-1008), пигментный ретинит (Murakami Y, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012,

109(36): 14598-603), дегенерацию сетчатки (Jang KH, et al., Exp Eye Res. 2019, 180: 8-17), возрастную макулярную дегенерацию (ВМД) (Murakami Y, et al., Cell Death Differ. 2013, 21: 270-7), воспалительное заболевание кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит (Liu ZY, et al., Am J Cancer Res. 2015, 5(10): 3174-85),
5 псориаз (Duan X, et al., Cell Death Dis. 2020, 11(2): 134), ревматоидный артрит (Jhun J, et al., J Transl Med. 2019, 17(1): 84), ишемическое реперфузионное повреждение паренхиматозных органов, таких как сердце (Oerlemans MIFJ, et al., Basic Res Cardiol. 2012, 107: 270), мозг (Degterev A, et al., Nat. Chem. Biol. 2005, 1: 112-119) и почки (Linkermann A, et al., Kidney Int. 2012, 81: 751-61), отторжение трансплантата почки
10 (Lau A, et al., Am J Transplant. 2013, 13: 2805-18), астму (Zhang H, et al., J Cell Physiol. 2019, 234(9): 15080-15088), хроническую обструктивную болезнь легких (Mizumura K, et al., Respir Investig. 2016, 54(6): 407-412), неалкогольную жировую болезнь печени (Majdi A, et al., J Hepatol. 2020, 72(4): 627-635), алкогольную жировую болезнь печени (Wang S, et al., Oncotarget. 2016, 7: 17681-17698), артеросклероз (Lin
15 J, et al., Cell Rep. 2013, 3: 200-10; Karunakaran D, et al., FASEB J. 2018, 32(Supplement): 38.1-38.1), синдром сепсиса/системного воспалительного ответа (Duprez L, et al., Immunity. 2011, 35(6): 908-18), химиотерапевтические препараты, индуцирующие повреждение органов (Xu Y, et al., J Am Soc Nephrol. 2015, 26(11): 2647-58), болезнь Гоше (Vitter EB, et al., Nat Med. 2014, 20, 204-208) и злокачественные
20 новообразования (Wang W, et al., Cancer Cell. 2018, 34(5): 757-774; Strilic B, et al., Nature. 2016, 536(7615): 215-8). Существует потребность в новых ингибиторах RIPK1 для применения в лечении этих заболеваний, в частности воспалительных заболеваний или аутоиммунных заболеваний. Настоящее изобретение направлено на удовлетворение такой потребности.

25

Краткое описание изобретения

Предложено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, где

R_1 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 5 цианозамещенный C_{1-6} алкил, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-C_{3-6}$ циклоалкил, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n$ -фенил, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n$ -4-6-членный гетероцикл или $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n$ -5-6-членный гетероарил; где каждый из C_{3-6} циклоалкила, фенила, 4-6-членного гетероцикла и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, $-O(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-O(C_{1-6} \text{ галогеналкила})$, $-NH(C_{1-6} \text{ алкила})$ и $-N(C_{1-6} \text{ алкила})_2$;

R_2 представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-NH_2$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-O(C_{1-6} \text{ алкил})$, $-O(C_{1-6} \text{ галогеналкил})$, $-NH(C_{1-6} \text{ алкил})$ или $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$;

15 Z представляет собой O , NR_3 или CR_4R_5 ;

R_3 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

каждый R_4 и R_5 независимо выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-O(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-O(C_{1-6} \text{ галогеналкила})$ и C_{3-6} циклоалкила;



20 \textcircled{A} представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, $-O(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-O(C_{1-6} \text{ галогеналкила})$, $-NH(C_{1-6} \text{ алкила})$ и $-N(C_{1-6} \text{ алкила})_2$;



25 \textcircled{B} представляет собой 5-12-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, $-CN$, $-OH$, оксо, $-NH_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-O(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-O(C_{1-6} \text{ галогеналкила})$, $-NH(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-N(C_{1-6} \text{ алкила})_2$, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n$ - C_{3-6} циклоалкила, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n$ -фенила, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n$ -4-6-членного гетероцикла и $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n$ -5-6-членного гетероарила; где каждый из фенила, 30 C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероцикла и 5-6-членного гетероарила

необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, -NH₂, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, -O(C₁₋₆ алкила), -O(C₁₋₆ галогеналкила), -NH(C₁₋₆ алкила), -N(C₁₋₆ алкила)₂ и C₃₋₆ циклоалкила;

5 n равен 0 или 1;

p равен 0 или 1.

Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) согласно настоящему изобретению (например, соединение согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемую соль, и необязательно содержащая фармацевтически приемлемый носитель.

Также предложен способ ингибирования активности RIPK1 *in vivo* или *in vitro*, включающий приведение RIPK1 в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению (например, соединения согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли.

Также предложен способ лечения заболевания, частично или полностью опосредованного RIPK1, у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению (например, соединения формулы (I-1) или соединения согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли.

Также предложен способ лечения аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, нейродегенеративного заболевания или рака у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению (например, соединения формулы (I-1) или соединения согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли.

Также предложено применение соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению (например, соединения формулы (I-1) или соединения согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) или его фармацевтически

приемлемой соли для лечения заболевания, частично или полностью опосредованного RIPK1 у субъекта.

Также предложено применение соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению (например, соединения формулы (I-1) или соединения согласно
5 любому из примеров, описанных в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, нейродегенеративного заболевания или рака у субъекта.

Также предложено применение соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению (например, соединения формулы (I-1) или соединения согласно
10 любому из примеров, описанных в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заболевания, частично или полностью опосредованного RIPK1 у субъекта.

Также предложено применение соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению (например, соединения формулы (I-1) или соединения согласно
15 любому из примеров, описанных в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, нейродегенеративного заболевания или рака у субъекта.

20 **Подробное описание изобретения**

Определения

В настоящей заявке следующие слова, фразы и символы, как правило, имеют значения, указанные ниже, за исключением случаев, что контекст, в котором они используются, указывает на иное.

25 Черточка («-»), которая расположена не между двумя буквами или символами, используется для указания места присоединения заместителя. Например, $-O(C_{1-6}$ алкил) относится к присоединению C_{1-6} алкила к остальной части молекулы через атом кислорода.

30 Термин «алкил» в настоящем документе относится к прямому или разветвленному насыщенному углеводородному радикалу, содержащему 1-18 атомов углерода, предпочтительно 1-10 атомов углерода, в частности, предпочтительно 1-6 атомов углерода, еще более предпочтительно 1-4 атома

углерода. Например, «C₁₋₆ алкил» относится к алкилу, содержащему 1-6 атомов углерода. Примеры алкила включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил.

Термин «алкилен», используемый в настоящем документе, относится к
5 прямому или разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу, содержащему 1-18 атомов углерода, предпочтительно 1-10 атомов углерода, в частности, 1-6 атомов углерода, в частности, 1-4 атомов углерода. Например, «C₁₋₆ алкилен» относится к прямому или разветвленному алкилену, содержащему 1-6 атомов углерода, например, прямому алкилену -(CH₂)_n-, где n
10 представляет собой целое число от 1 до 6, такому как -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- и т. д., или разветвленному алкилену, такому как -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂- и т. п.

Термин «алкенил», используемый в настоящем документе, относится к
15 прямому или разветвленному ненасыщенному углеводородному радикалу, имеющему одну или более, например, 1, 2 или 3 углерод-углеродных двойных связей (C=C) и 2-10 атомов углерода, предпочтительно 2-6 атомов углерода, более предпочтительно 2-4 атомов углерода. Например, «C₂₋₆ алкенил» относится к алкенильному радикалу, содержащему 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2 углерод-углеродные двойные связи и 2-6 атомов углерода. Примеры алкенила включают, но
20 не ограничиваются ими, винил, пропенил, аллил и 2-бутенил. Место присоединения для алкенила может быть на или не на двойных связях.

Термин «алкинил», используемый в настоящем описании, относится к прямому
или разветвленному ненасыщенному углеводородному радикалу, имеющему одну
или более, например, 1, 2 или 3, углерод-углеродных тройных связей (C≡C) и 2-10
25 атомов углерода, предпочтительно 2-6 атомов углерода, более предпочтительно 2-4 атомов углерода. Например, «C₂₋₆ алкинил» относится к алкинильному радикалу, содержащему 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2 тройные связи углерод-углерод и 2-6 атомов углерода. Примеры алкинила включают, но не ограничиваются ими, этинил, 2-пропинил и 2-бутинил. Место присоединения для алкинила может быть на
30 или не на тройных связях.

Термин «галоген» или «гало», используемый в настоящем описании, относится к фтору, хлору, бром и иоду, предпочтительно фтору, хлору и бром, более предпочтительно фтору и хлору.

Термин «галогеналкил», используемый в настоящем описании, относится к алкильному радикалу, как определено в настоящем описании, в котором один или более, например 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов водорода заменены атомами галогена, и когда более одного атома водорода заменены атомами галогена, атомы галогена могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга. C₁₋₆ галогеналкил относится к алкильному радикалу, содержащему 1-6 атомов углерода, в котором один или более атомов водорода, например 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов водорода заменены атомами галогена. Примеры галогеналкила включают, но не ограничиваются ими, -CF₃, -CHF₂, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)CF₃, -CH(CF₃)₂ и тому подобное.

Термин «цианозамещенный алкил», используемый в настоящем описании, относится к алкильному радикалу, как определено в настоящем описании, в котором один или более атомов водорода, например 1, 2 или 3 атома водорода заменены циано. Например, «цианозамещенный C₁₋₆ алкил» относится к прямому или разветвленному насыщенному углеводородному радикалу, содержащему 1-6 атомов углерода, в котором один или более атомов водорода, например 1, 2 или 3 атома водорода, замещены циано. Примеры цианозамещенного алкила включают, но не ограничиваются ими, цианометил, 1-цианоэтил, 1-цианопропил и т. п.

Термин «циклоалкил», используемый в настоящем описании, относится к насыщенному или частично ненасыщенному циклическому углеводородному радикалу, содержащему 3-12, например, 3-8 или 3-6 атомов углерода в кольце; которые могут содержать одно или более колец, например, 1, 2 или 3 кольца, предпочтительно 1 или 2 кольца, наиболее предпочтительно 1 кольцо (т.е. моноциклическое). Циклоалкил включает конденсированное или мостиковое кольцо или спироциклическое кольцо. Кольца циклоалкила могут быть насыщенными или иметь одну или более, например, одну или две двойные связи (т.е. частично ненасыщенные), но не быть полностью сопряженными и не являться арилом, определенным в настоящем документе. «C₃₋₁₂ циклоалкил» относится к моноциклическому или бициклическому циклоалкилу, содержащему 3-12 кольцевых атомов углерода, более предпочтительно к насыщенному

моноциклическому или бициклическому циклоалкилу, содержащему 3-12 кольцевых атомов углерода. «C₃₋₆ циклоалкил» относится к моноциклическому циклоалкилу, содержащему 3-6 кольцевых атомов углерода, более предпочтительно к насыщенному моноциклическому циклоалкилу, содержащему 3-6 кольцевых атомов углерода. Примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[4.1.0]гептанил, бицикло[3.1.1]гептанил, спиро[3.3]гептанил, спиро[2.2]пентанил, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил и бицикло[3.1.1]гепт-2-ен.

Термин «гетероциклил» или «гетероцикл», используемый в настоящем документе, относится к: насыщенным или частично ненасыщенным циклическим радикалам, содержащим 3-12 атомов в кольце, например, 3-8 атомов в кольце, 4-7 атомов в кольце или 4-6 атомов в кольце, и содержащим один или более, например, 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S в кольцах, при этом остальные атомы в кольце представляют собой углерод; он может содержать одно или более колец, например 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2 кольца. Предпочтительно, «3-12-членный гетероциклил» относится к моноциклическому или бициклическому гетероциклоалкилу, содержащему 3-12 атомов в кольце, который является насыщенным или частично ненасыщенным, предпочтительно насыщенным, содержит 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2 гетероатома в кольце, выбранных из N, O и S, при этом остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода; «4-6-членный гетероциклил» относится к моноциклилу, содержащему 4-6 атомов в кольце, который является насыщенным или частично ненасыщенным, предпочтительно насыщенным, и содержит 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2 гетероатома в кольце, выбранных из N, O и S, при этом остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода. N и S в гетероциклиле необязательно могут быть окислены. Место присоединения гетероциклила может быть на гетероатоме N или на углероде. Гетероциклил содержит конденсированное или мостиковое кольцо или спироциклическое кольцо. Кольца гетероциклила могут быть насыщенными или иметь одну или более, например, одну или две двойные связи (т.е. частично ненасыщенные), но не быть

полностью сопряженными и не быть гетероарилом, определенным в настоящем документе. Примеры гетероциклила включают, но не ограничиваются ими: оксиранил, азиридирил, оксетанил, азетидинил, пирролидил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, диоксоланил, диоксанил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидил, пиперазинил, пиразолидинил и оксаспиро[3.3]гептанил.

Термин «арил» или «ароматическое кольцо», используемый в настоящем описании, относится к карбоциклическому углеводородному радикалу, содержащему от 6 до 14 атомов углерода, состоящему из одного кольца или более конденсированных колец, где по меньшей мере одно кольцо представляет собой ароматическое кольцо. Примеры арила включают, но не ограничиваются ими: фенил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, инденил, инданил, азуленил, предпочтительно фенил и нафтил, наиболее предпочтительно фенил.

Термин «гетероарил» или «гетероароматическое кольцо», используемый в настоящем описании, относится к ароматическому углеводородному радикалу, содержащему 5-12 атомов в кольце (например, 5-10 атомов в кольце, 5-9 атомов в кольце, 5-6 атомов в кольце или 6 атомов в кольце), и содержащему один или более (например, 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 1, 2 или 3) гетероатомов в кольце, независимо выбранных из N, O и S в кольцах, при этом остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода; которые могут содержать одно или более колец, например, 1, 2 или 3 кольца, предпочтительно 1 или 2 кольца. Предпочтительно гетероарил представляет собой:

моноциклический ароматический гидрокарбил, содержащий 5, 6 или 7 атомов в кольце (а именно, 5-7-членный моноциклический гетероарил) (предпочтительно, моноциклический ароматический гидрокарбил, содержащий 5 или 6 атомов в кольце (а именно, 5-6-членный моноциклический гетероарил)), и содержащий один или более, например, 1, 2, 3 или 4, предпочтительно, 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S (предпочтительно, N и O) в кольце, при этом остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода; или

бициклический ароматический гидрокарбил, содержащий 8-12 атомов в кольце (а именно, 8-12-членный бициклический гетероарил) (предпочтительно, бициклический ароматический гидрокарбил, содержащий 8, 9, 10 атомов в кольце (а именно, 8-10-членный бициклический гетероарил), более предпочтительно,

бициклический ароматический гидрокарбил, содержащий 8 или 9 атомов в кольце (а именно, 8-9-членный бициклический гетероарил)), и содержащий один или более, например, 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S (предпочтительно N) в кольце, при этом остальные атомы в
5 кольце представляют собой атомы углерода, при этом по меньшей мере одно кольцо представляет собой ароматическое кольцо. Например, бициклический гетероарил включает 5-6-членное гетероарильное кольцо, конденсированное с 5-6-членным циклоалкильным кольцом; бициклический гетероарил также включает 5-6-членное гетероарильное кольцо, конденсированное с 5-6-членным гетероциклическим
10 кольцом.

Когда общее количество атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, указанные гетероатомы S и O не являются смежными друг с другом.

Примеры моноциклических гетероариллов включают, но не ограничиваются ими, пиридил, N-оксид-пиридил, пиазанил, пиримидил, триазанил (например, 1,3,5-
15 триазанил), пиазолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил (например, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил), тиазолил, изотиазолил, тиadiaзолил, тетразолил, триазолил (например, 1,2,3-триазолил и 1,2,4-триазолил), тиенил, фуранил, пиранил, пирролил и пиридазинил. Примеры бициклических гетероариллов включают, но не ограничиваются ими, бензодиоксолил,
20 бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиенил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, имидазопиридил (например, имидазо[1,2-а]пиридил), имидазопиридазинил (например, имидазо[1,2-б]пиридазинил), пирролопиридил (например, 1H-пирроло[2,3-б]пиридил), пирролопиримидил (например, пирроло[3,4-д]пиримидил), пирролотриазолил (например, пирроло[1,2-б][1,2,4]триазолил),
25 дигидропирролотриазолил (например, 6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-б][1,2,4]триазолил), пиазолопиридил (например, 1H-пиазоло[3,4-б]пиридил и пиазоло[4,3-с]пиридил), пиазолопиримидил (например, пиазоло[3,4-д]пиримидил и пиазоло[1,5-а]пиримидил), триазолопиридил (например, [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридил и [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридил), тетразолопиридил
30 (например, тетразоло[1,5-а]пиридил), бензофуранил, бензоимидазолинил, индолил, индазолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил и хиназолинил.

Термин «гидроксил», используемый в настоящем описании, относится к группе -ОН.

Термин «оксо», используемый в настоящем описании, относится к группе =O.

В настоящем описании термин «циано» обозначает группу -CN.

- 5 Когда структурная формула в настоящем документе содержит звездочку «*», это означает, что хиральный центр в метке «*» в соединении представляет собой одну конфигурацию (R) конфигурации или (S) конфигурации; при этом содержание соединения с одной конфигурацией, помеченного «*», составляет по меньшей мере 90% (например, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9%,
10 100% или любое значение между этими перечисленными значениями).

Когда структурная формула в данном документе содержит «(RS)», это означает, что хиральный центр при метке «(RS)» в соединении содержит две конфигурации (R) и (S), то есть соединение представляет собой смесь двух конфигураций.

- Термин «необязательный» или «необязательно», используемый в настоящем
15 описании, означает, что впоследствии описанное событие или обстоятельство может произойти либо не произойти, и настоящее описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда его не происходит. Например, «необязательно замещенный алкил» включает «незамещенный алкил» и «замещенный алкил», определенные в настоящем описании. ССДОТ будет понимать
20 в отношении к какой-либо группе, содержащей один или более заместителей, что такие группы не предназначены для введения каких-либо заместителей или структуры замещения, которые будут стерически непрактичными, химически некорректными, синтетически нечувствительными и/или нестабильными.

- Термин «замещенный» или «замещенный посредством...», используемый в
25 настоящем описании, означает, что один или более атомов водорода у указанного атома или группы замещены одним или более заместителями, выбранными из указанной группы заместителей, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена. Когда заместитель представляет собой оксо (т.е. =O), тогда два атома водорода на одном атоме заменены оксо. Комбинации
30 заместителей и/или переменных допустимы, только если они приводят к получению химически правильным и стабильным соединениям. Химически правильное и стабильное соединение означает соединение, которое является достаточно

устойчивым, чтобы выдержать достаточное выделение из реакционной смеси, а затем может быть приготовлено в составе, имеющем по меньшей мере практическое применение.

Если не указано иное, заместители названы в основной структуре. Например, следует понимать, что когда в качестве возможного заместителя указан (циклоалкил)алкил, точка присоединения этого заместителя к основной структуре находится в алкильной части.

Термин «замещенный одной или более группами», используемый в настоящем описании, означает, что один или более водородов у указанного атома или группы, независимо замещены одним или более заместителями, выбранными из указанной группы. В некоторых вариантах реализации «замещенный одной или более группами» означает, что обозначенный атом или группа замещены 1, 2, 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из обозначенной группы.

ССДОТ будет понятно, что некоторые из соединений формулы (I) могут содержать один или более хиральных центров и, следовательно, существуют в двух или более стереоизомерных формах. Рацематы этих изомеров, индивидуальные изомеры и смеси, обогащенные одним энантиомером, а также диастереомеры при наличии двух хиральных центров, и смеси, обогащенные конкретными диастереомерами, находятся в пределах объема настоящего изобретения. Также ССДОТ будет понятно, что настоящее изобретение включает все индивидуальные стереоизомеры (например, энантиомеры), рацемические смеси или частично разделенные смеси соединений формулы (I) и, в случае необходимости, индивидуальные таутомерные формы.

В настоящем описании термин «стереоизомеры» обозначает соединения, которые имеют одинаковое химическое строение, но отличаются расположением атомов или групп в пространстве. Стереоизомеры включают энантиомеры, диастереомеры и тому подобное.

Термины «энантиомеры» и «энантиомерные формы», используемые в настоящем документе, могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к двум стереоизомерам соединения, представляющим собой зеркальные отражения друг друга, не совмещаемые в пространстве.

Термины «диастереомеры» и «диастереомерные формы», используемые в настоящем документе, могут использоваться взаимозаменяемо и относиться к стереоизомерам, которые имеют два или более хиральных центров и молекулы которых не являются зеркальными отражениями друг друга. Диастереомеры
5 обладают различными физическими свойствами, такими как температуры плавления, кипения, спектральные свойства или биологическая активность. Смесь диастереомеров может быть разделена с помощью аналитических методов с высоким разрешением, таких как электрофорез и хроматография, такая как ВЭЖХ.

Стереохимические определения и соглашения могут следовать: S. P. Parker edit,
10 McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Нью-Йорк; и Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Нью-Йорк, 1994. Многие органические соединения существуют в оптически активных формах, то есть они обладают способностью вращать плоскость плоскополяризованного света. При описании оптически активных соединений
15 префиксы D и L или R и S используются для указания абсолютной конфигурации молекулы по отношению к ее хиральному центру. Префиксы d и l или (+) и (-) используются для обозначения символов вращения плоскополяризованного света соединения, где (-) или l указывает на то, что соединение является левовращающим. Соединение с префиксом (+) или d является правовращающим. Для данной
20 химической структуры эти стереоизомеры одинаковы, за исключением того, что они являются зеркальными отражениями друг друга. Конкретные стереоизомеры также могут называться энантиомерами, и смесь таких изомеров обычно называют энантиомерной смесью. Смесь энантиомеров при 50 : 50 называется рацемической смесью или рацематом, что может происходить в ситуациях, когда в химической
25 реакции или методе отсутствует стереоселективность или стереоспецифичность. Термины «рацемическая смесь» и «рацемат» относятся к эквимольной смеси двух энантиомеров, которые не являются оптически активными.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены соединения различной стереоизомерной чистоты, то есть энантиомерной или
30 диастереомерной чистоты, выраженной в различных значениях «ЭИ» или «ДИ». Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (I), описанное в настоящем документе, имеет энантиомерную чистоту с энантиомерным избытком

по меньшей мере 60% (например, ЭИ 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% или любым значением между указанными перечисленными значениями). Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (I), описанное в настоящем документе, имеет энантиомерную чистоту с ЭИ более 99,9%. Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (I), описанное в настоящем документе, имеет диастереомерную чистоту с ДИ по меньшей мере 60% (например, ДИ 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% или любым значением между указанными перечисленными значениями). Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (I), описанное в настоящем документе, имеет диастереомерную чистоту с ДИ более 99,9%.

Термин «энантиомерный избыток» или «ЭИ» относится к количеству одного энантиомера по сравнению с другим. Для смеси R и S энантиомеров процент энантиомерного избытка определяется как $|R - S| * 100$, где R и S являются мольными или массовыми долями соответствующих энантиомеров в смеси, $R + S = 1$. Если оптическое вращение хирального вещества известно, процент энантиомерного избытка определяется как $([\alpha]_{obs}/[\alpha]_{max}) * 100$, где $[\alpha]_{obs}$ представляет собой оптическое вращение энантиомерной смеси и $[\alpha]_{max}$ представляет собой оптическое вращение чистого энантиомера.

Термин «диастереомерный избыток» или «ДИ» относится к количеству одного диастереомера по отношению к другому и определяется по аналогии на основе энантиомерного избытка. Таким образом, для смеси диастереоизомеров D1 и D2 процент диастереомерного избытка определяется как $|D1 - D2| * 100$, где D1 и D2 являются мольными или массовыми долями соответствующих диастереоизомеров в смеси, $D1 + D2 = 1$.

Диастереомерный избыток и энантиомерный избыток могут быть измерены с помощью ряда аналитических методов (включая ядерно-магнитно-резонансную спектроскопию, хиральную колоночную хроматографию и/или оптическую поляризацию) в соответствии с общепринятыми протоколами, хорошо известными специалисту в данной области техники.

Рацематы могут быть использованы как таковые или могут быть разделены на индивидуальные изомеры. Разделение может обеспечить стереохимически чистые

соединения или смеси, обогащенные одним или более изомерами. Способы разделения изомеров хорошо известны (*cf.* Allinger N. L. and Eliel E. L. *"Topics in Stereochemistry"*, Vol.6, Wiley Interscience, 1971) и включают физические способы, такие как хроматография с применением хирального адсорбента. Индивидуальные
5 изомеры могут быть получены в хиральной форме из хиральных предшественников. Кроме того, индивидуальные изомеры могут быть химически разделены посредством следующего процесса: образование диастереомерных солей со смесью и хиральной кислотой (например, индивидуальных энантиомеров 10-камфорсульфоновой кислоты, камфорной кислоты, альфа-бромкамфорной кислоты,
10 винной кислоты, диацетилвинной кислоты, яблочной кислоты, пирролидон-5-карбоновой кислоты и подобных), фракционной кристаллизации указанных солей и последующего выделения одного или обоих разделенных оснований, необязательно с повторением указанного процесса с получением одного или обоих изомеров, по существу свободных друг от друга; то есть в форме, имеющей оптическую чистоту
15 > 95%. В качестве альтернативы, рацематы могут быть ковалентно связаны с хиральным соединением (вспомогательным) с получением диастереомеров, которые могут быть разделены посредством хроматографии или фракционной кристаллизации, после чего хиральное вспомогательное вещество химически удаляют с получением чистых энантиомеров.

20 Термин «таутомер», используемый в настоящем описании, относится к конституционным изомерам соединений, полученных быстрым движением атома в двух положениях в молекуле. Таутомеры легко взаимодействуют друг с другом, например, енольная форма и кетоновая форма представляют собой типичные таутомеры.

25 «Фармацевтически приемлемая соль» означает соль свободной кислоты или основания соединения формулы (I), которая является нетоксичной, биологически переносимой или иным образом биологически приемлемой для введения субъекту. Например, фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль присоединения кислоты, включая, например, соль, полученную из неорганической
30 кислоты и органической кислоты. Указанная неорганическая кислота включает, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, иодистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и азотную

кислоту; указанная органическая кислота, например, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту, метансульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, янтарную кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту, молочную кислоту, фумаровую кислоту и тому подобное. В качестве примеров см., в общем, S.M. Berge et. al.,
5 «Фармацевтические соли», J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, и Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, edited by Stahl and Wermuth, Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002.

Кроме того, если соединение согласно настоящему изобретению получают в виде соли присоединения кислоты, свободное основание может быть получено
10 путем подщелачивания раствора соли присоединения кислоты. И наоборот, если продукт является свободным основанием, соль присоединения кислоты, в частности фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты, может быть получена путем растворения свободного основания в подходящем растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии с традиционными методиками получения солей
15 присоединения кислоты из основных соединений. ССДОТ будет понятны различные методологии синтеза, которые могут быть использованы без излишних экспериментов для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот или солей присоединения оснований.

Термин «сольваты» означает формы с присоединенным растворителем,
20 которые содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения склонны удерживать фиксированное молярное отношение молекул растворителя в твердом состоянии, образуя тем самым сольват. Когда растворителем является вода, образованный сольват представляет собой гидрат, а когда растворителем является спирт, образованный сольват представляет
25 собой алкогольат. Гидраты образуются посредством комбинации одной или более молекул воды с одной молекулой веществ, в которой вода сохраняет свое молекулярное состояние как H₂O, при этом подобная комбинация способна образовывать один или более гидратов, например, полугидрат, моногидрат и дигидрат.

30 Термин «дейтерий» означает соединение, образованное путем замены одного или более, например, 1, 2 или 3 атомов водорода в соединении его изотопом дейтерия, где в положении замены содержание изотопа дейтерия (т.е. степень

дейтерия) элемента дейтерия по меньшей мере больше, чем естественное содержание. В некоторых вариантах реализации дейтерат в соединении формулы (I) или в соединении его подформулы (I-1) имеет степень дейтерации по меньшей мере 50% (например, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 5 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% или любое значение между ними). Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (I) или соединение его подформулы (I-1) имеет степень дейтеризации более 99,9% или до 100%.

Используемые в настоящем описании термины «группа(ы)» и «радикал(ы)» являются синонимами и означают функциональные группы или фрагменты молекул, 10 присоединяемые к другим фрагментам молекул.

Термин "активный ингредиент" используется в настоящем документе для обозначения химического вещества с биологической активностью, такого как соединение формулы (I) согласно настоящему изобретению (например, соединение согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) или его 15 фармацевтически приемлемая соль. Согласно некоторым вариантам реализации «активный ингредиент» представляет собой химическое вещество, имеющее фармацевтическое применение, и его фармацевтическая активность может быть определена с помощью соответствующих исследований *in vitro* или *in vivo* (например, доклинических или клинических исследований).

20 Термины «лечить» или «лечение» заболевания или расстройства, в контексте достижения терапевтического эффекта, относятся к введению одного или более фармацевтических веществ, в частности соединения формулы (I), описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, который имеет заболевание или расстройство, или имеет симптом заболевания или 25 расстройства, или имеет предрасположенность к заболеванию или расстройству, с целью вылечить, облегчить, облегчить, изменить, поправить, улучшить или повлиять на заболевание или расстройство, симптомы заболевания или расстройства, или предрасположенность к заболеванию или расстройству. Следовательно, «лечение», описанное в настоящем документе, включает профилактическое лечение, 30 лечебное лечение и паллиативное лечение. Согласно некоторым вариантам реализации заболевание или расстройство представляет собой аутоиммунное заболевание или воспалительное заболевание.

Термины «лечение», «приведение в контакт» и «взаимодействие», в контексте химической реакции, означают добавление или смешивание двух или более реагентов при соответствующих условиях для получения указанного и/или требуемого продукта. Следует понимать, что реакция, которая позволяет получить

5 указанный и/или требуемый продукт, необязательно осуществляется непосредственно после объединения двух реагентов, которые были первоначально добавлены, то есть, может существовать одно или более промежуточных соединений, которые образуются в смеси, и которые, в конечном счете, приводят к образованию указанного и/или требуемого продукта.

10 Термин «эффективное количество», используемый в настоящем описании, относится к количеству ингибитора RIPK1, которое достаточно, чтобы в целом обеспечить терапевтический эффект у пациентов, нуждающихся в лечении заболевания или расстройства, опосредованного частично или полностью активностью RIPK1. Эффективные дозы или количества активного ингредиента

15 согласно настоящему изобретению можно установить с помощью способов, таких как моделирование, исследования с увеличением дозы или клинические исследования, а также принимая во внимание факторы, например, способы введения, фармакокинетики агента, тяжести заболевания или расстройства, предыдущей или продолжающейся терапии субъекта, состояния здоровья субъекта и реакции на

20 лекарственные средства, а также мнение лечащего врача.

В качестве примера доза составляет от примерно 0,0001 до примерно 200 мг активного вещества/кг массы тела/сутки, например примерно от 0,001 до 100 мг/кг массы тела/сутки, или примерно от 0,01 до 35 мг/кг массы тела/сутки, или примерно от 0,1 до 10 мг/кг массы тела/сутки, в сутки в виде одной или отдельных единиц

25 дозировки (например, BID, TID, QID). Для человека весом 70 кг, подходящая доза составляет от примерно 0,05 до примерно 7 г/сутки, или от примерно 0,2 до примерно 5 г/сутки.

Термин «ингибирование» или «ингибирование» относится к уменьшению биологической активности по отношению к биологической активности. Термин

30 «ингибирование активности RIPK1» относится к снижению активности RIPK1 в виде как прямого, так и косвенного ответа на присутствие соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли по отношению к активности RIPK1 в

отсутствие соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем описании. Снижение активности может быть связано с прямым взаимодействием соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, с RIPK1, или вследствие
5 взаимодействия соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, с одним или более другими факторами, которые в свою очередь влияют на активность RIPK1. Например, присутствие соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в настоящем документе, может уменьшить активность RIPK1 путем прямого
10 связывания с RIPK1, путем прямого или косвенного влияния на другой фактор или путем прямого или косвенного уменьшения количества RIPK1, присутствующего в клетке или организме.

Термин «субъект», используемый в настоящем описании, означает млекопитающих и немлекопитающих. Млекопитающее представляет собой любого
15 представителя класса млекопитающих, включая, но не ограничиваясь ими, человека; нечеловекообразных приматов, таких как шимпанзе, и другие виды человекообразных обезьян и обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы и свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как
20 крысы, мыши и морские свинки; и им подобных. Примеры немлекопитающих включают, но не ограничиваются ими, птиц и им подобных. Термин «субъект» не означает конкретный возраст или пол. Согласно некоторым вариантам реализации субъектом является человек.

Термин «фармацевтически приемлемый» относится к тому, что вещества,
25 определенные после термина, могут быть использованы для получения фармацевтической композиции, которая в целом является безопасной, нетоксичной и не имеет нежелательных биологических или других свойств, особенно для фармацевтического применения для человека.

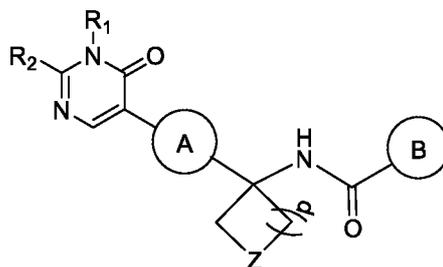
Термин «примерно» в настоящем документе означает приблизительно, в районе,
30 ориентировочно или около. Когда термин «примерно» используется в сочетании с числовым диапазоном, он регулирует диапазон путем расширения верхнего или нижнего предела указанного числового значения. В целом, термин «примерно»

используется в настоящем описании для модификации числового значения, выше или ниже указанного значения посредством 20% отклонения.

Технические и научные термины, используемые в настоящем документе и не определенные конкретно, имеют значения, обычно понимаемые средним специалистом в данной области техники (ССДОТ), к которой относится настоящее изобретение.

Подробное описание вариантов реализации изобретения

Вариант реализации 1. Соединение формулы I:



10

(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, где

R₁ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, цианозамещенный C₁₋₆ алкил, -(C₁₋₆ алкилен)_n-C₃₋₆ циклоалкил, -(C₁₋₆ алкилен)_n-фенил, -(C₁₋₆ алкилен)_n-4-6-членный гетероциклический или -(C₁₋₆ алкилен)_n-5-6-членный гетероарил; где каждый из C₃₋₆ циклоалкила, фенила, 4-6-членного гетероциклического и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, -NH₂, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, -O(C₁₋₆ алкила), -O(C₁₋₆ галогеналкила), -NH(C₁₋₆ алкила) и -N(C₁₋₆ алкила)₂;

20

R₂ представляет собой водород, галоген, -CN, -NH₂, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, -O(C₁₋₆ алкил), -O(C₁₋₆ галогеналкил), -NH(C₁₋₆ алкил) или -N(C₁₋₆ алкил)₂;

25

Z представляет собой O, NR₃ или CR₄R₅;

R₃ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

каждый R₄ и R₅ независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -OH, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -O(C₁₋₆ алкила), -O(C₁₋₆ галогеналкила) и C₃₋₆ циклоалкила;

А

представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, -NH₂, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, -O(C₁₋₆ алкила), -O(C₁₋₆ галогеналкила), -NH(C₁₋₆ алкила) и -N(C₁₋₆ алкила)₂;

В

представляет собой 5-12-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, оксо, -NH₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, -O(C₁₋₆ алкила), -O(C₁₋₆ галогеналкила), -NH(C₁₋₆ алкила), -N(C₁₋₆ алкила)₂, -(C₁₋₆ алкилен)_n-C₃₋₆ циклоалкила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-фенила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-4-6-членного гетероциклила и -(C₁₋₆ алкилен)_n-5-6-членного гетероарила; где каждый из фенила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, -NH₂, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, -O(C₁₋₆ алкила), -O(C₁₋₆ галогеналкила), -NH(C₁₋₆ алкила), -N(C₁₋₆ алкила)₂ и C₃₋₆ циклоалкила;

n равен 0 или 1;

p равен 0 или 1.

Вариант реализации 2. Соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по варианту реализации изобретения 1, где R₁ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, цианозамещенный C₁₋₆ алкил, -(C₁₋₆ алкилен)_n-C₃₋₆ циклоалкил или -(C₁₋₆ алкилен)_n-4-6-членный гетероциклил; и при этом каждый из C₃₋₆ циклоалкила и 4-6-членного гетероциклила необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, -NH₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -O(C₁₋₆ алкила), -O(C₁₋₆ галогеналкила), -NH(C₁₋₆ алкила) и -N(C₁₋₆ алкила)₂.

Вариант реализации 3. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по варианту реализации изобретения 2, где R₁ представляет собой C₁₋₆

алкил, C₁₋₆ галогеналкил, цианозамещенный C₁₋₆ алкил, -(C₁₋₆ алкилен)_n-C₃₋₆ циклоалкил или -(C₁₋₆ алкилен)_n-4-6-членный гетероцикл; при этом каждый из C₃₋₆ циклоалкила и 4-6-членного гетероцикла необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена и C₁₋₆ алкила.

5 Вариант реализации 4. Соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно варианту реализации изобретения 3, где R₁ представляет собой C₁₋₆ алкил, и предпочтительно R₁ представляет собой метил или изопропил.

10 Вариант реализации 5. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно варианту реализации изобретения 3, где R₁ представляет собой C₁₋₆ галогеналкил, -(C₁₋₆ алкилен)_n-C₃₋₆ циклоалкил или -(C₁₋₆ алкилен)_n-4-6-членный гетероцикл; где C₃₋₆ циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена и C₁₋₆ алкила;

15 предпочтительно R₁ представляет собой -(C₁₋₆ алкилен)_n-C₃₋₆ циклоалкил, где C₃₋₆ циклоалкил необязательно замещен одним или более атомами галогена, и n равен 0 или 1; или R₁ представляет собой 4-6-членный гетероцикл, где 4-6-членный гетероцикл представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил.

20 Вариант реализации 6. Соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по любому из вариантов реализации изобретения 1-5, где R₂ представляет собой водород, -NH₂, C₁₋₆ алкил, -NH(C₁₋₆ алкил) или -N(C₁₋₆ алкил)₂; предпочтительно R₂ представляет собой водород, -NH₂ или C₁₋₆ алкил; и более
25 предпочтительно R₂ представляет собой водород.

Вариант реализации 7. Соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по любому из вариантов реализации 1-6, где p = 0, и Z представляет собой CR₄R₅; более предпочтительно, p = 0, и Z представляет собой CH₂.

30 Вариант реализации 8. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или

таутомер по любому из вариантов реализации 1-7, где $\textcircled{\text{A}}$ представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

5 предпочтительно $\textcircled{\text{A}}$ представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

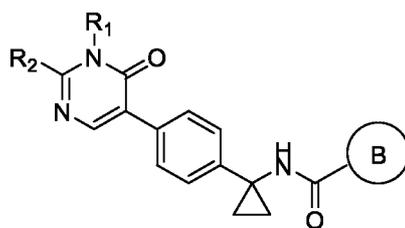
более предпочтительно $\textcircled{\text{A}}$ представляет собой фенил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из

10 галогена, C_{1-6} алкила или C_{1-6} галогеналкила; или $\textcircled{\text{A}}$ представляет собой пиридил.

Вариант реализации 9. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или

15 таутомер по любому из вариантов реализации 1-8, где $\textcircled{\text{B}}$ представляет собой 5-12-членный гетероарил, предпочтительно 5-10-членный гетероарил, более предпочтительно 5-9-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, C_{1-6} алкила, - (C_{1-6} алкилен) $_n$ - C_{3-6} циклоалкила, -(C_{1-6} алкилен) $_n$ -фенила, -(C_{1-6} алкилен) $_n$ -4-6-членного гетероциклила и -(C_{1-6} алкилен) $_n$ -5-6-членного гетероарила; и где каждый из фенила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила
20 необязательно замещен одним или более атомами галогенов.

Вариант реализации 10. Соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер согласно варианту реализации 1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-1):



I-1

где

R₁ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, цианозамещенный C₁₋₆ алкил, -(C₁₋₆ алкилен)_n-C₃₋₆ циклоалкил или -(C₁₋₆ алкилен)_n-4-6 членный гетероцикл; где каждый из C₃₋₆ циклоалкила и 4-6 членного гетероцикла необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена и C₁₋₆ алкила; предпочтительно R₁ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, -(C₁₋₆ алкилен)_n-C₃₋₆ циклоалкил или -(C₁₋₆ алкилен)_n-4-6-членный гетероцикл; где C₃₋₆ циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена и C₁₋₆ алкила;

R₂ представляет собой водород, -NH₂, C₁₋₆ алкил, -NH(C₁₋₆ алкил) или -N(C₁₋₆ алкил)₂; предпочтительно R₂ представляет собой водород, -NH₂ или C₁₋₆ алкил; и более предпочтительно R₂ представляет собой водород;

 представляет собой 5-12-членный гетероарил, предпочтительно 5-10-членный гетероарил, более предпочтительно 5-9-членный гетероарил, который необязательно замещен одним или более группами, независимо выбранными из: галогена, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-C₃₋₆ циклоалкила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-фенила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-4-6-членного гетероцикла и -(C₁₋₆ алкилен)_n-5-6-членного гетероарила; при этом каждый из фенила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6-членного гетероцикла и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен одним или более галогенами;

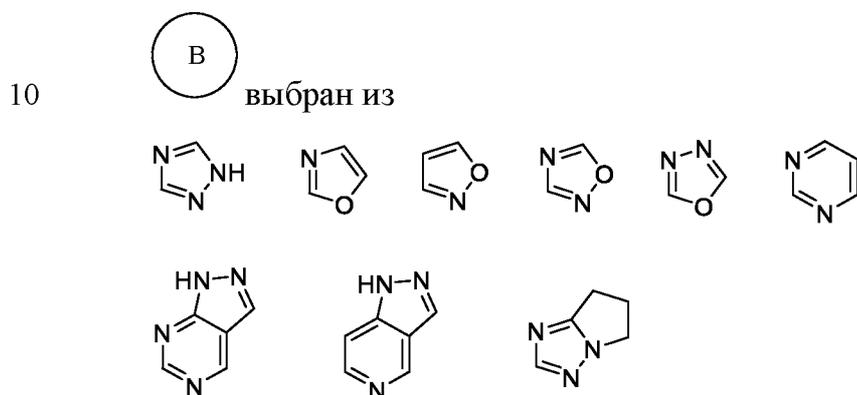
и n равен 0 или 1.

Вариант реализации 11. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер

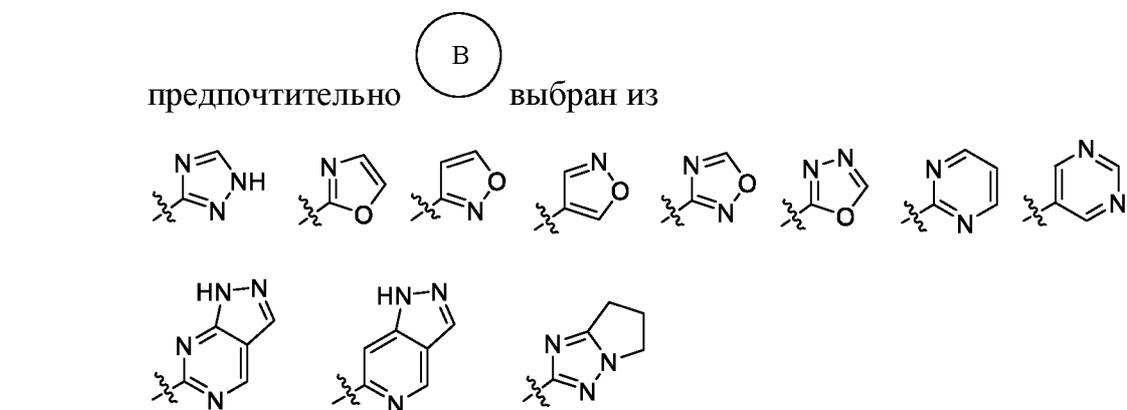
или таутомер по любому из вариантов реализации 1-10, где  представляет собой триазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, пиримидил, пирозолопиримидил, пирозолопиридил или дигидропирротриазолил, каждый из

которых необязательно замещен одной или более группами, независимо
выбранными из: галогена, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-C₃₋₆ циклоалкила, -(C₁₋₆
алкилен)_n-фенила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-4-6-членного гетероциклила и -(C₁₋₆ алкилен)_n-5-
6-членного гетероалкила; и где каждый из фенила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6-членного
5 гетероциклила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен одним или более
атомами галогенов.

Вариант реализации 12. Соединение формулы (I), или его фармацевтически
приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или
таутомер по варианту реализации 11, где



каждый из которых необязательно замещен одной или более группами,
независимо выбранными из: галогена, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-C₃₋₆ циклоалкила,
-(C₁₋₆ алкилен)_n-фенила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-4-6-членного гетероциклила и -(C₁₋₆
15 алкилен)_n-5-6-членного гетероарила; при этом каждый из фенила, C₃₋₆-циклоалкила,
4-6-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен
одним или более галогенами;

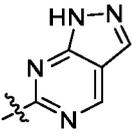


20 каждый из которых необязательно замещен одной или более группами,
независимо выбранными из: галогена, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-C₃₋₆ циклоалкила,
-(C₁₋₆ алкилен)_n-фенила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-4-6-членного гетероциклила и -(C₁₋₆

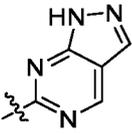
алкилен)_n-5-6-членного гетероарила; где каждый из фенила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен одним или более галогенами.

Вариант реализации 13. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер

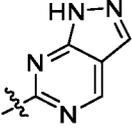
или таутомер согласно варианту реализации изобретения 12, где  представляет

с собой , который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкилена)_n-C₃₋₆ циклоалкила, -(C₁₋₆ алкилена)_n-фенила, -(C₁₋₆ алкилена)_n-4-6-членного гетероциклила и -(C₁₋₆ алкилена)_n-5-6-членного гетероарила; и где каждый из C₃₋₆ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен одним или более атомами галогенов, и n равен 0 или 1.

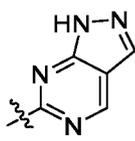
Вариант реализации 14. Соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по варианту реализации 13, где

 представляет собой , который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: C₁₋₆ алкила;

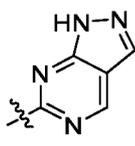
или

 представляет собой , который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -(C₁₋₆ алкилен)_n-C₃₋₆ циклоалкила, где n равен 0 или 1; где C₃₋₆ циклоалкил необязательно замещен одним или более атомами галогена;

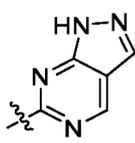
или

В представляет собой , который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n\text{-фенила}$, где n равен 0 или 1;

или

5 В представляет собой , который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: 4-6-членного гетероциклила; где 4-6-членный гетероциклил представляет собой оксетанил;

или

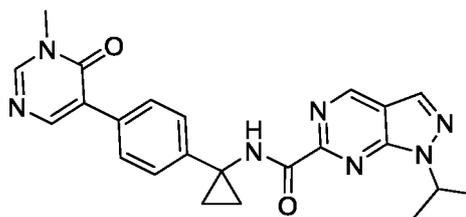
10 В представляет собой , который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: 5-6-членного гетероарила; где 5-6-членный гетероарил представляет собой пиридил.

Вариант реализации 15. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль согласно варианту реализации 1, где соединение формулы (I) выбрано из соединений 1-19, 22-48 и 53-95:

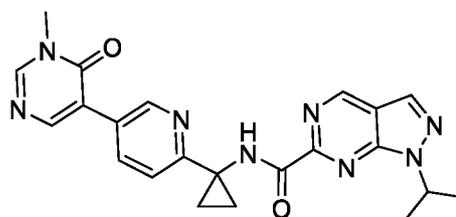
Структура

№ соединения

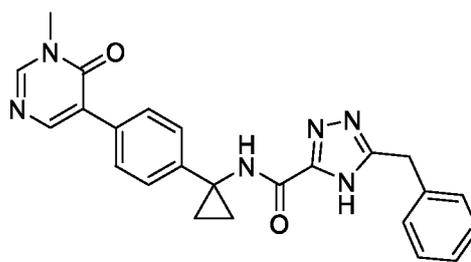
1



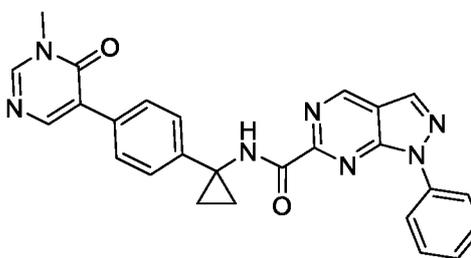
2



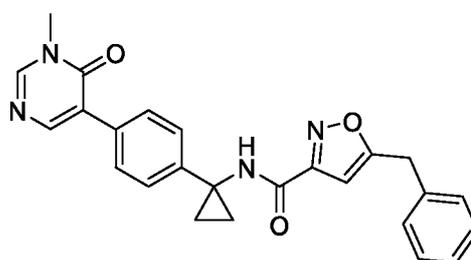
3



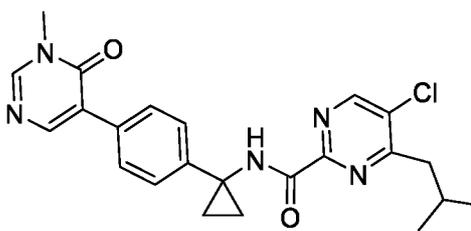
4



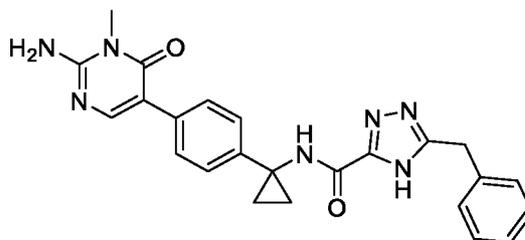
5



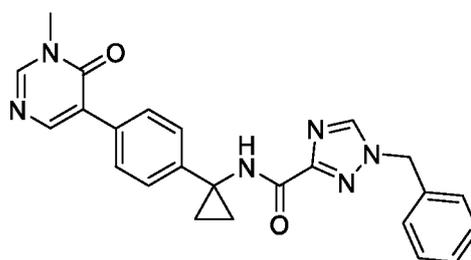
6



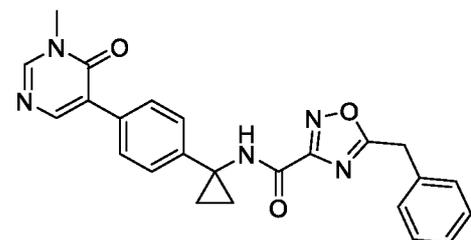
7



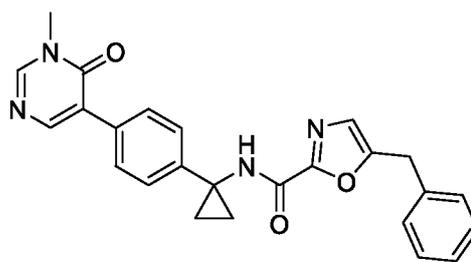
8



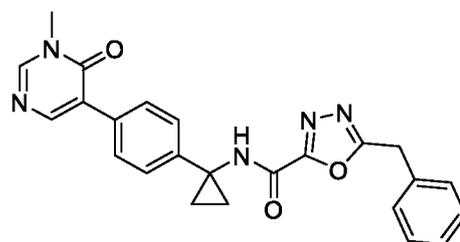
9



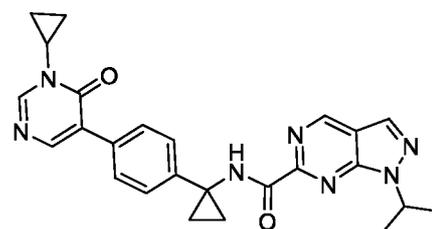
10



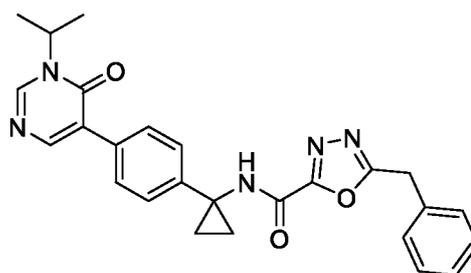
11



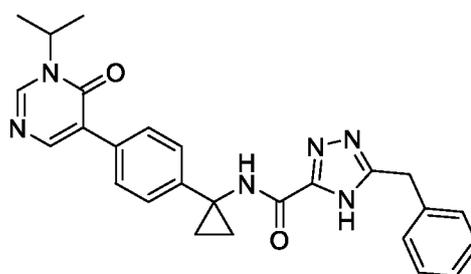
12



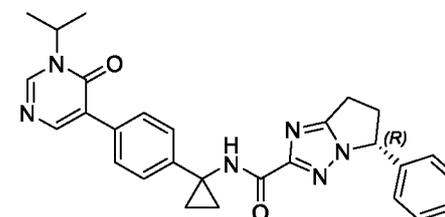
13



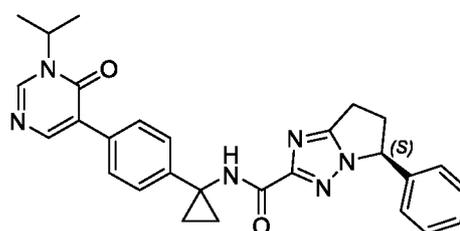
14



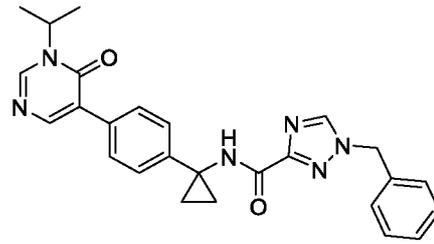
15 и 16



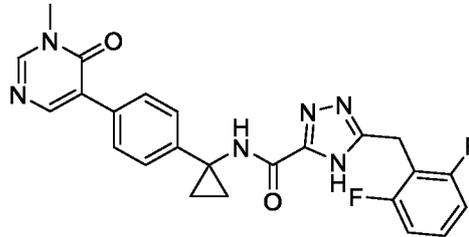
и



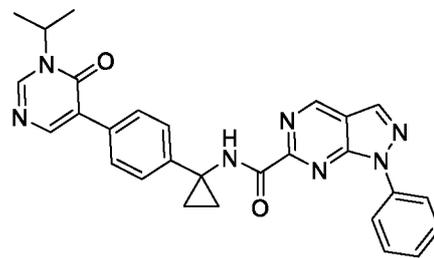
17



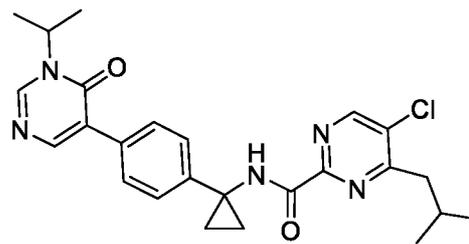
18



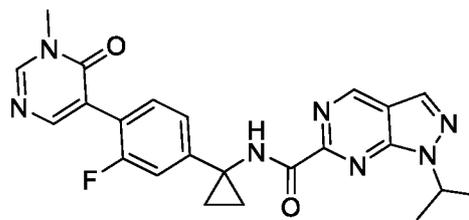
19



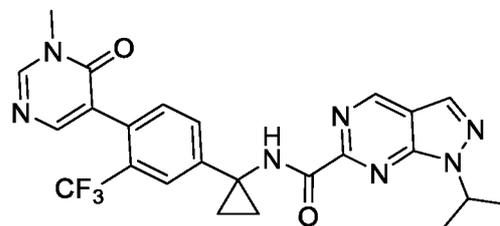
22



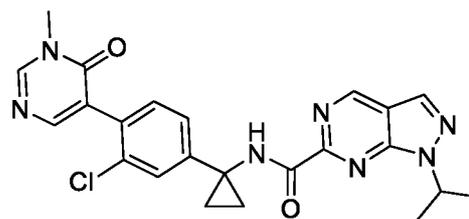
23



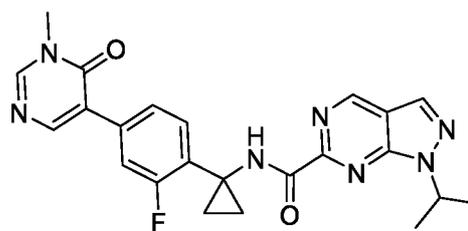
24



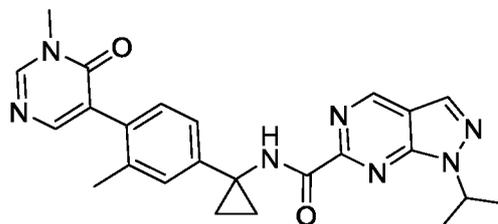
25



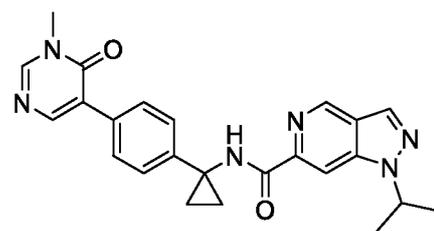
26



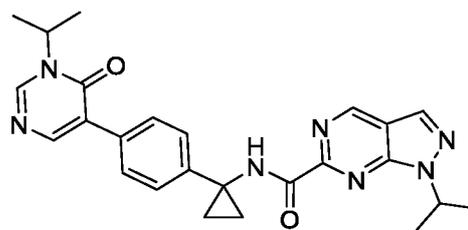
27



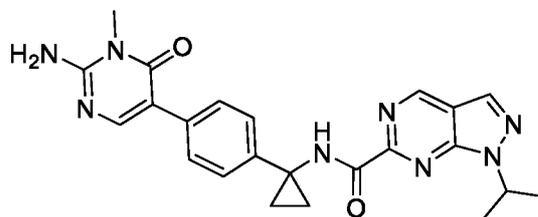
28



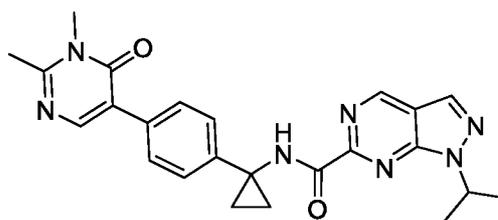
29



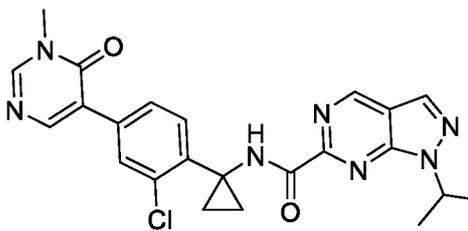
30



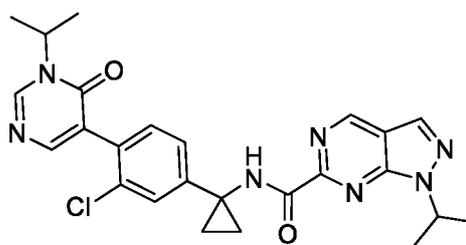
31



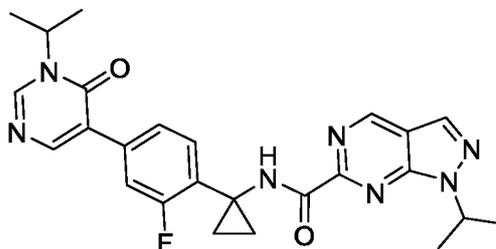
32



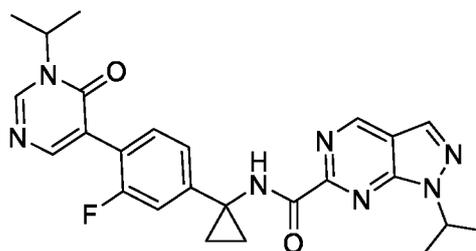
33



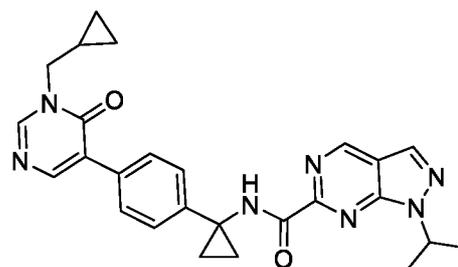
34



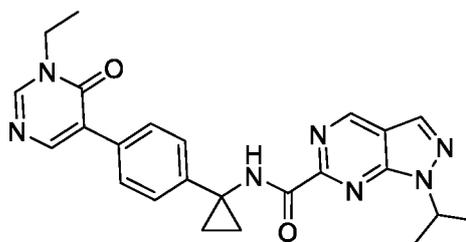
35



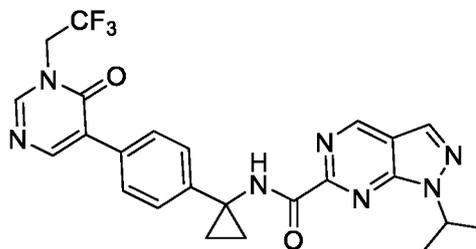
36



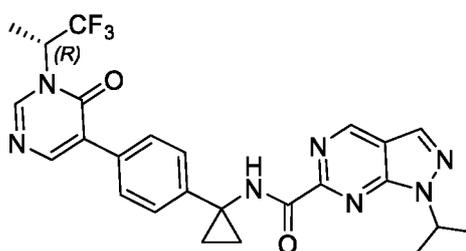
37



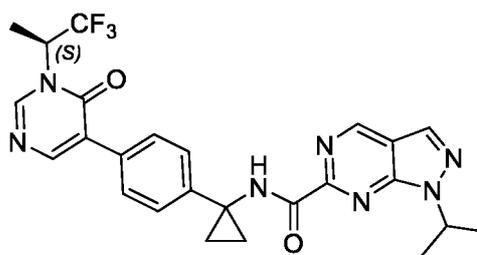
38



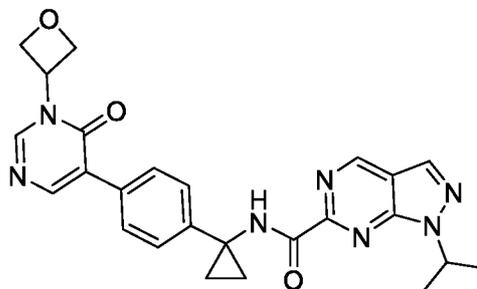
39



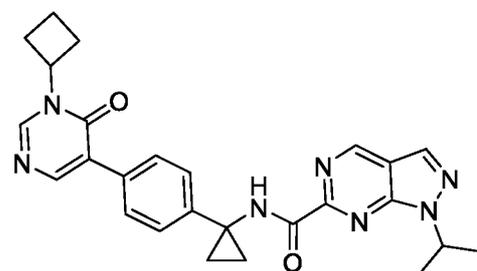
40



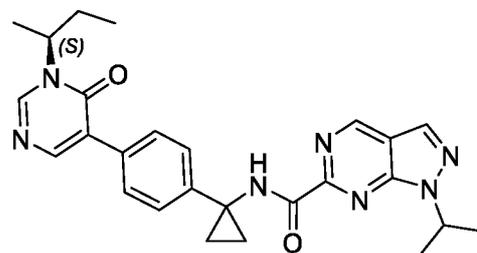
41



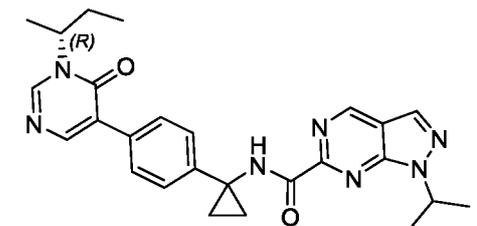
42



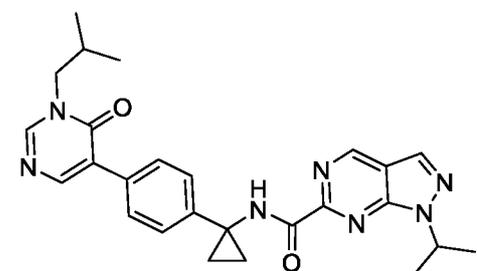
43



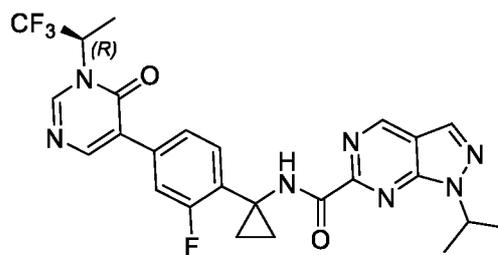
44



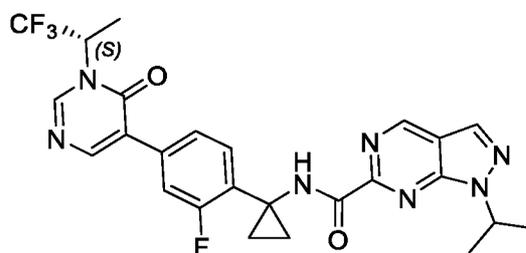
45



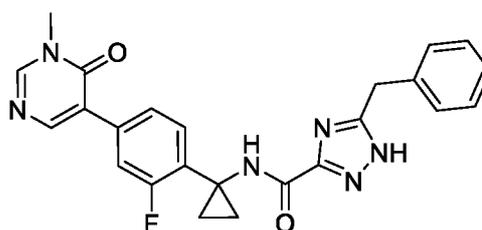
46



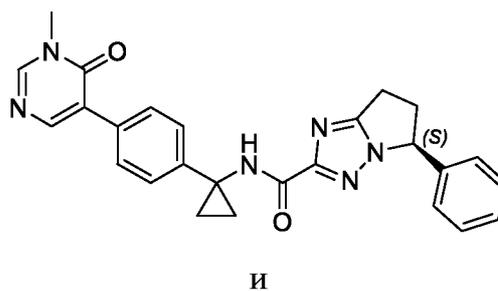
47



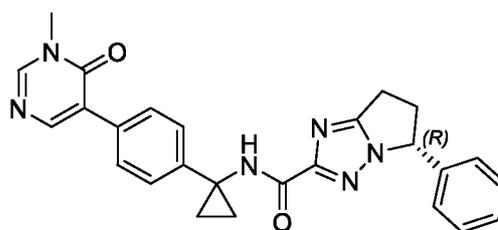
48



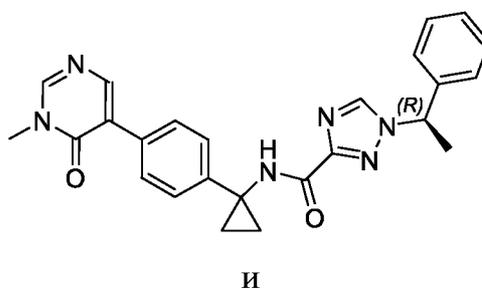
53 и 54



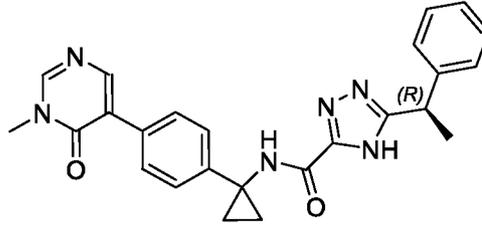
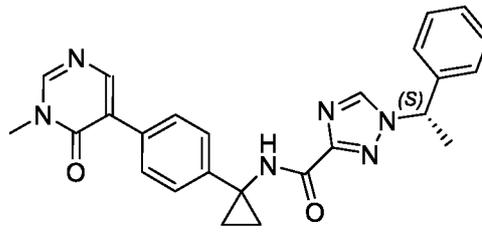
И



55 и 56

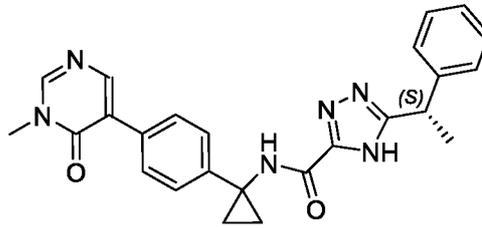


И

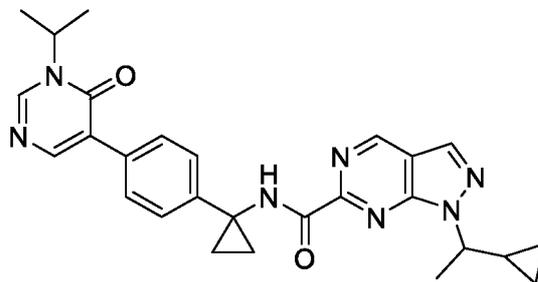


57 и 58

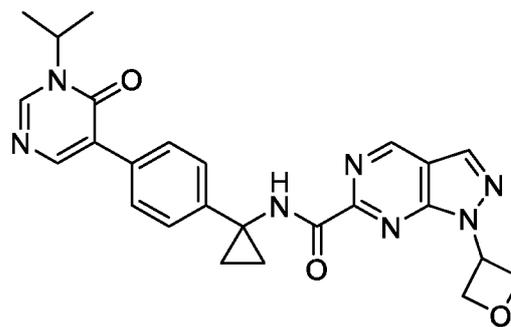
И



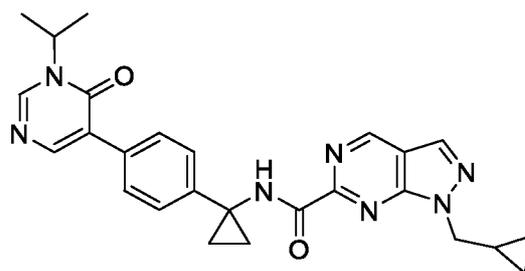
59



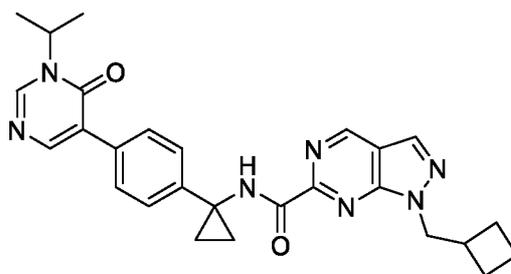
60



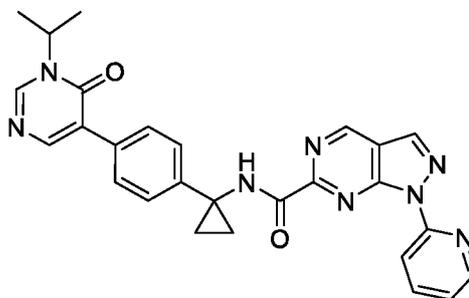
61



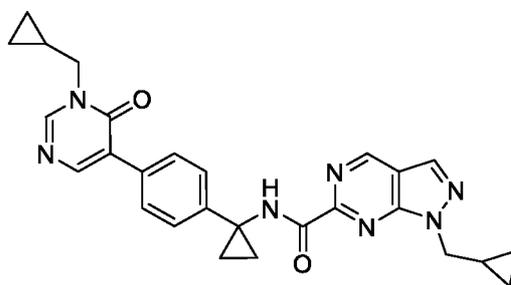
62



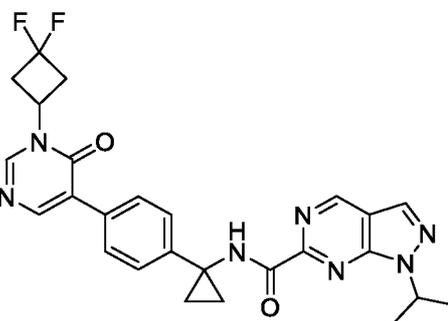
63



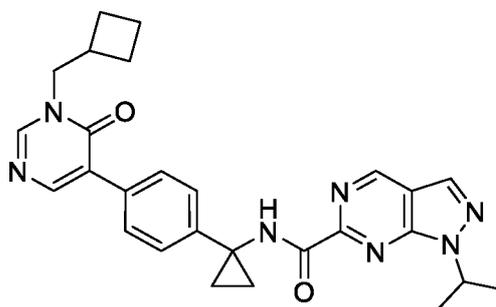
64



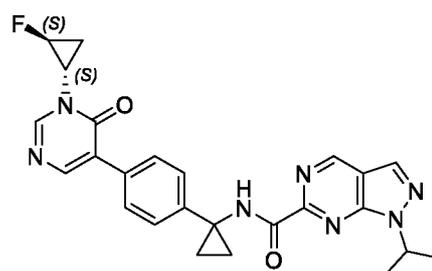
65



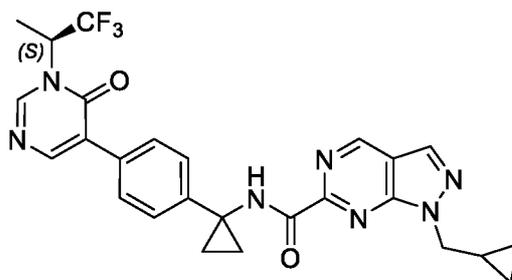
66



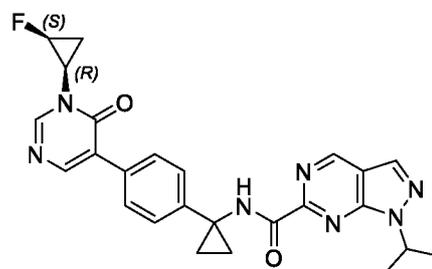
67



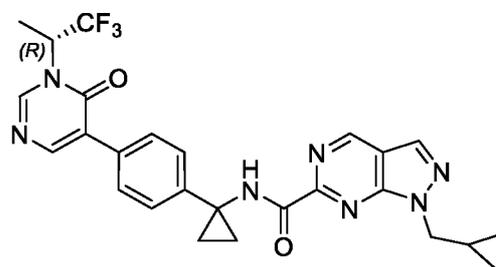
68



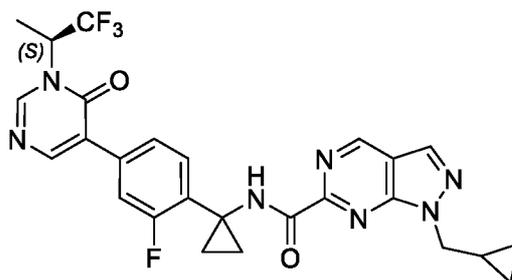
69



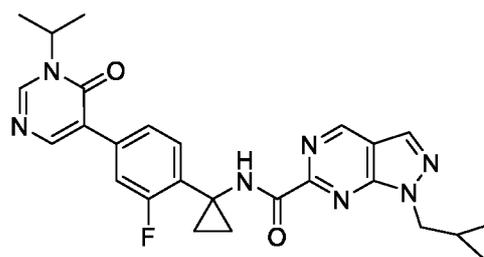
70



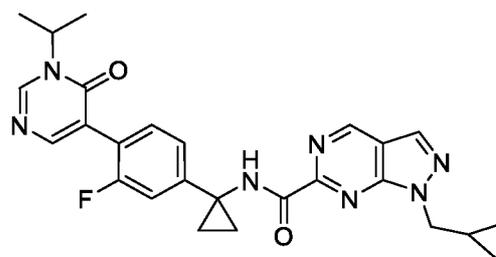
71



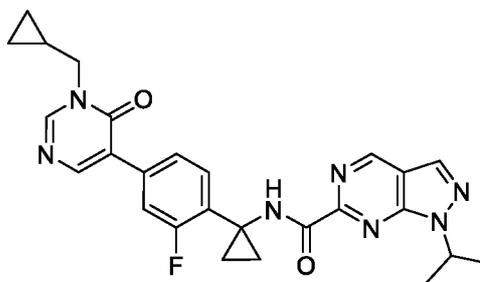
72



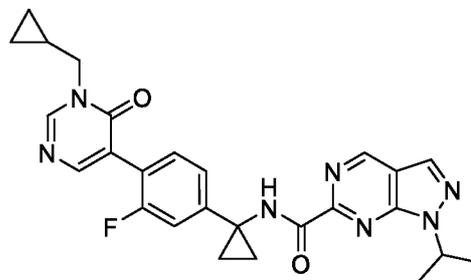
73



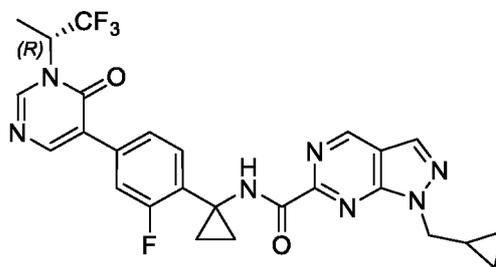
74



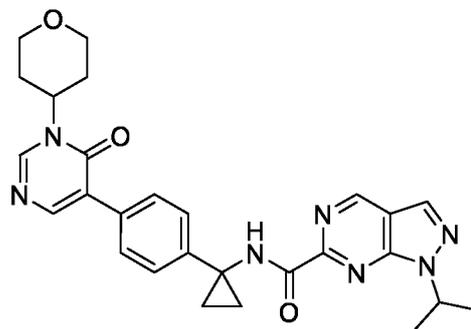
75



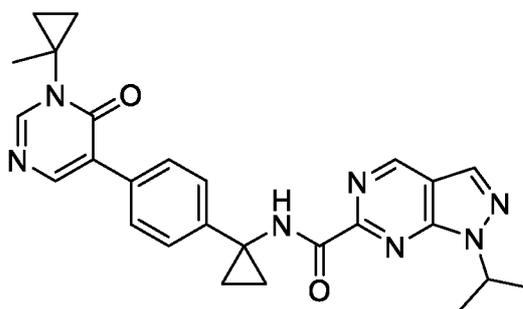
76



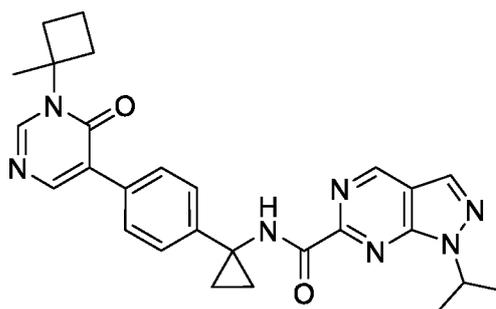
77

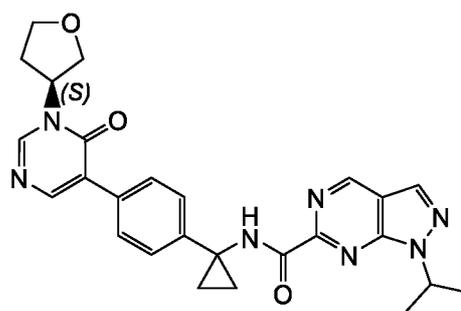


78



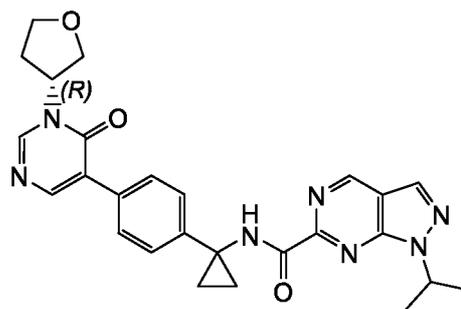
79





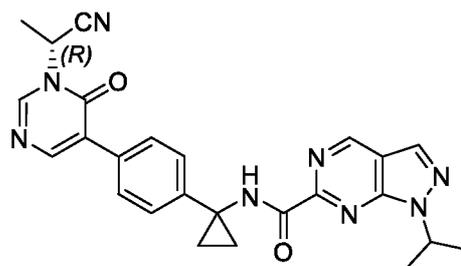
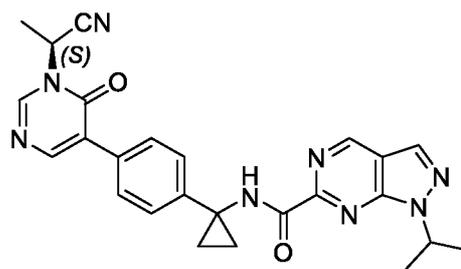
80 и 81

и



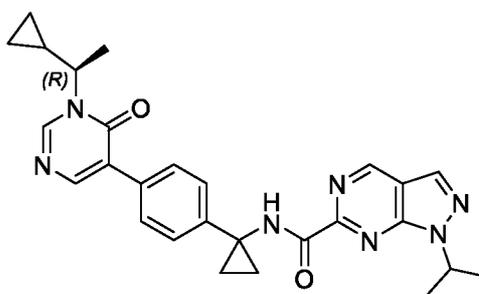
82 и 83

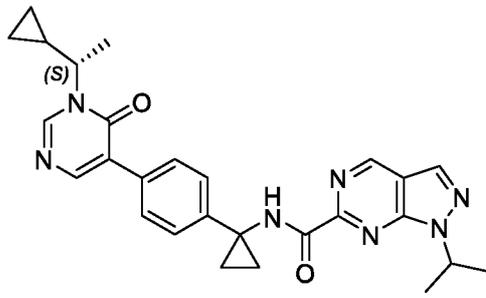
и



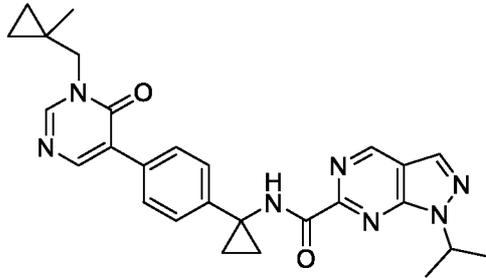
84 и 85

и

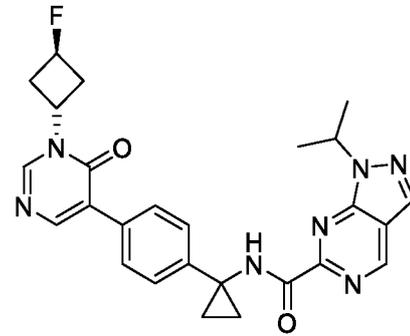




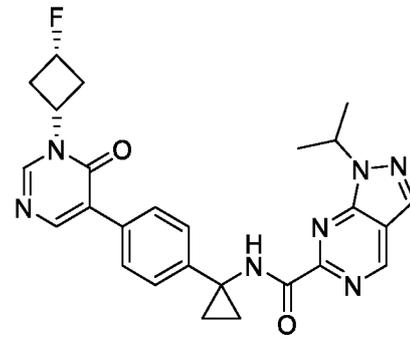
86



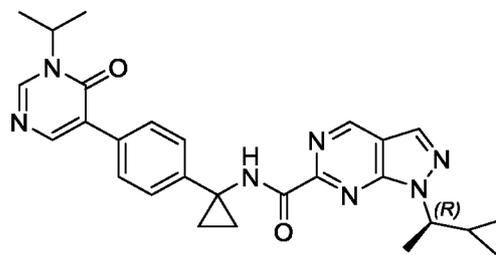
87 и 88



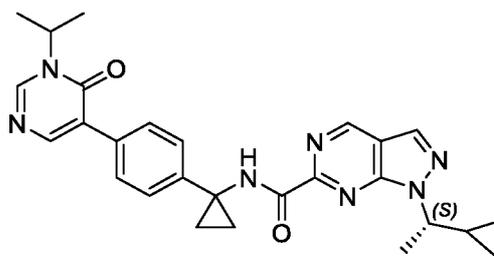
И



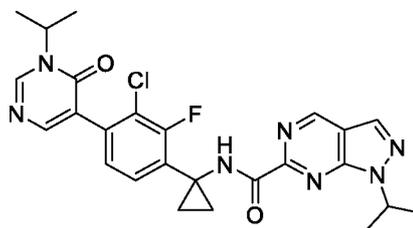
89 и 90



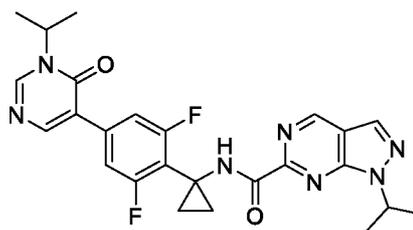
И



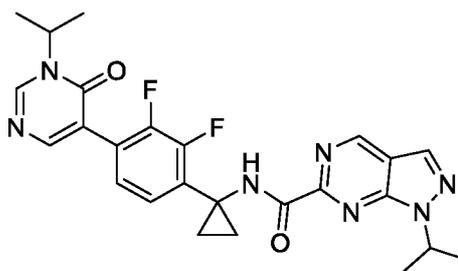
91



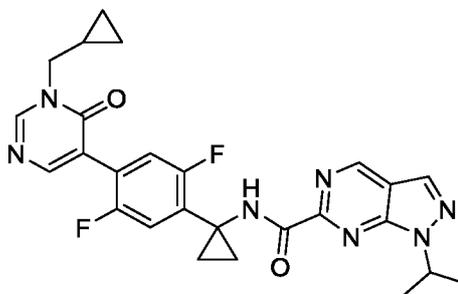
92



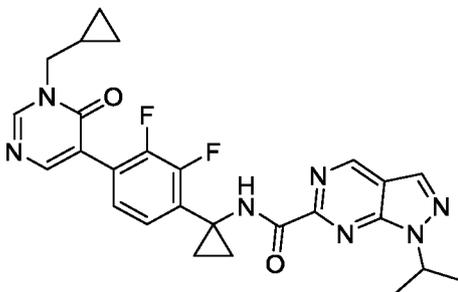
93



94



95



Вариант реализации 16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль согласно любому из вариантов реализации изобретения 1-15 и обязательно содержащая фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант реализации 17. Способ ингибирования активности RIPK1 *in vivo* или *in vitro*, включающий приведение в контакт RIPK1 с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли согласно любому из вариантов реализации 1-15.

5 Вариант реализации 18. Способ лечения заболевания, частично или полностью опосредованного RIPK1, у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли согласно любому из вариантов реализации 1-15.

10 Вариант реализации 19. Способ согласно варианту реализации 18, где указанное заболевание выбрано из аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, нейродегенеративного заболевания и рака.

Вариант реализации 20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-15 для применения в качестве лекарственного средства.

15 Вариант реализации 21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-15 для применения для лечения заболевания, частично или полностью опосредованного RIPK1, у субъекта.

20 Вариант реализации 22. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль согласно варианту реализации 21, где указанное заболевание выбрано из аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, нейродегенеративного заболевания и рака.

25 Вариант реализации 23. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из вариантов реализации 1-15 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, частично или полностью опосредованного RIPK1, у субъекта.

Вариант реализации 24. Применение согласно варианту реализации 23, где указанное заболевание выбрано из аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, нейродегенеративного заболевания и рака.

30 Вариант реализации 25. Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль согласно любому из вариантов реализации 1-15 и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент.

Вариант реализации 26. Фармацевтическая комбинация по варианту реализации 25, где указанный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент или антинеопластический агент; предпочтительно антинеопластический агент, выбранный из радиотерапевтического агента, химиотерапевтического агента, иммунотерапевтического агента и терапевтического агента направленного действия.

Заболевания, частично или полностью опосредованные RIPK1, описанные в настоящем документе, могут быть более конкретно выбраны из рассеянного склероза, системной склеродермии, воспалительных заболеваний кишечника (включая болезнь Крона, язвенный колит), псориаза, атопического дерматита, астмы, хронической обструктивной болезни легких, болезни Бехчета, ревматоидного артрита, спинального артрита, остеоартрита, системного ювенильного идиопатического артрита (SoJIA), пигментного ретинита, дегенерации сетчатки, возрастной макулярной дегенерации, панкреатита, ишемическая реперфузионная травма паренхиматозных органов, отторжение трансплантата органа, септицемия, синдром системного воспалительного ответа, химиотерапевтические препараты, вызванные повреждением органов, неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная жировая болезнь печени, атеросклероз, болезнь Гоше, болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз (БАС) и спинальная мышечная атрофия (СМА).

Аутоиммунное заболевание или воспалительное заболевание, описанное в настоящем документе, может быть более конкретно выбрано из рассеянного склероза, системной склеродермии, воспалительных заболеваний кишечника (включая болезнь Крона, язвенный колит), псориаза, атопического дерматита, астмы, хронической обструктивной болезни легких, болезни Бехчета, ревматоидного артрита, спинального артрита, остеоартрита, системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА), ишемии, реперфузионной травмы паренхиматозных органов, отторжения трансплантата, септикемии, синдрома системного воспалительного ответа, системной красной волчанки и аутоиммунного нефрита.

Нейродегенеративные заболевания, описанные в настоящем документе, могут быть более конкретно выбраны из болезни Паркинсона (БП), множественной

системной атрофии (МСА), болезни Альцгеймера (БА), лобно-височной долевой деменции, болезни Хантингтона (БХ), кортикобазальной дегенерации, спиноцереbellлярной атаксии (СЦА), бокового амиотрофического склероза (БАС), спинальной мышечной атрофии (СМА), наследственной двигательной и сенсорной 5 нейропатии (НДСН) и т.д.

Рак, описанный в настоящем документе, может представлять собой солидную опухоль или гематологическую злокачественную опухоль (например, лейкоз, лимфому или миелому).

Общие способы синтеза

10 Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе, могут быть синтезированы с использованием коммерчески доступных материалов, способами, известными в данной области техники, или способами, описанными в настоящей заявке. Способы синтеза, показанные на 15 схемах 1 и 2, иллюстрируют общие способы синтеза для получения соединений согласно настоящему изобретению.

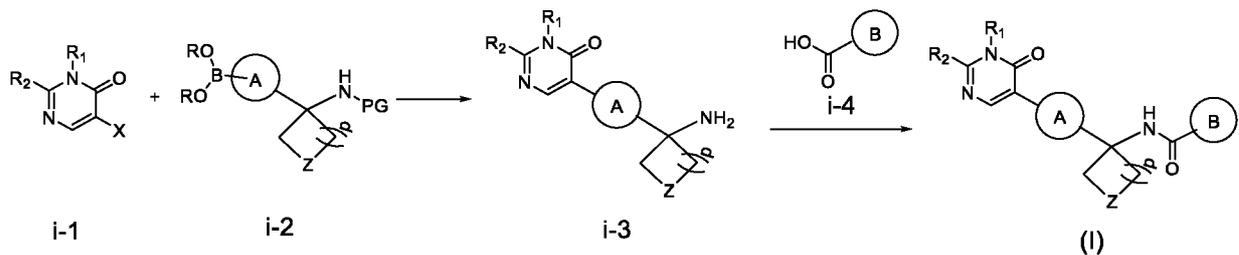
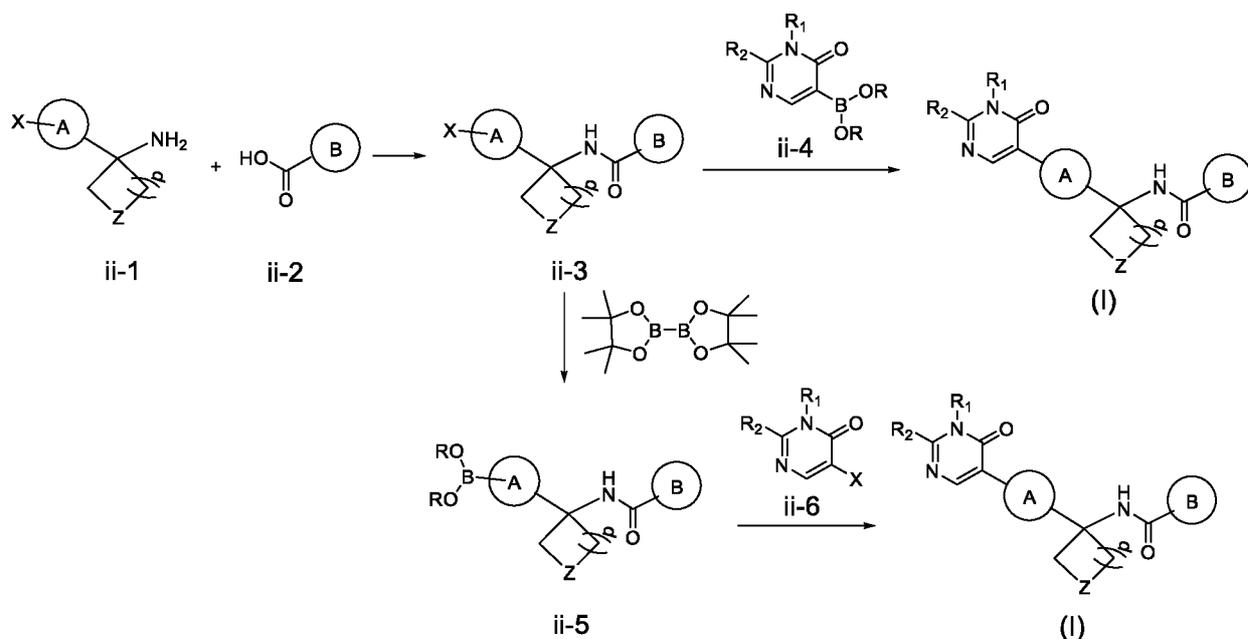


Схема 1

Как показано на схеме 1, соединение формулы i-1 подвергают реакции 20 сочетания и реакции снятия защиты с соединением формулы i-2 с получением аминсоединения формулы i-3, которое подвергают реакции конденсации с соединением карбоновой кислоты формулы i-4 с получением соединения формулы

(I), где R₁, R₂, Z, p, ,  являются такими, как описано выше; X представляет собой галоген; PG представляет собой защитную группу; B(OR)₂ представляет собой бороновую кислоту или борат.



Как показано на схеме 2, соединение формулы **ii-1** подвергают реакции конденсации с соединением формулы **ii-2** с получением соединения формулы **ii-3**,
 5 затем подвергают реакции связывания с бороновой кислотой или боратом формулы **ii-4** с получением соединения формулы (I); или соединение формулы **ii-3** подвергают взаимодействию с бис(пинаколато)дибороном с получением соединения формулы **ii-5**, затем подвергают реакции связывания с галогенированным соединением формулы **ii-6** с получением соединения формулы (I), где R_1 , R_2 , Z, p, \textcircled{A} , \textcircled{B}
 10 являются такими, как описано выше; X представляет собой галоген; $B(OR)_2$ представляет собой бороновую кислоту или борат.

Заместители соединений, полученных таким образом, могут быть дополнительно модифицированы с обеспечением других требуемых соединений. Преобразования в синтетической химии описаны, например, в R. Larock,
 15 *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, edited by L. Paquette, John Wiley and Sons (1995) и последующих изданиях.

Перед применением соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, описанная в настоящем документе, могут быть очищены
 20

посредством колоночной хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, кристаллизации или другими подходящими способами.

Фармацевтические композиции и применение

Композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, описанную в настоящем документе, можно вводить различными известными способами, например, перорально, парентерально, посредством ингаляционного спрея или с помощью имплантированного резервуара. Термин «парентеральный», используемый в настоящем описании, включает подкожное, внутрикожное, внутривенное, внутримышечное, внутрисуставное, 10 внутриартериальное, внутрисиновиальное, внутригрудинное, интратекальное, внутриочаговое и внутрочерепное введение инъекцией или инфузией.

Пероральная композиция может представлять собой любую приемлемую лекарственную форму для перорального применения, включая, но не ограничиваясь ими, таблетки, капсулы, порошки, эмульсии и водные суспензии, дисперсии и растворы. Обычно используемые носители для таблеток, включают 15 лактозу и кукурузный крахмал. Смазывающие агенты, такие как стеарат магния, также обычно добавляют в таблетки. Для перорального введения в форме капсулы подходящие разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Когда водные суспензии или эмульсии вводят перорально, активный ингредиент 20 может быть суспендирован или растворен в масляной фазе в комбинации с эмульгирующим или суспендирующим агентами. При необходимости, могут быть добавлены определенные подсластители, ароматизаторы или красители.

Стерильная композиция для инъекций (например, водная или масляная суспензия) может быть получена в соответствии с методиками, известными в данной 25 области, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов (например, Tween 80) и суспендирующих агентов. Стерильная инъекционная композиция также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном приемлемом для парентерального применения разбавителе или растворителе, например, в форме раствора в 1,3-бутандиоле. Среди 30 фармацевтически приемлемых носителей и растворителей, которые можно применять, следует отметить маннит, воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей

среды обычно применяют стерильные нелетучие масла (например, синтетические моно- или диглицериды). Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных вариантах, часто используются при приготовлении инъекционной композиции. Эти масляные растворы или суспензии также могут содержать разбавители или диспергирующие агенты на основе длинноцепочечных спиртов или карбоксиметилцеллюлозу или аналогичные диспергирующие агенты.

Композиция для ингаляций может быть получена в соответствии с методиками, хорошо известными в области приготовления фармацевтических составов, и может быть получена в форме растворов в физиологическом растворе с применением бензилового спирта или других подходящих консервантов, усилителей абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других солюбилизующих или диспергирующих агентов, известных в данной области.

Композиция для местного применения может быть приготовлена в форме масла, крема, лосьона, мази и им подобных. Подходящие носители для композиции включают растительные или минеральные масла, белый вазелин (белый мягкий парафин), жиры или масла с разветвленной цепью, животные жиры и высокомолекулярные спирты (более C₁₂). В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемый носитель представляет собой такой носитель, в котором активный ингредиент является растворимым. Также могут быть включены эмульгаторы, стабилизаторы, увлажнители и антиоксиданты, а также агенты для придания цвета или аромата, если это необходимо. Кроме того, в таких композициях для местного применения можно применять усилители трансдермального проникновения. Примеры таких усиливающих агентов можно найти в патентах США № 3989816 и 4444762.

Кремы могут быть получены из смеси минерального масла, самоэмульгирующегося пчелиного воска и воды, куда примешивают смесь активного ингредиента, растворенного в небольшом количестве масла, такого как миндальное масло. Пример такого крема представляет собой крем, который содержит примерно 40 частей воды, примерно 20 частей пчелиного воска, примерно 40 частей минерального масла и 1 часть миндального масла по массе. Мази могут

быть приготовлены способом, согласно которому смешивают раствор активного ингредиента в растительном масле, например, миндальном масле, с теплым мягким парафином, и полученной смеси дают возможность остыть. Пример такой мази представляет собой мазь, которая содержит примерно 30% по массе миндального масла и примерно 70% по массе белого мягкого парафина.

Фармацевтически приемлемый носитель относится к носителю, который совместим с активными ингредиентами композиции (и согласно некоторым вариантам реализации, способен стабилизировать активные ингредиенты) и безвреден по отношению к субъекту, подлежащего лечению. Так, например, солюбилизирующие агенты, такие как циклодекстрины (которые образуют специфические более растворимые комплексы с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, описанными в настоящем документе), можно применять в качестве фармацевтических вспомогательных веществ для доставки активных ингредиентов. Примеры других носителей включают коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, целлюлозу, лаурилсульфат натрия и пигменты, такие как D&C Yellow # 10.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может присутствовать в количестве 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400 и 500 мг в таблетке. Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может присутствовать в количестве 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400 и 500 мг в капсуле.

Для оценки практической применимости соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в настоящем описании, для ингибирования активности RIPK1 могут быть использованы подходящие анализы *in vitro*. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем описании, могут быть дополнительно исследованы на предмет пригодности для лечения аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний или рака с помощью анализов *in vivo*. Например, соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль, описанную в настоящем документе, можно вводить животным (например, модельным мышам), имеющим аутоиммунное заболевание или воспалительное

заболевание, и оценивать его терапевтический эффект. Если доклинические исследования прошли успешно, могут быть спрогнозированы диапазон дозировки и способы введения животным, таким как люди.

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для достижения благоприятного терапевтического или профилактического эффекта, например, у пациентов с аутоиммунным заболеванием или воспалительным заболеванием.

Термин «аутоиммунное заболевание» относится к заболеванию или расстройству, вытекающему из или направленному против собственных тканей или органов индивидуума, или к сегрегации или проявлениям, или состоянию, вытекающему из этого. Примеры аутоиммунных заболеваний включают, но не ограничиваются ими: хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), аллергический ринит, красную волчанку, миастению гравис, рассеянный склероз (РС), ревматоидный артрит (РА), коллаген-индуцированный артрит, псориаз, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), астму, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП) и миелопролиферативное заболевание, такое как миелофиброз, постполицилемия вера/эссенциальный тромбоцитоз, миелофиброз (миелофиброз после ИП/ЭТ).

Термин «воспалительное заболевание» или «воспалительное расстройство» относится к патологическому состоянию, которое приводит к воспалению, особенно вследствие хемотаксиса нейтрофилов. Неограничивающие примеры воспалительных заболеваний включают системное воспаление и местное воспаление, воспаление, связанное с иммуносупрессией, отторжение трансплантата органа, аллергическое заболевание, воспалительное заболевание кожи (включая псориаз и атопический дерматит); системную склеродермию и склероз; реакции, связанные с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК, такие как болезнь Крона и язвенный колит); ишемическое реперфузионное повреждение, включая реперфузионное повреждение ткани, вызванное хирургическим вмешательством, ишемию миокарда, такую как инфаркт миокарда, остановка сердца, реперфузия после операции на сердце и аномальная сократительная реакция коронарного сосуда после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики, хирургическое реперфузионное повреждение ткани при инсульте и аневризме брюшной аорты; отек

головного мозга, вторичный по отношению к инсульту; черепно-мозговая травма и геморрагический шок; асфиксию; респираторный дистресс-синдром у взрослых; острая травма легких; болезнь Бехчета; дерматомиозит; полимиозит; рассеянный склероз (РС); дерматит; менингит; энцефалит; увеит; остеоартрит; волчаночный нефрит; аутоиммунное заболевание, такое как ревматоидный артрит (РА), синдром Сьоргена и васкулит; заболевания, связанные с лейкопедезом; воспалительное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) и синдром повреждения нескольких органов, вторичный по отношению к септицемии или травме; алкогольный гепатит; бактериальную пневмонию; заболевание, опосредованное комплексом антиген-антитело, в том числе гломерулонефрит; пиелит; саркоидоз; иммунопатологические ответы на трансплантацию ткани/органа; воспаление легких, в том числе плеврит, альвеолит, васкулит, пневмонию, хронический бронхит, бронхоэктазию, диффузный панбронхиолит, гиперчувствительный пневмонит, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), муковисцидоз и др. Предпочтительно 15 показания включают, но не ограничиваются ими, хроническое воспаление, аутоиммунный диабет, ревматоидный артрит (РА), ревматоидный спондилит, подагрический артрит и другие артрозные состояния, рассеянный склероз (РС), астму, системную красную волчанку, респираторный дистресс-синдром у взрослых, болезнь Бехчета, псориаз, хроническое легочное воспалительное заболевание, 20 реакцию «трансплантат против хозяина», болезнь Крона, язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), болезнь Альцгеймера и пирез и любые заболевания, связанные с воспалением и связанными с ним состояниями.

Согласно некоторым вариантам реализации аутоиммунное заболевание или воспалительное заболевание выбрано из рассеянного склероза, системной 25 склеродермии, воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона, язвенного колита, псориаза, атопического дерматита, астмы, хронической обструктивной болезни легких, болезни Бехчета, ревматоидного артрита, спинального артрита, остеоартрита, системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА), ишемического реперфузионного повреждения паренхиматозных органов, 30 отторжения трансплантата, септикемии, синдрома системного воспалительного ответа, системной красной волчанки и аутоиммунного нефрита.

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, описанную в настоящем документе, можно применять для достижения благоприятного терапевтического или профилактического эффекта, например, у субъектов с нейродегенеративным заболеванием.

5 Термин «нейродегенеративные заболевания» относится к дегенеративным заболеваниям или расстройствам нервной системы, вызванным дегенерацией и апоптозом нейронов. Примеры нейродегенеративных заболеваний включают, но не ограничиваются ими: болезнь Паркинсона (БП), множественную системную атрофию, болезнь Альцгеймера (БА), лобно-височную долевую деменцию, болезнь Хантингтона (БХ), кортикобазальную дегенерацию, спиноцеребеллярную атаксию, боковой амиотрофический склероз (БАС), спинальную мышечную атрофию (СМА), наследственную моторную и сенсорную нейропатию (НМСН) и т.д.

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, описанную в настоящем документе, можно применять для достижения
15 благоприятного терапевтического или профилактического эффекта, например, у субъектов, имеющих рак.

В настоящем документе термин «рак» относится к клеточному расстройству, которое характеризуется неконтролируемой или нерегулируемой пролиферацией клеток, пониженной клеточной дифференцировкой, некорректной способностью
20 вторжения в окружающие ткани и/или способностью устанавливать новый рост на эктопических участках. Термин «рак» включает, но не ограничивается ими, солидные опухоли и гематологические злокачественные новообразования. Термин «рак» охватывает заболевания кожи, тканей, органов, костей, хрящей, крови и сосудов. Термин «рак» охватывает первичный рак и дополнительный
25 метастатический рак.

Неограничивающие примеры солидных опухолей включают рак поджелудочной железы; рак мочевого пузыря; колоректальный рак; рак молочной железы, включая метастатический рак молочной железы; рак предстательной железы, включая андроген-зависимый и андроген-независимый рак предстательной
30 железы; рак яичек; рак почки, включая, например, метастатическую почечно-клеточную карциному; карциному уротелия; рак печени; гепатоцеллюлярный рак; рак легкого, включая, например, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ),

5 бронхиолоальвеолярную карциному (БАК) и аденокарциному легкого; рак яичников, включая, например, прогрессирующий эпителиальный или первичный перитонеальный рак; рак шейки матки; рак эндометрия; рак желудка; рак пищевода; рак головы и шеи, включая, например, плоскоклеточную карциному головы и шеи;

10 рак кожи, включая, например, меланому и базальную карциному; нейроэндокринный рак, включая метастатические нейроэндокринные опухоли; опухоли головного мозга, включая, например, глиому, анапластическую олигодендроглиому, мультиформную глиобластому взрослых и анапластическую астроцитому взрослых; рак кости; саркома, включая, например, саркому Капоши;

15 карциному надпочечников; мезотелиальную карциному; хориокарциному; карциному мышц; карциному соединительной ткани; и карциному щитовидной железы.

Неограничивающие примеры гематологических злокачественных новообразований включают острый миелогенный лейкоз (ОМЛ); хронический

15 миелогенный лейкоз (ХМЛ), включая ускоренную фазу ХМЛ и бластную фазу ХМЛ (ХМЛ-БФ); острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ); хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ); лимфому Ходжкина; неходжкинскую лимфому (НХЛ); фолликулярную лимфому; лимфому из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ); В-клеточную лимфому; Т-клеточную лимфому; диффузную крупноклеточную В-

20 клеточную лимфому (ДВКЛ); множественную миелому (ММ); макроглобулинемию Вальденстрема; миелодиспластический синдром (МДС), включая рефрактерную анемию (РА), рефрактерную анемию с кольцевыми сидеробластами (РАКС), рефрактерную анемию с избытком бластов (РАИБ) и рефрактерную анемию с избытком бластов при трансформации (РАИБ-Т) и миелопролиферативный синдром.

25 Кроме того, соединение формулы (I) (например, соединение формулы (I-1) или соединение согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе, могут быть введены для лечения аутоиммунного заболевания, воспалительного

30 заболевания или рака в комбинации с дополнительными терапевтическими агентами. Дополнительные терапевтические агенты могут быть введены отдельно с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, описанной в настоящем описании, или включены с таким ингредиентом в фармацевтическую

композицию согласно изобретению, такую как комбинированный лекарственный препарат с фиксированной дозой. В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительные терапевтические агенты представляют собой агенты, которые, как известно или обнаружено, являются эффективными для лечения заболевания, частично или полностью опосредованного RIPK1, например, другого ингибитора RIPK1 или соединения, активного в отношении другой мишени, связанной с конкретным заболеванием. Комбинация может служить для повышения эффективности (например, путем включения в комбинации соединения, усиливающего активность или эффективность соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем описании), уменьшающего один или более побочных эффектов, или уменьшающего требуемую дозу соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем описании.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (I) (например, соединение формулы (I-1) или соединение согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемую соль, описанную в настоящем документе, можно вводить в комбинации с противовоспалительными агентами.

Примеры противовоспалительных агентов включают, но не ограничиваются ими, адренокортикальные гормоны (такие как флутиказона пропионат, беклометазона дипропионат, моместазона фуруат, триамцинолона ацетонид или будесонид), модифицирующие заболевания агенты (такие как противомаларийные препараты, метотрексат, сульфасалазин, масалазин, азатиоприн, 6-меркаптопурин, метронидазол, D-пеницилламин), нестероидные противовоспалительные препараты (такие как ацетаминофен, аспирин, салицилат натрия, кромогликат натрия, салицилат магния, холина трисалицилат магния, сальсалаат, ибупрофен, напроксен, диклофенак, дифлунизал, этодолак, фенпрофен кальция, флурбипрофен, пироксикам, индометацин, кетопрофен, кеторолак трометамин, меклофенаминовая кислота, меклофенамата натрия, мефенамовой кислоты, набуметона, оксапрозина, фенилбутилнитрона (PBN), сулиндака или толметина), ингибиторов COX-2, ингибиторов синтеза/высвобождения цитокинов (таких как антитело против цитокинов, антитело против рецепторов цитокинов и т. д.).

Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) (например, соединение формулы (I-1) или соединение согласно любому из примеров, описанных в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемую соль, описанную в настоящем документе, можно вводить в комбинации с
5 антинеопластическими агентами. Термин «антинеопластический агент», используемый в настоящем документе, относится к любому агенту, который вводят субъекту, страдающему от рака, с целью лечения рака, и включает, но не ограничивается ими, радиотерапевтический агент, химиотерапевтический агент, иммунотерапевтический агент, терапевтический агент направленного действия и
10 тому подобное.

Неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов включают ингибиторы топоизомеразы I (например, иринотекан, топотекан, камптотецин и их аналоги или метаболиты и доксорубицин); ингибиторы топоизомеразы II (например, этопозид, тенипозид, митоксантрон, идарубицин и даунорубицин); алкилирующие
15 агенты (например, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, тиотепа, ифосфамид, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин, декарбазин, метотрексат, митомицин C и циклофосфамид); Интеркаляторы ДНК (например, цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин); интеркаляторы ДНК и генераторы свободных радикалов, такие как блеомицин; нуклеозидные миметики (например, 5-фторурацил, капецитабин,
20 гемцитабин, флударабин, цитарабин, азациитидин, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и гидроксимочевина); паклитаксел, доцетаксел и родственные аналоги; винкристин, винбластин и родственные аналоги; талидомид и родственные аналоги (например, CC-5013 и CC-4047).

Неограничивающие примеры иммунотерапевтических агентов или целевых
25 терапевтических агентов включают ингибитор MEK, ингибитор RAF, ингибитор mTOR, ингибитор PAK, ингибитор CDK, ингибитор VEGFR, ингибитор PARP, ингибитор ERBB, ингибитор PI3K, ингибитор AKT, ингибитор IDO, ингибитор A2AR, ингибитор аутофагии, ингибитор иммунной контрольной точки, такой как ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1 и т. д. Например, траметиниб, кобиметиниб,
30 вемурафениб, дабрафениб, рапамицин, темсиролимус, эверолимус, палбоциклиб, рибоциклиб, фрукитиниб, олапариб, нирапариб, нератиниб, хлорохин, гидроксихлорохин, LXN254, селуметиниб, LY3214996, Абемациклиб, P1446A-05

(воруциклиб), LGX818 (энкорафениб), ARRY-162 (биниметиниб), гефитиниб, иматиниб мезилат, цетуксимаб, трастузумаб, ритуксимаб, панитумумаб, BYL719 (альпелизиб), бевацизумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, PDR001 (спартализумаб), дурвалумаб, ниволумаб, авелумаб, либтайо (цемиплимаб), тислелизумаб, JS001, синтилимаб, камрелизумаб и тому подобное.

ПРИМЕРЫ

Приведенные ниже примеры представлены исключительно в иллюстративных целях, и их не следует рассматривать в качестве ограничивающих объем настоящего изобретения каким-либо образом. Были приложены усилия для обеспечения точности в отношении используемых чисел (например, количества, температура и т.д.), однако ССДОТ следует понимать, что необходимо учитывать некоторые экспериментальные погрешности и отклонения. Если не указано иное, части представляют собой части по массе, температура указана в градусах Цельсия, а давление является атмосферным или близко к нему. Все данные масс-спектропии (МС) получали с помощью Agilent 6120 или Agilent 1100. Все данные ЯМР были получены с использованием прибора для МРТ Varian 400. Все реагенты, применяемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными, за исключением промежуточных соединений. Все названия соединений, кроме названия реагентов, были сгенерированы с помощью Chemdraw 18.2.

Если в любой из структур, описанных в настоящем документе, присутствует какой-либо атом с пустой валентностью (валентностями), пустой остаток (остатки) представляет собой атом (атомы) водорода, который для удобства не указан.

В настоящей заявке в случае несоответствия названия и структуры соединения, когда для соединения приведено и то, и другое, преимущественное значение имеет структура соединения, если из контекста не следует, что структура соединения является неправильной, а название является правильным.

В следующих примерах используются сокращения:

AcOH	Уксусная кислота
AgNO ₃	Нитрат серебра
BF ₃ OEt ₂	Бортрифториддиэтилэфират
CDCl ₃	Дейтерированный хлороформ

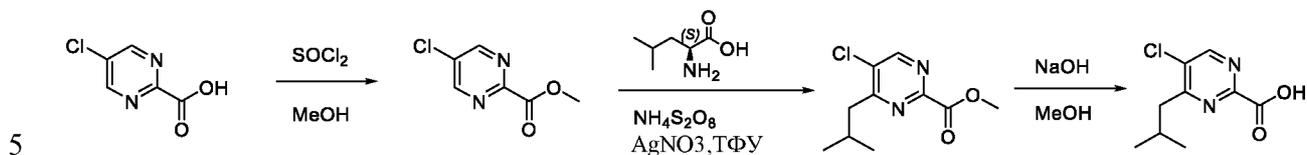
Cs_2CO_3	Карбонат цезия
$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	Ацетат меди
DBU:	1,8-диазабцикло-ундец-7-ен
ДХМ или CH_2Cl_2	Дихлорметан
ДХЭ	1,2-дихлорэтан
DIEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DIAD	Диизопропилазодикарбоксилат
DEA	Диэтиламин
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформаид
ДМСО	Диметилсульфоксид
ЭА	Этилацетат
EtOH	Этанол
HATU	<i>O</i> -(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N, N, N', N'</i> -тетраметилурония гексафторфосфат
IPA	Изопропанол
K_2CO_3	Карбонат калия
КОАс	Ацетат калия
LiOH	Гидроксид лития
MeOH	Метанол
MeCN	Ацетонитрил
MeI	Иодметан
MeONa	Метоксид натрия
NaOH	Гидроксид натрия
NCS:	<i>N</i> -хлорсукцинимид
NH_2NH_2	Гидразин
$\text{NH}_4\text{SO}_2\text{O}_8$	Персульфат аммония
NMP	<i>N</i> -метилпирролидон
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладийдихлорид
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	Тетра(трифенилфосфин)палладий
PPh_3	Трифенилфосфин
ПЭ	Петролейный эфир

POCl ₃	Фосфора оксихлорид
Пиридин	Пиридин
SOCl ₂	Тионилхлорид
Ti(i-PrO) ₄	Тетраизопропоксид титана
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТЭА	Триэтиламин
ТФУ	Трифторуксусная кислота
Tol	Толуол
ТСХ	Тонкослойная хроматография
преп. ТСХ	Препаративная тонкослойная хроматография
Zn(CN) ₂	Цинк цианистый

Пример 1: Получение промежуточных соединений и соединений

Промежуточное соединение 1

5-хлор-4-изобутилпиримидин-2-карбоновая кислота



(А) метил-5-хлорпиримидин-2-карбоксилат

Метил-5-хлорпиримидин-2-карбоксилат (500 мг, 3,15 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл), затем медленно добавляли SOCl₂ (0,5 мл). Раствор нагревали до 80 °С и подвергали реакции в течение ночи. ТСХ (ПЭ : ЭА = 5 : 1) показала, что реакция
 10 была завершена. После охлаждения реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя градиентом MeOH/H₂O = 0% - 100%), в результате чего получали 500 мг продукта.

(В) метил-5-хлор-4-изобутилпиримидин-2-карбоксилат

15 Метил-5-хлорпиримидин-2-карбоксилат (500 мг, 2,90 ммоль), L-лейцин (760 мг, 5,80 ммоль) и NH₄S₂O₈ (3,04 г, 14,49 ммоль) растворяли в смешанном растворителе ДХЭ (10 мл) и H₂O (9 мл), затем добавляли ТФУ (218 мкл, 2,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение около 1 минуты. Раствор 2 моль/л AgNO₃ в H₂O (1,45 мл, 2,90 ммоль) добавляли одной порцией. Смесь

нагревали до 80°C и проводили реакцию в течение 24 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали и концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя градиентом MeOH/H₂O = 0% - 100%), в результате чего получали 80 мг продукта. MS (m/z) = 229 [M+H]⁺.

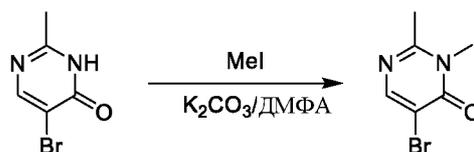
(С) 5-хлор-4-изобутилпиримидин-2-карбоновая кислота

Метил-5-хлор-4-изобутилпиримидин-2-карбоксилат (80 мг, 0,35 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и добавляли 2 моль/л NaOH в H₂O (1,0 мл, 2,0 ммоль). Реакцию полученного раствора проводили при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции добавляли 2 моль/л водного раствора HCl до достижения pH около 7. Смешанный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя градиентом MeOH/H₂O = 0% - 100%), в результате чего получали 70 мг продукта. MS (m/z) = 215 [M+H]⁺.

15

Промежуточное соединение 2

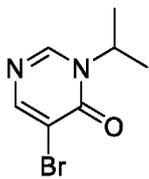
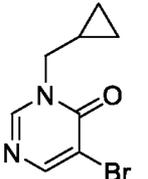
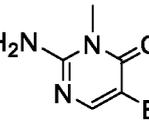
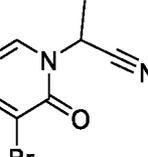
5-бром-2,3-диметилпиримидин-4(3H)-он



Смесь 5-бром-2-метилпиримидин-4(3H)-она (756 мг, 4 ммоль), иодометана (568 мг, 4 ммоль) и карбоната калия (828 мг, 6 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 часов. После завершения реакции добавляли воду (10 мл) в реакционную систему и экстрагировали смесь этилацетатом (10 мл x 3). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюируя градиентом ПЭ/ЭА = 10% - 50%), в результате чего получали 500 мг продукта в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. MS (m/z) = 203 [M+H]⁺.

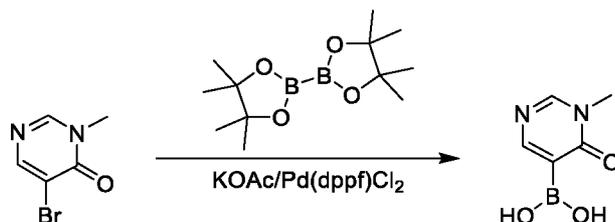
Следующие промежуточные вещества получали в соответствии с методикой для промежуточного вещества 2 с использованием соответствующих материалов и реагентов при соответствующих условиях, которые будут понятны специалисту в данной области техники.

30

Промежуточное соединение №	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	Промежуточное соединение №	Структурная формула	МС (M+H) ⁺
3		216,9	4		229, 231 [M+2H] ⁺
5		203,9	36		227,8, 229,8 [M+2H] ⁺

Промежуточное соединение 6

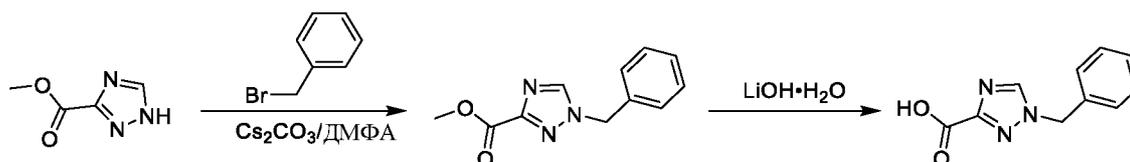
(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)бороновая кислота



- 5 Смесь 5-бром-3-метилпиримидин-4(3H)-она (1 г, 5,29 ммоль), бис(пинаколато)дибора (2,02 г, 7,94 ммоль), KOAc (1,56 г, 15,87 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (194 мг, 0,26 ммоль) в диоксане (30 мл) перемешивали при 120°C в атмосфере азота в течение 2 часов. Растворитель удаляли. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиентное элюирование MeOH/H₂O (+ 0,1% HCOOH)= 10%
- 10 - 80%) с получением 525 мг продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z) = 155 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 7

1-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота



- 15 (А)метил-1-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат

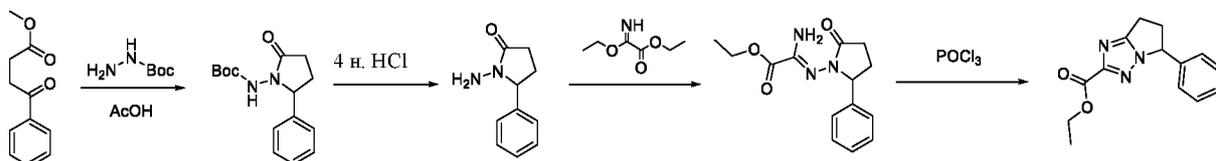
Смесь метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (2 г, 15,7 ммоль), (бромметил)бензола (2 г, 15,7 ммоль) и Cs₂CO₃ (7,68 г, 15,7 ммоль) в ДМФА (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 5 часов. После завершения реакции добавляли воду (20 мл) в реакционную систему и экстрагировали смесь этилацетатом (20 мл x 3). Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюируя градиентом ПЭ/ЭА = 10% - 80%), в результате чего получали 0,8 г продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z) = 218 [M+H]⁺.

10 (B) 1-бензил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота

Метил-1-бензил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (0,8 г, 3,68 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл), после чего добавляли раствор LiOH (0,46 г, 11,04 ммоль) в воде (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем ТГФ удаляли. Добавляли 2 н. HCl для достижения pH = 6. Затем твердое вещество собирали путем фильтрации. Твердое вещество промывали ледяной водой 3 раза. Остаток на фильтре сушили с получением 0,5 г продукта. МС (m/z) = 204 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 8

этил-5-фенил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат



20 (A) трет-бутил- (2-оксо-5-фенилпирролидин-1-ил)карбамат

К раствору метил-4-оксо-4-фенилбутаноата (5 г, 26,03 ммоль) в AcOH (15 мл) добавляли трет-бутилгидразинкарбоксилат (5,15 г, 39,04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергали реакции при 40°C в течение ночи, затем добавляли цианоборогидрид натрия (2,45 г, 39,04 ммоль) и полученную смесь подвергали реакции при температуре в течение 4 часов. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиентное элюирование MeOH/H₂O = 0%- 100%), в результате чего получали 4,2 г целевого продукта. МС (m/z) = 221 [M-56]⁺.

30 (B) 1-амино-5-фенилпирролидин-2-он

К раствору трет-бутил (2-оксо-5-фенилпирролидин-1-ил)карбамата (4,2 г, 15,20 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 4 н.HCl (11,4 мл, 45,61 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь подвергали реакции при 50 °C в течение 2 часов. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 3,1 г целевого продукта. MS (m/z) = 177 [M+H]⁺.

(C) этил (Z)-2-амино-2-((2-оксо-5-фенилпирролидин-1-ил)имино)ацетат

К раствору 1-амино-5-фенилпирролидин-2-она (2,5 г, 14,20 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли этил-2-этокси-2-иминоацетат (6,17 г, 42,6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником и подвергали реакции в течение 8 часов. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиентное элюирование MeOH/H₂O = 0% - 100%) с получением 3,2 г целевого продукта. MS (m/z) = 276 [M+H]⁺.

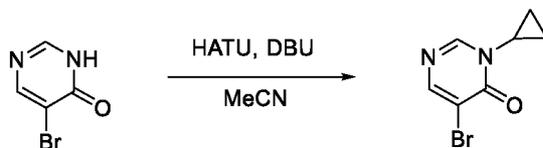
(D) этил-5-фенил-6,7-дигидро-5 H-пирроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

К раствору этил (Z)-2-амино-2-((2-оксо-5-фенилпирролидин-1-ил)имино-)ацетата (3,2 г, 11,63 ммоль) в ДХЭ (10 мл) добавляли POCl₃ (3 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 100 °C и подвергали реакции в течение 8 часов. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиентное элюирование MeOH/H₂O = 0% - 100%) с получением 1,8 г целевого продукта. MS (m/z) = 258 [M+H]⁺.

25

Промежуточное соединение 9

5-бром-3-циклопропилпиримидин-4(3H)-он

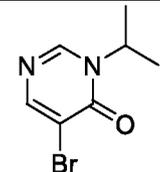
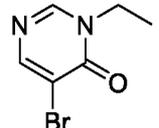
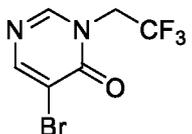
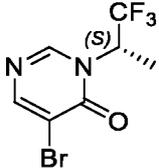
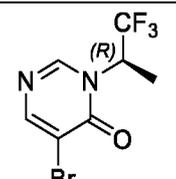
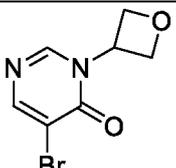
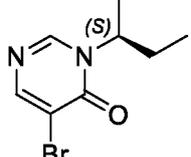
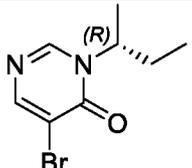
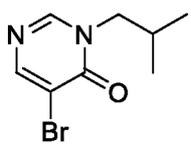


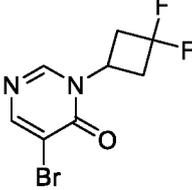
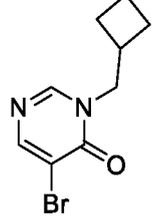
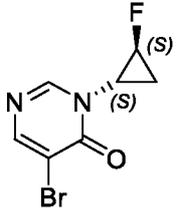
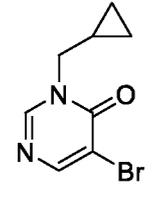
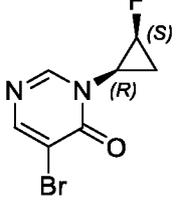
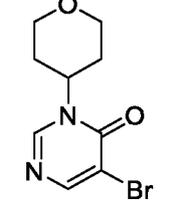
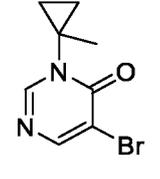
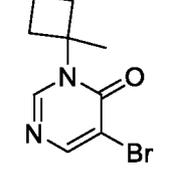
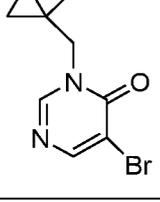
К раствору 5-бромпиримидин-4 (3H)-она (500 мг, 2,86 ммоль), циклопропанамина (136 мг, 2,38 ммоль) и DBU (534 мг, 3,57 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли HATU (1,2 г, 3,09 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 45°C и

30

подвергали реакции в течение 20 часов. После концентрирования при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя с градиентом MeOH/H₂O = 0% - 100%) с получением 200 мг целевого продукта. MS (m/z) = 216 [M+H]⁺.

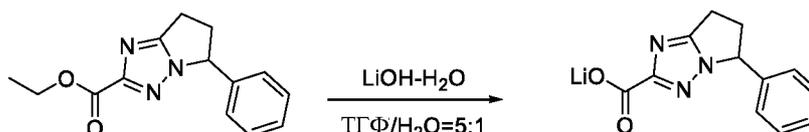
5 Следующие промежуточные вещества получали в соответствии с методикой для промежуточного вещества 9 с использованием соответствующих материалов и реагентов при соответствующих условиях, которые будут понятны специалисту в данной области техники.

Промежу- точное соединение №	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	Промежу- точное соединение №	Структурная формула	МС (M+H) ⁺
10		217,0	11		202,9
12		256,9	13		270,9
14		270,9	15		230,9
16		231,0	17		231,0
18		231,0	19		230,9

44		264,9 266,9 [M+2H] ⁺	45		246,0 248,0 [M+2H] ⁺
46		243,0, 245,0 [M+2H] ⁺	47		233,0, 235,0 [M+2H] ⁺
48		229, 231 [M+2H] ⁺	49		233,0, 235,0 [M+2H] ⁺
50		243,2 245,2 [M+2H] ⁺	51		259,0 261,0 [M+2H] ⁺
52		228,9 230,9 [M+2H] ⁺	53		243,0 245,0 [M+2H] ⁺
54		243,0, 245,0 [M+2H] ⁺	55		247,0 249,0 [M+2H] ⁺

Промежуточное соединение 20

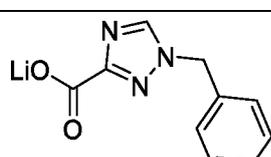
литий-5-фенил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат



- 5 К раствору этил-5-фенил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*b*][1,2,4] триазол-2-карбоксилата (100 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (49 мг, 1,17 ммоль) в воде (0,8 мл). Реакционную смесь подвергли

реакции при комнатной температуре в течение 2 часов. После концентрирования при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя с градиентом MeOH/H₂O = 0% - 100%) с получением 92 мг целевого продукта. МС (m/z) = 230 [M-Li+2H]⁺.

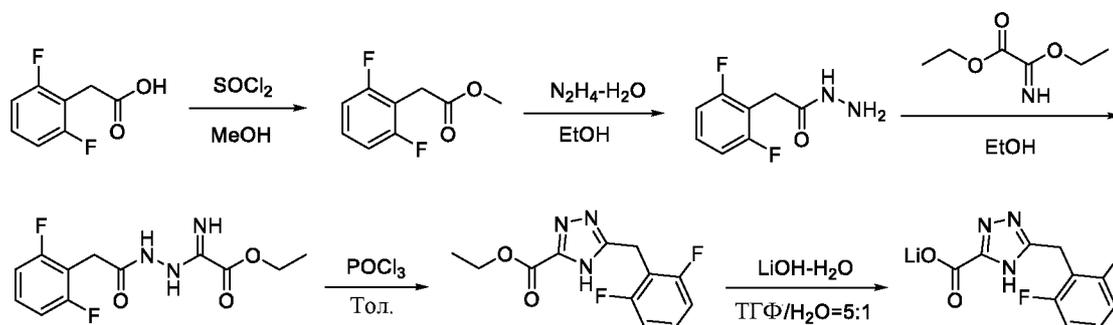
- 5 Следующее промежуточное вещество получали в соответствии с методикой для промежуточного соединения 20 с применением промежуточного вещества 7(A) в качестве исходного вещества при соответствующих условиях, которые будут понятны специалисту в данной области техники.

Промежуточное соединение	Структурная формула	МС (M+H) ⁺
21		204,0 [M-Li+2H] ⁺

10

Промежуточное соединение 22

литий-5-(2,6-дифторбензил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксилат



(A) метил-2-(2,6-дифторфенил)ацетат

К раствору 2-(2,6-дифторфенил)уксусной кислоты (1,0 г, 5,81 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли SOCl₂ (2 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C и подвергали реакции в течение 2 часов, затем концентрировали при пониженном давлении, с получением 1,08 г неочищенного продукта. МС (m/z) = 187 [M+H]⁺.

(B) 2-(2,6-дифторфенил)ацетогидразид

Смесь метил-2-(2,6-дифторфенил)ацетата (1,08 г, 5,81 ммоль) и гидразингидрата (2 мл) в EtOH (10 мл) нагревали до 70°C и подвергали реакции в течение 4 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Осажденное твердое

вещество фильтровали и сушили, в результате чего получали 700 мг целевого продукта. МС (m/z) = 187 $[M+H]^+$.

(С) этил-2-(2-(2-(2,6-дифторфенил)ацетил)гидразинил)-2-иминоацетат

Смесь 2-(2,6-дифторфенил)ацетогидразида (500 мг, 2,69 ммоль) и этил-2-этокси-2-иминоацетата (390 мг, 2,69 ммоль) в EtOH (10 мл) нагревали до 70°C и подвергали реакции в течение 4 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Осажденное твердое вещество фильтровали и сушили, в результате чего получали 730 мг целевого продукта. МС (m/z) = 286 $[M+H]^+$.

(D) этил-5-(2,6-дифторбензил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилат

К раствору этил-2-(2-(2-(2,6-дифторфенил)ацетил)гидразинил)-2-иминоацетата (315 мг, 1,10 ммоль) в толуоле (5 мл) по каплям добавляли POCl₃ (2 мл). После этого реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. После концентрирования при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя с градиентом MeOH/H₂O = 0% - 100%) с получением 235 мг целевого продукта. МС (m/z) = 268 $[M+H]^+$.

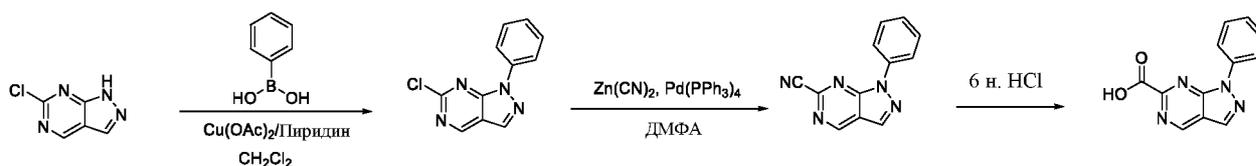
(E) литий-5-(2,6-дифторбензил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилат

Целевой продукт получали в соответствии с методикой для промежуточного соединения 20 с использованием этил-5-(2,6-дифторбензил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилата в качестве исходного вещества. МС (m/z) = 240 $[M-Li+2H]^+$.

20

Промежуточное соединение 23

1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-карбоновая кислота



(A) 6-хлор-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин

Смесь 6-хлор-1 *H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина (1,6 г, 10,1 ммоль), фенилбороновой кислоты (2,5 г, 20,2 ммоль), Cu(OAc)₂ (2,7 г, 15,2 ммоль) и пиридина (1,6 г, 20,2 ммоль) в ДХЭ (15 мл) нагревали до 80°C и подвергали реакции в течение ночи. После концентрирования при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя с градиентом MeOH/H₂O = 0% - 100%) с получением 377 мг целевого продукта. МС (m/z) = 231 $[M+H]^+$.

30

(B) 1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-карбонитрил

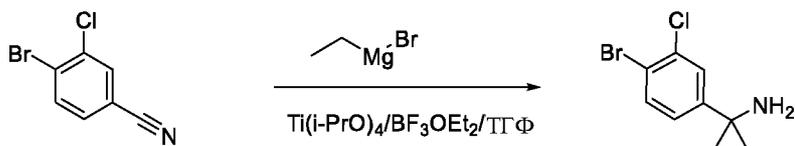
Смесь 6-хлор-1-фенил-1 *H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина (377 мг, 1,63 ммоль), Zn(CN)₂ (125 мг, 1,06 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (94 мг, 0,082 ммоль) в ДМФА (5 мл) нагревали до 100°C и подвергали реакции в течение ночи. После концентрирования при пониженном давлении остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя с градиентом ПЭ/ЭА = 100% - 0%) с получением 335 мг целевого продукта. МС (m/z) = 222 [M+H]⁺.

(C) 1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-карбоновая кислота

Смесь 1-фенил-1*H*-пиразоло [3,4-*d*] пиримидин-6-карбонитрила (335 мг, 1,52 ммоль) в 6 н. HCl (2 мл) нагревали до 100°C и подвергали реакции в течение 4 часов. После концентрирования при пониженном давлении остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя с градиентом MeOH/H₂O = 0% - 100%) с получением 36 мг целевого продукта. МС (m/z) = 241 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 26

15 **1-(4-бром-3-хлорфенил)циклопропан-1-амин**



Раствор 4-бром-3-хлорбензонитрила (2 г, 9,3 ммоль) и тетраизопроксида титана (3,9 г, 13,95 ммоль) в ТГФ (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 10 минут. Добавляли этилмагния бромид (6,2 мл, 18,6 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли раствор бортрифториддиэтилэфирата (2,64 г, 18,6 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли разбавленную HCl (3 мл, 3 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли раствор NaOH (10 мл, 20 ммоль), смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя с градиентом MeOH/H₂O (+ 0,5% HCOOH) = 0% - 100%), в результате чего получали 400 мг указанного в заголовке продукта. МС (m/z) = 246 [M+H]⁺, 248 [M+2H]⁺

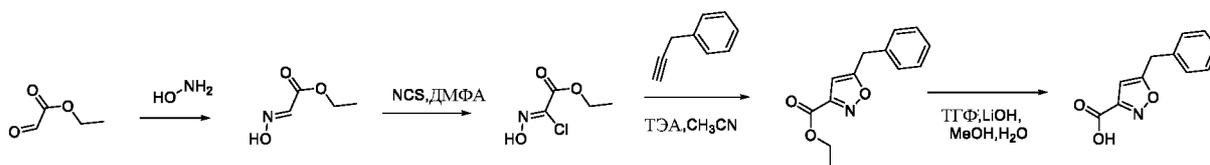
Следующие промежуточные вещества получали в соответствии с методикой для промежуточного соединения 26 с использованием соответствующих материалов и реагентов при соответствующих условиях, которые будут понятны специалисту в данной области техники.

Промежуточное соединение №	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	Промежуточное соединение №	Структурная формула	МС (M+H) ⁺
27		246, 248 [M+2H] ⁺	28		230, 232 [M+2H] ⁺
29		230, 232 [M+2H] ⁺	56		248, 250 [M+2H] ⁺
57		248, 250 [M+2H] ⁺	58		264, 266 [M+2H] ⁺
59		248, 250 [M+2H] ⁺			

5

Промежуточное соединение 30

5-бензилизоксазол-3-карбоновая кислота



(А) этил (*E*)-2-(гидроксиимино)ацетат

- 10 К раствору этил-2-оксоацетата (30 мл, 587,7 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли гидроксилламин (77,5 г, 1175,4 ммоль, 50% в толуоле) при 0°C, а затем смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 2 часов. ЖХ-МС показала, что реакция завершена. Смесь подвергали гашению с использованием воды, и водную фазу подвергали экстракции с использованием этилацетата (150 мл x 2).
- 15 Органическую фазу объединяли, промывали солевым раствором, сушили над

безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 20,62 г неочищенного продукта. МС (m/z) = 118 $[M+H]^+$.

(B) этил-(*Z*)-2-хлор-2-(гидроксимино)-ацетат

К раствору этил-(*E*)-2-(гидроксимино)ацетата (20,62 г, 176,3 ммоль) в ДМФА
5 (20 мл) добавляли NCS (27 г, 176,3 ммоль) при 0°C и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь подвергали гашению с использованием воды, и водную фазу подвергали экстракции с использованием этилацетата (150 мл x 2). Органический слой объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали
10 с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюирование с градиентом ПЭ/ЭА = 100% - 0%), в результате чего получали 16,8 г указанного в заголовке продукта. МС (m/z) = 152 $[M+H]^+$.

(C) этил-5-бензилизоксазол-3-карбоксилат

К раствору этил-(*Z*)-2-хлор-2-(гидроксимино)ацетата (1,5 г, 9,9 ммоль) в MeCN
15 (20 мл) добавляли проп-2-ин-1-илбензол (576 мг, 4,96 ммоль) и ТЭА (1,2 г, 11,88 ммоль) при комнатной температуре, а затем подвергали реакции при 90°C в атмосфере азота в течение 6 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя с градиентом ПЭ/ЭА = 100% - 0%) с получением 100 мг указанного в
20 заголовке продукта. МС (m/z) = 232 $[M+H]^+$.

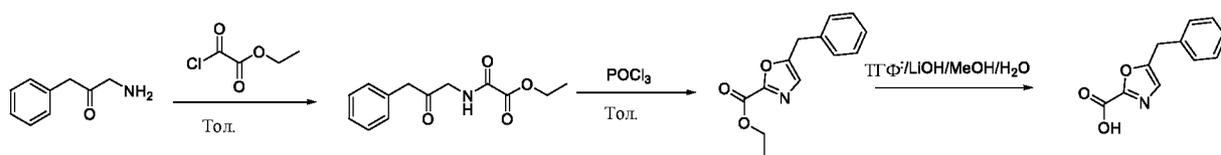
(D) 5-бензилизоксазол-3-карбоновая кислота

К раствору этил-5-бензилизоксазол-3-карбоксилата (100 мг, 0,432 ммоль) в ТГФ
(2 мл), MeOH (0,5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (54
25 мг, 1,296 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. ЖХ-МС показала, что реакция завершена. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, доводили рН до 7 с помощью 1 н. разбавленной HCl, и твердое вещество осаждали и фильтровали, в результате чего получали 40 мг продукта. МС (m/z) = 204 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 31

30

5-бензилоксазол-2-карбоновая кислота



(A) этил-2-оксо-2- ((2-оксо-3-фенилпропил)амино)ацетат

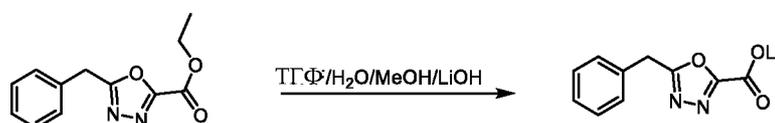
К раствору 1-амино-3-фенилпропан-2-она (500 мг, 3,35 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли этил-2-хлор-2-оксоацетат (905 мг, 6,70 ммоль) при комнатной температуре, а затем смесь подвергали реакции при 90°C в атмосфере азота в течение 2 часов. Смесь подвергали гашению с использованием ледяной воды, и водную фазу подвергали экстракции с использованием этилацетата (20 мл x 2). Органический слой объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюирование с градиентом ПЭ/ЭА = 100% - 0%), в результате чего получали 650 мг указанного в заголовке продукта. МС (m/z) = 250 [M+H]⁺.

(B) Этил-5-бензилоксазол-2-карбоксилат

К раствору этил-2-оксо-2- ((2-оксо-3-фенилпропил)амино)ацетата (650 мг, 2,6 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли POCl₃ (2000 мг, 13 ммоль) и полученную смесь подвергали реакции при 120°C в течение 5 часов. Смесь подвергали гашению с использованием ледяной воды, и водную фазу подвергали экстракции с использованием этилацетата (20 мл x 2). Органический слой объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюирование с градиентом ПЭ/ЭА = 100% - 0%), в результате чего получали 530 мг указанного в заголовке продукта. МС (m/z) = 232 [M+H]⁺.

(C) 5-бензилоксазол-2-карбоновая кислота

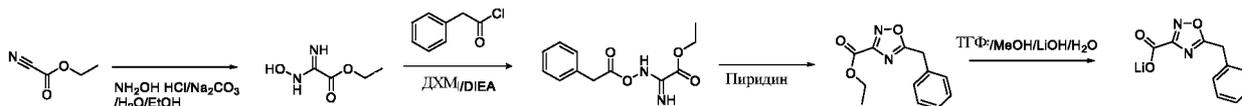
Продукт получали в соответствии с методикой для промежуточного соединения 30 (D) с использованием этил-5-бензилоксазол-2-карбоксилата в качестве исходного вещества. МС (m/z) = 204 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 32**литий-5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат**

К раствору этил-5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилата (70 мг, 0,301 ммоль) в ТГФ (2 мл), MeOH (0,5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (50 мг, 1,206 ммоль). Смесь подвергали реакции при 60°C в течение 1 часа. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и использовали для следующей 5 стадии реакции без дополнительной очистки. MS (m/z) = 205 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 33

литий 5-бензил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат



(А) этил-2-(гидроксиамино)-2-иминоацетат

10 К раствору этилкарбонцианидата (2 г, 20 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли гидроксиламин гидрохлорид (2 г, 30 ммоль) и карбонат натрия (1,63 г, 15,4 ммоль) и полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили ледяной водой и водную фазу экстрагировали с использованием ДХМ (50 мл x 2). Органический слой объединяли, промывали солевым раствором, 15 сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,3 г указанного в заголовке продукта. MS (m/z) = 133 [M+H]⁺.

(В) этил-2-имино-2-((2-фенилацетокси)амино)ацетат

К раствору этил-2-(гидроксиамино)-2-иминоацетата (2,3 г, 18 ммоль) в ДХМ (20 20 мл) добавляли DIEA (4,6 г, 36 ммоль) и 2-фенилацетилхлорид (2,7 г, 18 ммоль) при -15°C. Реакционную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение ночи, а затем гасили ледяной водой. Твердое вещество осаждали, фильтровали и сушили, в результате чего получали 1,68 г указанного в заголовке продукта. MS (m/z) = 251[M+H]⁺.

25 (С) Этил-5-бензил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат

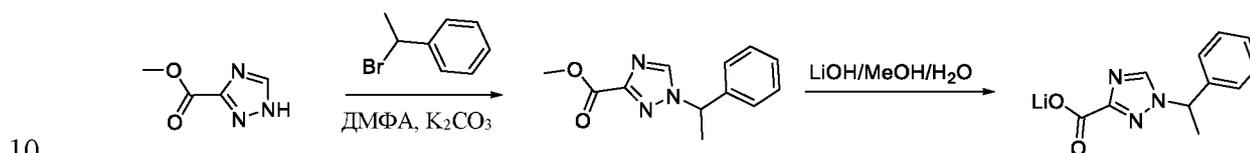
Раствор этил-2-имино-2-((2-фенилацетокси)амино)ацетата (800 мг, 3,2 ммоль) в пиридине (10 мл) подвергали реакции при 80°C в атмосфере азота в течение 6 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя с градиентом ПЭ/ЭА= 100% - 0%), в 30 результате чего получали 600 мг указанного в заголовке продукта. MS (m/z) = 233 [M+H]⁺.

(D) 5-бензил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат лития

К раствору этил-5-бензил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилата (600 мг, 2,58 ммоль) в ТГФ (10 мл), MeOH (2 мл) и воде (2 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (325 мг, 7,74 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток (500 мг) использовали для следующей стадии реакции без дополнительной очистки. MS (m/z) = 205 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 34

литий-1-(1-фенилэтил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилат



(A) метил-1-(1-фенилэтил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилат

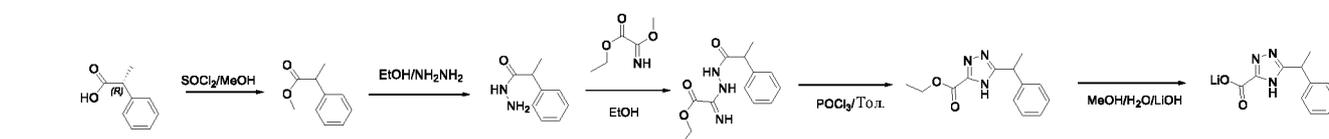
К раствору метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (1г, 7,87 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли (1-бромэтил)бензол (1737 мг, 9,44 ммоль) и карбонат калия (2,17 г, 15,74 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя градиентом MeOH/H₂O (+0,5% HCOOH) = 0% - 100%) с получением 1,5 г указанного в заголовке продукта. MS (m/z) = 232 [M+H]⁺.

(B) 1-(1-фенилэтил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилат лития

20 К раствору метил-1-(1-фенилэтил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (1,5 г, 6,493 ммоль) в MeOH (10 мл) и воде (2 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (817 мг, 19,47 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя градиентом MeOH/H₂O = 0% - 100%), в результате чего получали 1,22 г указанного в заголовке продукта. MS (m/z) = 218 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 35

литий-5-(1-фенилэтил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилат



(A) метил-2-фенилпропаноат

К раствору (R)-2-фенилпропановой кислоты (1,95 г, 12,98 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли SOCl₂ (2 мл) при 0 °С. Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток (2,18 г) использовали для следующей стадии реакции без дополнительной очистки. МС (m/z) = 165 [M+H]⁺.

(B) 2-фенилпропангидразид

К раствору метил-2-фенилпропаноата (2,18 г, 12,98 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли гидразингидрат (5 мл) при 0 °С. Смесь подвергали реакции при 80°С в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя градиентом MeOH/H₂O = 0% - 100%) с получением 1,96 г указанного в заголовке продукта. МС (m/z) = 165 [M+H]⁺.

(C) этил-2-имино-2-(2-(2-фенилпропаноил)гидразинил)ацетат

Смесь 2-фенилпропангидразида (900 мг, 5,48 ммоль) и этил-2-имино-2-метоксиацетата (1435 мг, 10,96 ммоль) в EtOH (20 мл) подвергали реакции при 80°С в атмосфере азота в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и твердое вещество осаждали, фильтровали и сушили с получением 1,4 г продукта. МС (m/z) = 264 [M+H]⁺.

(D) этил-5-(1-фенилэтил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилат

К раствору этил-2-имино-2-(2-(2-фенилпропаноил) гидразинил)ацетата (1,4 г, 5,32 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли POCl₃ (10 мл). Полученную смесь подвергали реакции при 120°С в течение 24 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя градиентом MeOH/H₂O (+0,5% HCOOH) = 0% - 100%) с получением 563 мг указанного в заголовке продукта. МС (m/z) = 246 [M+H]⁺.

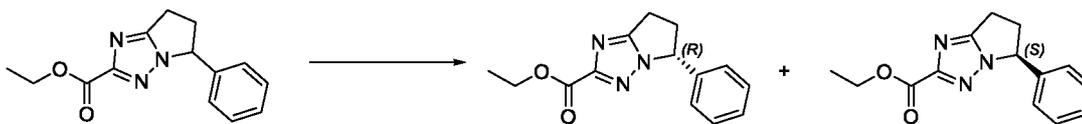
(E) литий-5-(1-фенилэтил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилат

Указанный в заголовке продукт получали в соответствии с методикой для промежуточного соединения 34 (B) с использованием этил-5-(1-фенилэтил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилата в качестве исходного вещества. МС (m/z) = 218 [M+H]⁺.

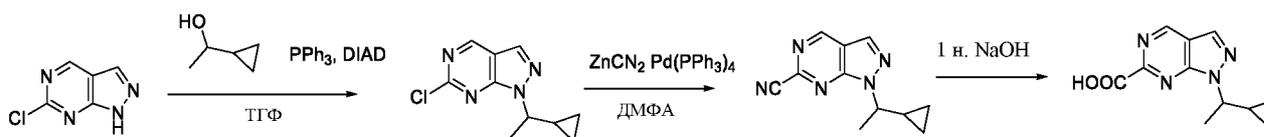
Промежуточное соединение 37 и промежуточное соединение 38

(R)-этил-5-фенил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

и

(S)-этил-5-фенил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксилат

Рацемическое соединение разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с
 5 получением оптически чистых энантиомеров промежуточного соединения 37 и
 промежуточного соединения 38 (условия ВЭЖХ: колонка: AD-H 4,6 x 150 мм;
 подвижная фаза: н-гексан/EtOH = 70/30; скорость потока = 0,5 мл/мин; УФ-детектор
 254 нм). Первое элюируемое вещество (Промежуточное соединение 37, R_f = 3,651
 мин) имело ЭИ 100%, МС (m/z): 258 [M+H]⁺. Второе элюируемое вещество
 10 (промежуточное соединение 38, R_f = 4,350 мин) имело ЭИ 99,98%, МС (m/z): 258
 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 39**1-(1-циклопропилэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоновая кислота****15 (A) 6-хлор-1-(1-циклопропилэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин**

6-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин (800 мг, 5,2 ммоль), 1-циклопропилэтан-
 1-ол (1,3 г, 15,6 ммоль) и трифенилфосфин (2,0 г, 7,8 ммоль) растворяли в
 тетрагидрофуране (10 мл), затем медленно добавляли DIAD (1,6 мл), затем
 нагревали до 60 °С и проводили реакцию в течение ночи. Реакционный раствор
 20 концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью
 колоночной флэш-хроматографии (элюируя с градиентом ПЭ/ЭА = 100%- 0%), в
 результате чего получали 420 мг указанного в заголовке продукта. МС (m/z) = 223
 [M+H]⁺.

(B) 1-(1-циклопропилэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбонитрил

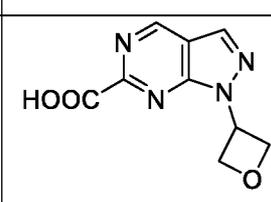
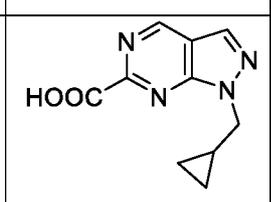
25 Смесь 6-хлор-1-(1-циклопропилэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (420 мг,
 1,88 ммоль), цианида цинка (120 мг, 1,13 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (220 мг, 0,188 ммоль) в
 ДМФА (5 мл) нагревали до 110°С и подвергали реакции в течение 1,5 часов. Смесь
 концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью

колоночной флэш-хроматографии (элюируя с градиентом ПЭ/ЭА = 100% - 0%) с получением 310 мг продукта. МС (m/z) = 214 [M+H]⁺.

(С) 1-(1-циклопропилэтил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоновая кислота

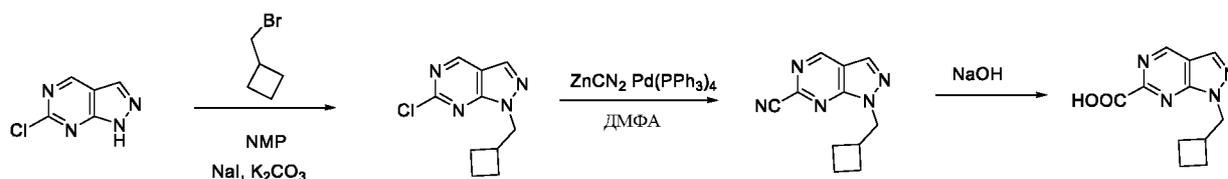
5 Смесь 1-(1-циклопропилэтил)-1H-пиразоло[3,4-d] пиримидин-6-карбонитрила (310 мг, 1,45 ммоль) в 1 н. гидроксиде натрия (7 мл) нагревали до 110°C и подвергали реакции в течение 1,5 часов. Реакционный раствор охлаждали, и рН доводили до 4 с помощью 1 н. соляной кислоты. После концентрирования при пониженном давлении остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя с
10 градиентом MeOH/H₂O = 0% - 100%), в результате чего получали 377 мг целевого продукта. МС (m/z) = 233 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные вещества получали в соответствии с методикой для промежуточного соединения 39 с применением соответствующих материалов и реагентов при соответствующих условиях, которые будут понятны специалисту в
15 данной области техники.

Промежуточное соединение №	Структурная формула	МС (M+H) ⁺	Промежуточное соединение №	Структурная формула	МС (M+H) ⁺
40		221	41		219

Промежуточное соединение 42

20 **1-(циклобутилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоновая кислота**



(А) 6-хлор-1-(циклобутилметил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин

6-хлор-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин (500 мг, 3,23 ммоль), (бромметил)циклобутан (965 мг, 6,46 ммоль), карбонат калия (890 мг, 6,46 ммоль) и иодид натрия (970 мг, 6,46 ммоль) растворяли в NMP (5 мл), полученную смесь нагревали до 60°C и подвергали реакции в течение ночи. Реакционный раствор
5 охлаждали, к которому добавляли воду, и экстрагировали этилацетатом, затем этилацетатный экстракт концентрировали в вакууме, остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя с градиентом ПЭ/ЭА = 100% - 0%), в результате чего получали 310 мг продукта. МС (*m/z*) = 223 [M+H]⁺.

(В) 1-(циклобутилметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-карбонитрил

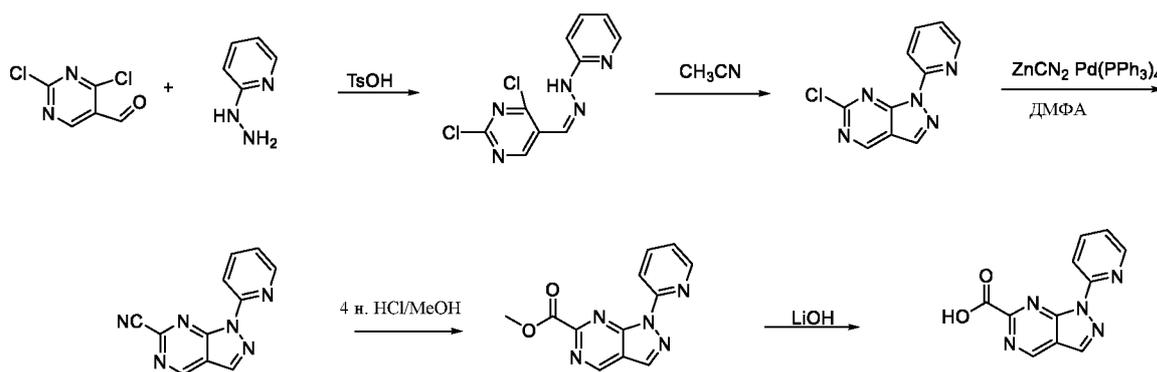
10 Указанный в заголовке продукт получали в соответствии с методикой промежуточного соединения 39(В) с использованием 6-хлор-1-(циклобутилметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина в качестве исходного вещества. МС (*m/z*) = 214 [M+H]⁺.

(С) 1-(циклобутилметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-карбоновая кислота

15 Указанный в заголовке продукт получали в соответствии с методикой промежуточного соединения 39(С) с использованием 1-(циклобутилметил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*] пиримидин-6-карбонитрила в качестве исходного вещества. МС (*m/z*) = 233 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 43

20 **1-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-карбоновая кислота**



(А) (Z)-2,4-дихлор-5-((2-(пиридин-2-ил)гидразинейлиден)метил)пиримидин

2,4-дихлорпиримидин-5-формальдегид (500 мг, 2,8 ммоль), 2-гидразинопиримидин (310 мг, 2,8 ммоль) и *p*-толуолсульфоновую кислоту (540 мг, 2,8
25 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл), полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 2 часов, затем добавляли воду (20 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл). Смесь фильтровали с получением

610 мг продукта, который непосредственно использовали на следующей стадии. МС (m/z) = 268 $[M+H]^+$.

(B) 6-хлор-1-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин

(*Z*)-2,4-дихлор-5-((2-(пиридин-2-ил)гидразинейлиден)метил)пиримидин (1,4 г, 5,2 ммоль) растворяли в ацетонитриле (30 мл), смесь нагревали до 140°C и проводили реакцию в микроволновой печи в течение 3 часов. После концентрирования при пониженном давлении остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя с градиентом MeOH/H₂O = 0% - 100%) с получением 125 мг продукта. МС (m/z) = 232 $[M+H]^+$.

10 **(C) 1-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-карбонитрил**

Смесь 6-хлор-1-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина (125 мг, 0,54 ммоль), цианида цинка (35 мг, 0,32 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (65 мг, 0,054 ммоль) в ДМФА (5 мл) нагревали до 110°C и подвергали реакции в течение 1,5 часов. После концентрирования при пониженном давлении остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя с градиентом ПЭ/ЭА = 100% - 0%) с получением 121 мг продукта. МС (m/z) = 223 $[M+H]^+$.

(D) метил-1-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-карбоксилат

1-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-карбонитрил (121 мг, 0,5 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл), добавляли 4 н. соляную кислоту в растворе метанола (2,5 мл). Смесь подвергали реакции при 20°C в течение 20 часов, а затем подвергали реакции при 50°C в течение 3 часов. После охлаждения и концентрирования при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя с градиентом MeOH/H₂O = 0% - 100%) с получением 50 мг продукта. МС (m/z) = 256 $[M+H]^+$.

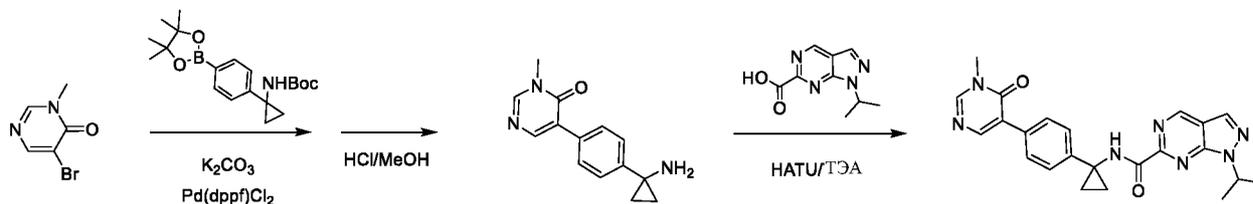
25 **(E) 1-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-карбоновая кислота**

Метил-1-(пиридин-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-карбоксилат (50 мг, 0,22 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране/воде (5 мл/1 мл), добавляли LiOH·H₂O (50 мг, 1,10 ммоль), и полученную смесь подвергали реакции при 25 °C в течение 2 часов. После концентрирования при пониженном давлении pH реакционного раствора доводили до 4 путем добавления 2 н. раствора соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Слой этилацетата концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя с

градиентом MeOH/H₂O = 0% - 100%) с получением 45 мг продукта. MS (m/z) = 242 [M+H]⁺.

Соединение 1

1-изопропил-*N*-(1-(4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-карбоксамид



(A) 5-(4-(1-аминоциклопропил)фенил)-3-метилпиримидин-4(3*H*)-он

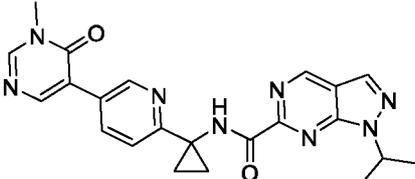
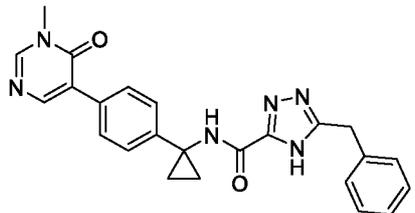
Смесь 5-бром-3-метилпиримидин-4(3*H*)-она (63 мг, 0,33 ммоль), трет-бутил (1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопропил)карбамата (143 мг, 0,40 ммоль), K₂CO₃ (137 мг, 0,99 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (12 мг, 0,02 ммоль) в 10 мл смеси диоксана и воды (3 : 1) перемешивали при 120°C в течение 5 часов. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя с градиентом MeOH/H₂O (+0,1% HCOOH) = 10% - 80%) с получением неочищенного продукта. К неочищенному продукту добавляли 2 н. HCl в MeOH (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 часов. Затем растворитель удаляли с получением 65 мг продукта в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (m/z) < 242 [M+H]⁺.

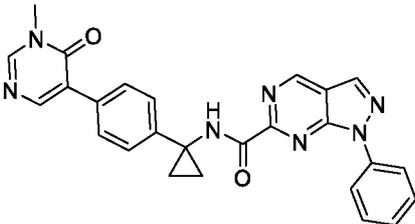
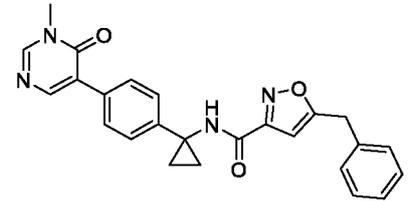
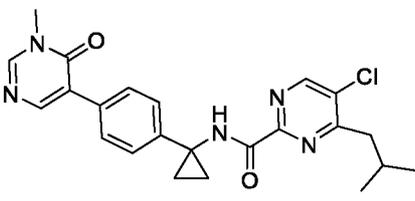
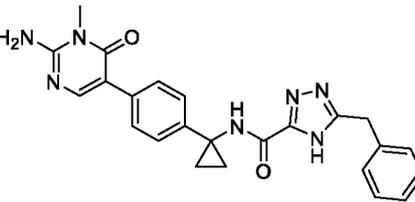
(B) 1-изопропил-*N*-(1-(4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-карбоксамид

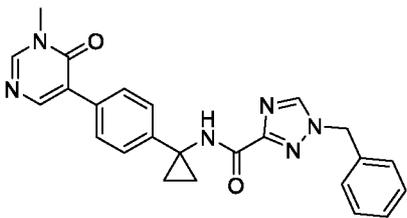
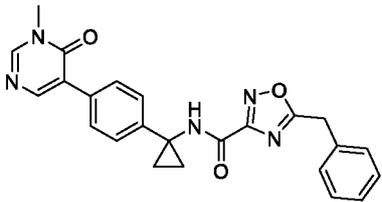
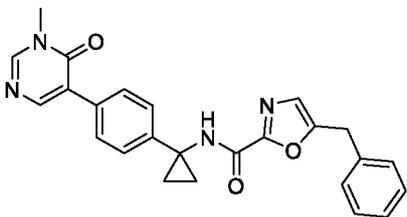
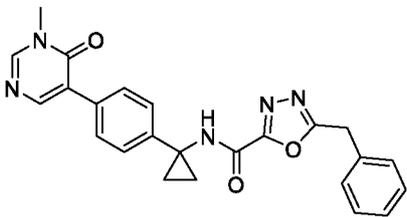
Смесь 5-(4-(1-аминоциклопропил)фенил)-3-метилпиримидин-4(3*H*)-она (65 мг, 0,27 ммоль), 1-изопропил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (56 мг, 0,27 ммоль), HATU (123 мг, 0,32 ммоль) и TЭА (82 мг, 0,81 ммоль) в ДХМ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 часов. Растворитель удаляли. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиентное элюирование MeOH/H₂O (+0,1% HCOOH) = 10% - 80%) с получением 90 мг продукта в виде белого твердого вещества. MS (m/z) = 430 [M+H]⁺.

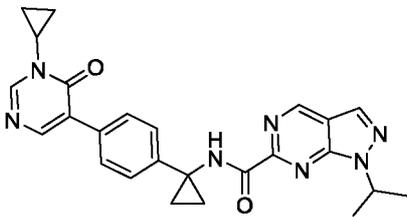
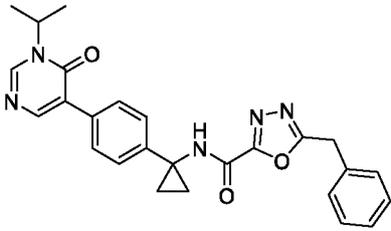
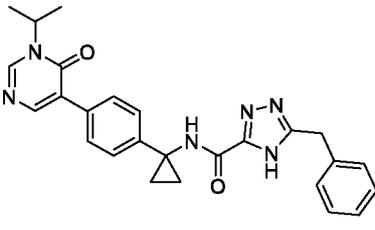
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,71 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 0,4 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 5,34 - 5,24 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,7 Гц, 6H), 1,36 - 1,28 (m, 4H).

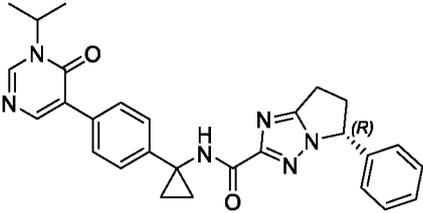
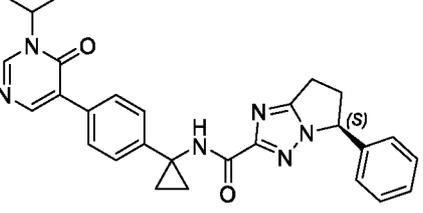
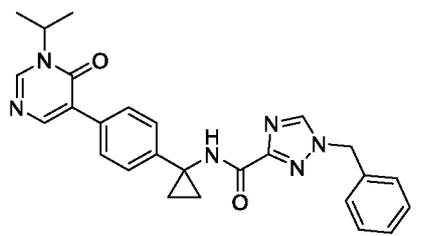
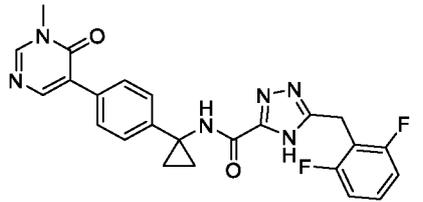
Следующие соединения получали в соответствии с методикой для соединения 1 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые будут понятны специалисту в данной области техники.

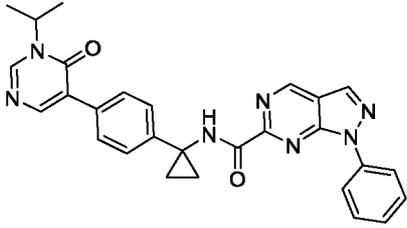
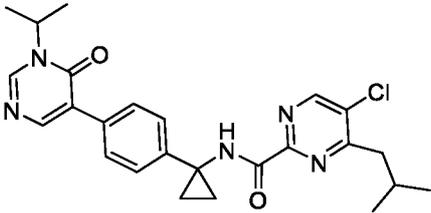
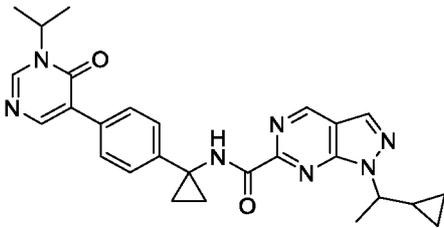
Соединение	Структура	¹ H-ЯМР	МС	Используемые промежуточные соединения
2		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,80 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,76 - 8,71 (m, 1H), 8,49 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,02 - 7,93 (m, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 5,40 - 5,23 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 1,62 - 1,58 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,38 - 1,33 (m, 2H).	431	
3		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,13 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,31 - 7,23 (m, 4H), 7,22 - 7,16 (m, 3H), 4,05 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,29 - 1,20 (m, 4H).	427	

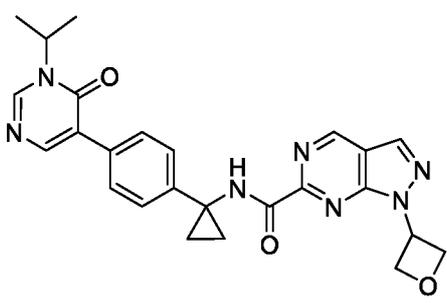
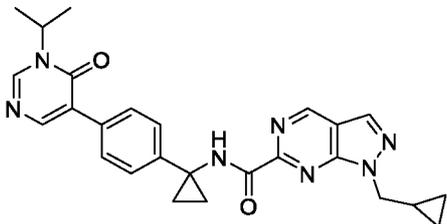
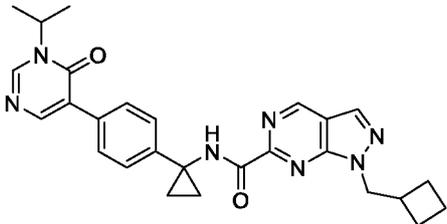
4		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,73 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,28 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,68 - 7,57 (m, 4H), 7,43 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 3,46 (s, 3H), 1,50 - 1,28 (m, 4H).	464	23
5		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,46 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,36 - 7,24 (m, 5H), 7,22 - 7,17 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,25 (s, 4H).	427	30
6		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,41 - 7,28 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,91 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 2,40 - 2,25 (m, 1H), 1,61 - 1,37 (m, 5H), 0,99 (d, J = 6,7 Гц, 6H).	438	1
7		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,21 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,33 - 7,15 (m, 7H), 7,12 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,25 - 1,16 (m, 4H).	442	5

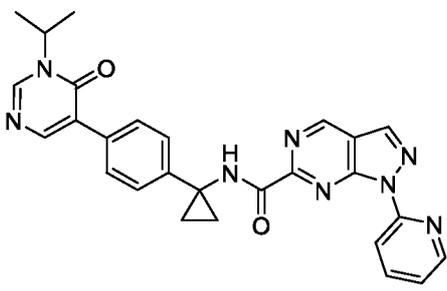
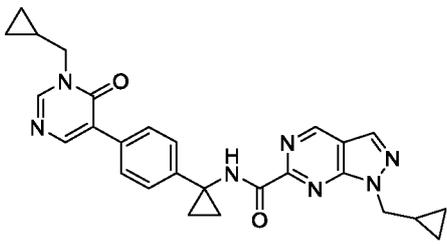
8		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,24 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,69 - 7,47 (m, 2H), 7,47 - 7,24 (m, 5H), 7,24 - 7,07 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,36 - 1,10 (m, 4H).	427	21
9		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,77 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,69 - 7,48 (m, 2H), 7,48 - 7,26 (m, 5H), 7,25 - 7,12 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,35 - 1,17 (m, 4H).	428	33
10		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,61 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,39 - 7,21 (m, 5H), 7,18 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,13 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,29 - 1,21 (m, 4H).	427	31
11		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,04 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,43 - 7,25 (m, 5H), 7,21 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,33 - 1,23 (m, 4H).	428	32

12		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,19 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,44 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 5,52 - 5,40 (m, 1H), 3,32 - 3,20 (m, 1H), 1,59 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H), 1,50 - 1,42 (m, 4H), 1,23 - 1,18 (m, 2H), 0,96 - 0,90 (m, 2H).	456	9
13		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 2H), 7,39 - 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,26 (m, 5H), 5,21 - 5,07 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 1,48 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H), 1,42 - 1,37 (m, 4H).	456	10, 32
14		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 7,98 - 7,90 (m, 2H), 7,54 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,32 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 5H), 5,23 - 5,08 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 1,47 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H), 1,41 - 1,32 (m, 4H).	457	10

15	 <p style="text-align: center;">&</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,13 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 5H), 7,14 - 7,09 (m, 2H), 5,48 - 5,40 (m, 1H), 5,21 - 5,10 (m, 1H), 3,28 - 2,97 (m, 3H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,43 - 1,34 (m, 4H).	481	10, 37 или 38
16		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,14 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 5H), 7,14 - 7,09 (m, 2H), 5,50 - 5,39 (m, 1H), 5,23 - 5,09 (m, 1H), 3,29 - 2,97 (m, 3H), 2,74 - 2,60 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H), 1,44 - 1,35 (m, 4H).	481	10, 37 или 38
17		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,14 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 5H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,21 - 5,10 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,9$ Гц, 6H), 1,46 - 1,35 (m, 4H).	455	10, 21
18		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 1,39 - 1,33 (m, 4H).	463	22

19		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,32 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 4H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,39 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,20 - 5,10 (m, 1H), 1,49 - 1,45 (m, 10H).	492	10, 23
22		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,70 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 5,22 - 5,10 (m, 1H), 2,86 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,29 (m, 1H), 1,50 - 1,40 (m, 10H), 0,98 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H).	466	10, 1
59		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9,34 (s, 1H), 8,47-8,34 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 5,12 - 5,00 (m, 1H), 4,65 - 4,48 (m, 1H), 1,74 - 1,64 (m, 3H), 1,55 - 1,45 (m, 9H), 1,44 - 1,41 (m, 2H), 0,76 - 0,59 (m, 1H), 0,56-0,44 (m, 1H), 0,41-0,30 (m, 2H).	484	10, 39

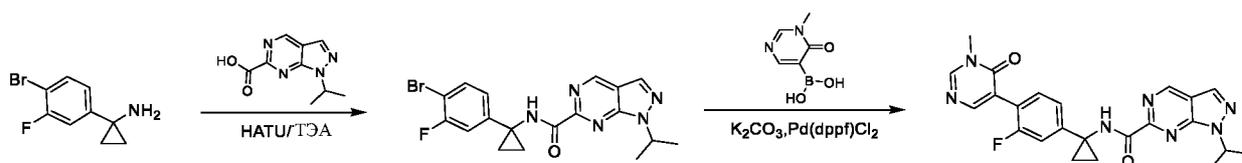
60		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9,35 (s, 1H), 8,59-8,46 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,06-7,95 (m, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 6,45-6,28 (m, 1H), 5,24-5,17 (m, 2H), 5,15-5,09 (m, 2H), 5,08 - 4,99 (m, 1H), 1,49 - 1,44 (m, 8H), 1,43-1,41 (m, 2H).	472	10, 40
61		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9,32 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,63-7,47 (m, 2H), 7,39-7,24 (m, 2H), 5,17-5,01 (m, 1H), 4,51-4,36 (m, 2H), 1,63-1,35 (m, 11H), 0,57-0,41 (m, 4H).	470	10, 41
62		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9,32 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,63-7,51 (m, 2H), 7,46-7,28 (m, 2H), 5,15-4,99 (m, 1H), 4,67 - 4,53 (m, 2H), 3,04-2,85 (m, 1H), 2,09-1,80 (m, 7H), 1,52-1,40 (m, 9H).	484	10, 42

63		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9,48 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,62-8,57 (m, 1H), 8,54 (s, 0,36H), 8,41 (s, 1H), 8,39-8,33 (m, 1H), 8,12-8,03 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,38- 7,30 (m, 2H), 5,10-4,99 (m, 1H), 1,47-1,45 (m, 6H), 1,43- 1,38 (m, 2H), 1,30-1,25 (m, 2H).	493	10, 43
64		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,35 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,38 (d, J $= 8,2$ Гц, 2H), 4,47 (d, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,88 (d, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,46 - 1,39 (m, 4H), 1,34 - 1,22 (m, 2H), 0,61 - 0,57 (m, 2H), 0,56 - 0,47 (m, 4H), 0,45 - 0,42 (m, 2H).	482	41, 48

Соединение 23

***N*-(1-(3-фтор-4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропириимидин-5-ил)фенил)циклопропил)-1-изопропил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пириимидин-6-карбоксамид**

5



(A) *N*-(1-(4-бром-3-фторфенил)циклопропил)-1-изопропил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пириимидин-6-карбоксамид

Смесь 1-(4-бром-3-фторфенил) циклопропан-1-амина (100 мг, 0,43 ммоль), 1-изопропил-1 *H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (90 мг, 0,43 ммоль), НАТУ (196 мг, 0,52 ммоль) и ТЭА (130 мг, 0,52 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 часов.

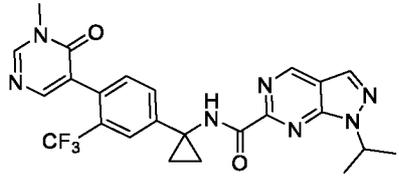
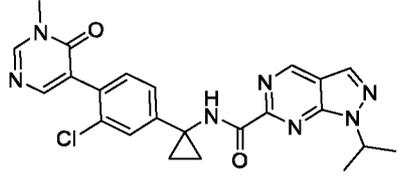
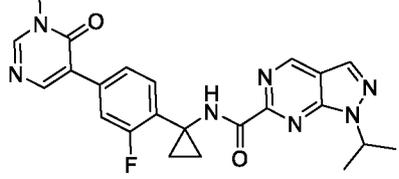
5 Растворитель удаляли. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиентное элюирование MeOH/H₂O (+0,1% HCOOH) = 10% - 80%) с получением 100 мг продукта в виде белого твердого вещества. МС (m/z) = 419 [M+H]⁺.

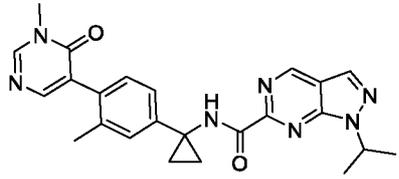
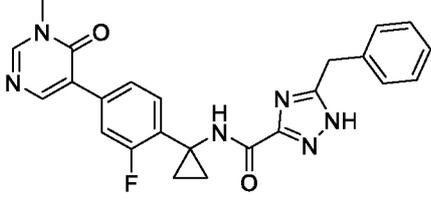
(В) *N*-(1-(3-фтор-4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-1-изопропил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-карбоксамид

Смесь *N*-(1-(4-бром-3-фторфенил)циклопропил)-1-изопропил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*] пиримидин-6-карбоксамид (100 мг, 0,24 ммоль), (1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)бороновой кислоты (38 мг, 0,24 ммоль), K₂CO₃ (100 мг, 0,72 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (12 мг, 0,02 ммоль) в 10 мл диоксана/H₂O (3 : 1) перемешивали при 120°C в атмосфере азота в течение 5 часов. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя с градиентом MeOH/H₂O (+0,1% HCOOH) = 10% - 80%) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью предварительной ТСХ (ДХМ/MeOH = 15/1), в результате чего получали 50 мг продукта в виде твердого вещества белого цвета. МС (m/z) = 448 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,76 (s, 1H), 9,43 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,4 Гц, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,12 - 7,08 (m, 2H), 5,35 - 5,24 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,51 (d, *J* = 6,7 Гц, 6H), 1,40 - 1,34 (m, 4H).

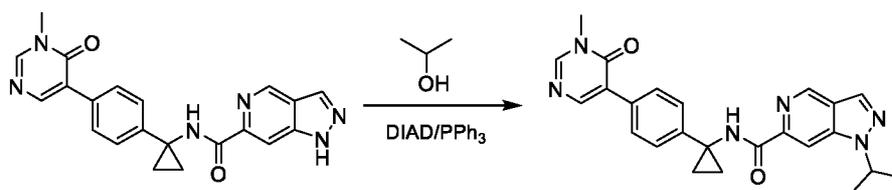
25 Следующие соединения получали в соответствии с методикой для соединения 23 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые будут понятны специалисту в данной области техники.

Соединение	Структура	¹ H-ЯМР	МС	Используемые промежуточные соединения
24		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,84 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,49 (d, J = 10,3 Гц, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,38 - 5,20 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,42 - 1,38 (m, 4H).	498	6
25		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,77 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,49 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,39 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 2H), 5,34 - 5,23 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,40 - 1,33 (m, 4H).	464	6, 26
26		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,49 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,46 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 2H), 5,29 - 5,20 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,32 - 1,27 (m, 4H).	448	6, 28

27		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,66 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,52 - 8,45 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,14 - 7,10 (m, 2H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 5,34 - 5,25 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,51 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H), 1,34 - 1,27 (m, 4H).	444	6
48		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,06 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 3H), 7,56 - 7,47 (m, 3H), 5,46 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 5,43 - 5,37 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 1,38 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).	445	6, 28

Соединение 28

1-изопропил-*N*-(1-(4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид



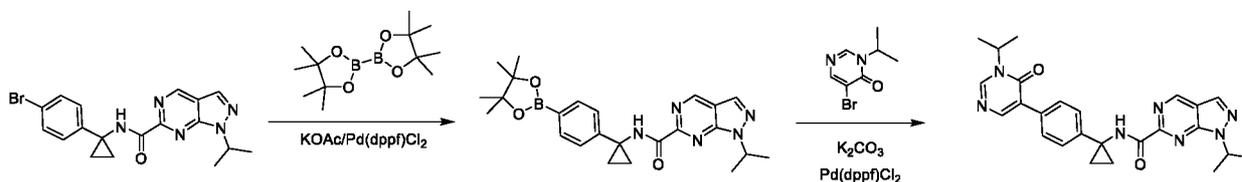
5 К раствору *N*-(1-(4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (это соединение получали в соответствии с методикой для соединения 1 с использованием 5-бром-3-метилпиримидин-4 (3*H*)-она, трет-бутил-(1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопропил)карбамата и 1*H*-пиразоло[4,3-*c*] пиридин-6-карбоновой кислоты в качестве исходного вещества) (60,0 мг, 0,16 ммоль) и изопропанола (18,6 мг, 0,31 ммоль) в смешанном растворителе ДХМ (4 мл) и ТГФ (4 мл) добавляли DIAD (62,6 мг, 0,31 ммоль) и PPh₃

(81,2 мг, 0,31 ммоль). Реакционную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя с градиентом MeOH/H₂O = 10% - 100%) с получением 35 мг указанного в заголовке
5 продукта. МС (m/z) = 429 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,51 (s, 1H), 9,19 - 9,09 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 5,35 - 4,97 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,41 - 1,26 (m, 4H).

Соединение 29

10 **1-изопропил-N-(1-(4-(1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоксамид**



(A) 1-изопропил-N-(1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопропил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоксамид

15 Смесь N-(1-(4-бромфенил)циклопропил) -1-изопропил-1 H-пиразоло[3,4-d] пиримидин-6-карбоксамид (это соединение получали в соответствии с методикой для соединения 23(A) с использованием 1-(4-бромфенил) циклопропан-1-амина и 1-изопропил-1H-пиразоло [3,4-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты в качестве
исходного вещества) (1 г, 2,5 ммоль), бис(пинаколато)дибора (952 мг, 3,75 ммоль),
20 KOAc (735 мг, 7,5 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (92 мг, 0,13 ммоль) в диоксане (30 мл) перемешивали при 120°C в атмосфере в течение 5 часов. Растворитель удаляли. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюирование с помощью градиента MeOH/H₂O (+0,1% HCOOH) = 10% - 80%) с получением 800 мг продукта в виде твердого вещества желтого цвета. МС (m/z) = 448 [M+H]⁺.

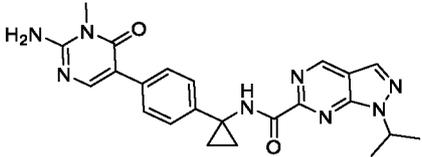
25 (B) 1-изопропил-N-(1-(4-(1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоксамид

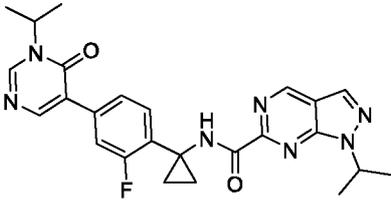
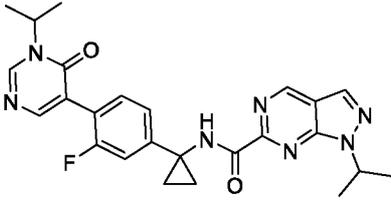
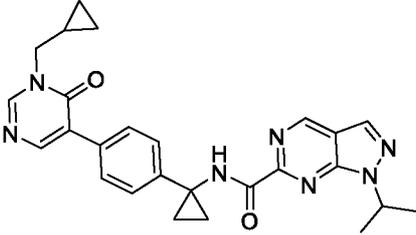
К раствору 1-изопропил-N-(1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопропил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоксамид (120 мг, 0,27 ммоль) и 5-бromo-3-изопропилпиримидин-4(3H)-она (59 мг, 0,27 ммоль) в
30 смешанном растворителе диоксана (10 мл) и воды (2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (20

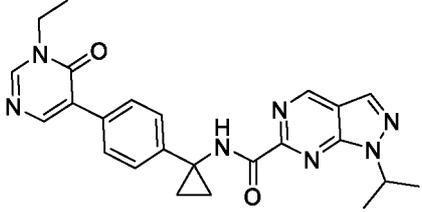
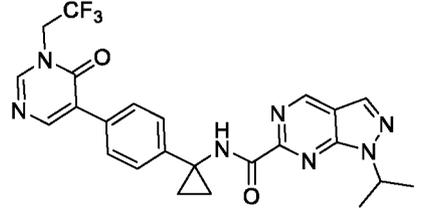
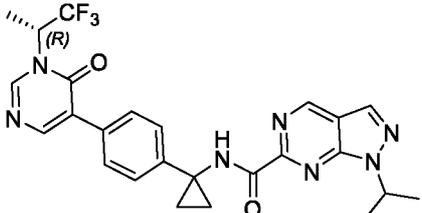
мг, 0,027 ммоль) и карбонат калия (112 мг, 0,81 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником и подвергали реакции в течение 2 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью
 5 колоночной флэш-хроматографии (элюируя MeOH/H₂O(+0,5%НСООН) = 60% : 40%), в результате чего получали 23 мг продукта в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (m/z) = 458,2 [M+H]⁺.

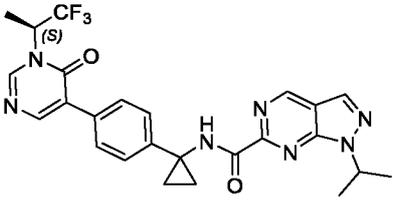
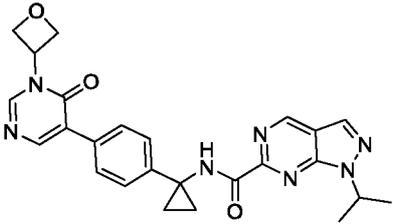
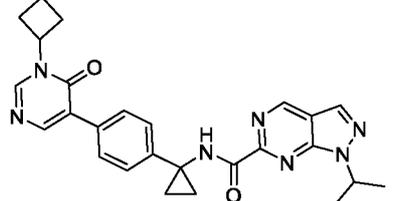
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,72 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,27 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 5,38 - 5,26 (m, 1H), 5,03 -
 10 4,90 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,39 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 1,34 (d, J = 8,4 Гц, 4H).

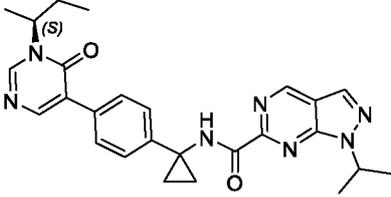
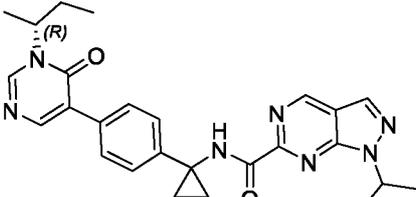
Следующие соединения получали в соответствии с методикой для соединения 29 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые будут понятны специалисту в данной области техники.

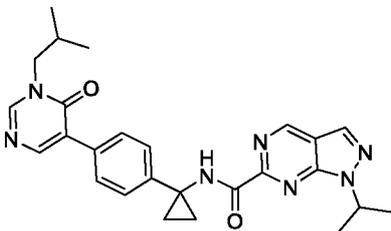
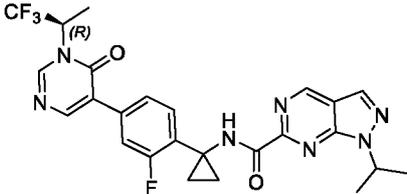
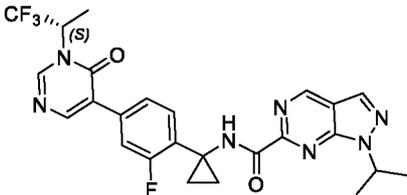
Соединение	Структура	¹ Н-ЯМР	МС	Используемые промежуточные соединения
30		¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,68 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,6 Гц, 4H), 5,37 - 5,26 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,31 (d, J = 12,5 Гц, 4H).	445	5

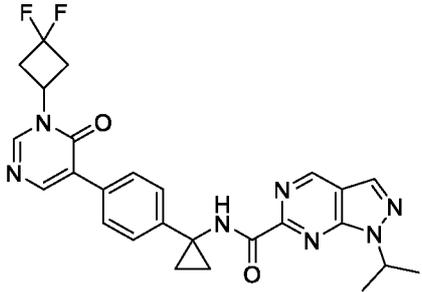
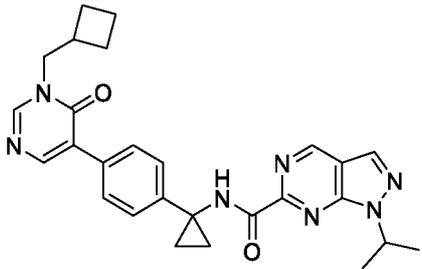
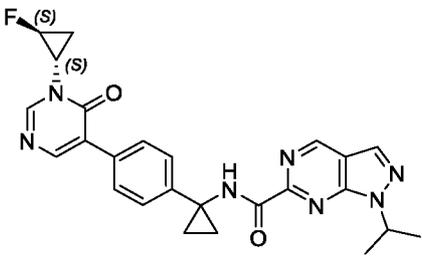
34		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,28 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 1H), 7,45 (d, $J = 11,9$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J =$ $7,5$ Гц, 1H), 5,47 - 5,33 (m, 1H), 5,13 - 5,02 (m, 1H), 1,54 (d, $J = 5,7$ Гц, 6H), 1,47 (d, $J = 6,1$ Гц, 6H), 1,41 - 1,36 (m, 4H).	476	10, 28
35		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,34 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,46 - 7,34 (m, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,21 - 7,13 (m, $J = 8,5$ Гц, 2H), 5,53 - 5,39 (m, 1H), 5,08 - 4,99 (m, 1H), 1,57 (d, $J = 6,3$ Гц, 6H), 1,49 (d, 6H), 1,47 - 1,40 (m, 4H).	476	10, 29
36		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,33 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,38 (d, J $= 7,8$ Гц, 2H), 5,51 - 5,33 (m, 1H), 3,87 (d, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,56 (d, $J = 6,5$ Гц, 6H), 1,49 - 1,40 (m, 4H), 1,36 - 1,27 (m, 1H), 0,63 - 0,52 (m, 2H), 0,47 - 0,35 (m, 2H).	470	4

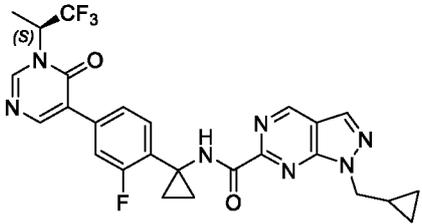
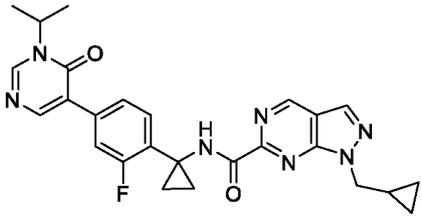
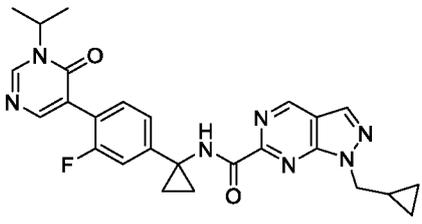
37		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,19 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,44 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 5,52 - 5,41 (m, 1H), 4,03 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,58 (d, $J = 6,5$ Гц, 6H), 1,49 - 1,40 (m, 7H).	444	11
38		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,19 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,44 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 5,52 - 5,39 (m, 1H), 4,66 (q, $J = 8,5$ Гц, 2H), 1,59 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H), 1,52 - 1,43 (m, 4H).	498	12
39		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,19 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,45 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 5,96 - 5,85 (m, 1H), 5,52 - 5,39 (m, 1H), 1,69 (d, $J = 7,4$ Гц, 3H), 1,59 (d, $J =$ 6,6 Гц, 6H), 1,51 - 1,42 (m, 4H).	512	14

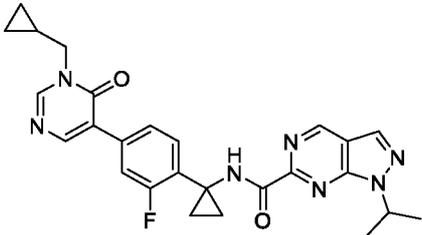
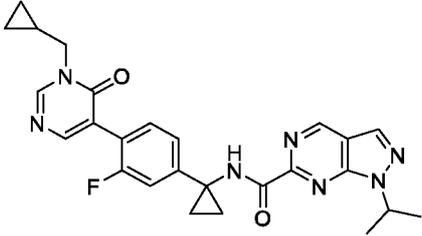
40		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,19 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,45 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 5,97 - 5,84 (m, 1H), 5,53 - 5,40 (m, 1H), 1,69 (d, J = 7,3 Гц, 3H), 1,59 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,52 - 1,43 (m, 4H).	512	13
41		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,72 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,27 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 5,44 (p, J = 7,4 Гц, 1H), 5,35 - 5,24 (m, 1H), 4,86 (dt, J = 18,7, 7,2 Гц, 4H), 1,51 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,37 - 1,29 (m, 4H).	472	16
42		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,73 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,26 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 5,30 (dt, J = 13,3, 6,6 Гц, 1H), 4,98 - 4,80 (m, 1H), 2,41 - 2,32 (m, 4H), 1,83 - 1,73 (m, 2H), 1,50 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,37 - 1,29 (m, 4H).	470	15

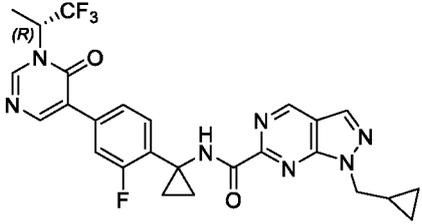
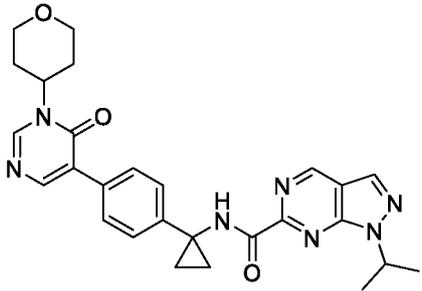
43		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,73 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 1,4$ Гц, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,27 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 5,38 - 5,19 (m, 1H), 4,79 - 4,72 (m, 1H), 1,84 - 1,71 (m, 2H), 1,50 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H), 1,37 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,33 (d, $J = 9,4$ Гц, 4H), 0,78 (t, J = 7,4 Гц, 3H).	472	17
44		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,73 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 1,1$ Гц, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,27 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 5,38 - 5,21 (m, 1H), 4,87 - 4,69 (m, 1H), 1,85 - 1,70 (m, 2H), 1,50 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H), 1,37 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,33 (d, $J = 9,4$ Гц, 4H), 0,78 (t, J = 7,4 Гц, 3H).	472	18

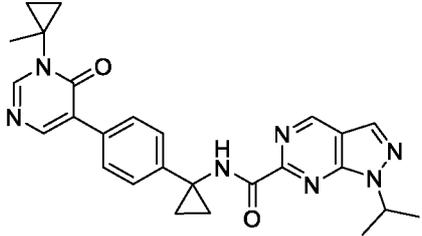
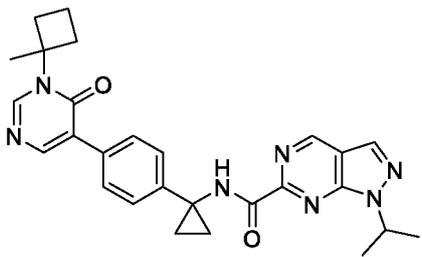
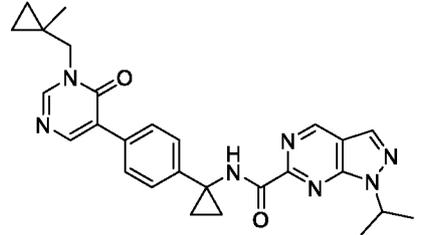
45		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,73 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,27 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 5,42 - 5,17 (m, 1H), 3,76 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 2,06 (dt, $J = 13,7, 6,7$ Гц, 1H), 1,50 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H), 1,33 (d, $J = 9,3$ Гц, 4H), 0,85 (d, J $= 6,7$ Гц, 6H).	472	19
46		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,15 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,89 - 7,79 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 11,8$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,98 - 5,78 (m, 1H), 5,53 - 5,32 (m, 1H), 1,71 - 1,67 (d, $J =$ $7,3$ Гц, 3H), 1,56 (d, $J = 5,4$ Гц, 6H), 1,41 - 1,33 (m, 4H).	530	14, 28
47		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,20 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,26 - 8,19 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,86 - 7,72 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,95 - 5,82 (m, 1H), 5,48 - 5,35 (m, 1H), 1,70 (d, $J = 7,3$ Гц, 3H), 1,56 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H), 1,40 - 1,32 (m, 4H).	530	13, 28

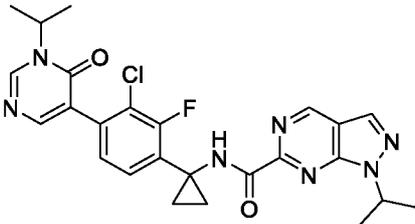
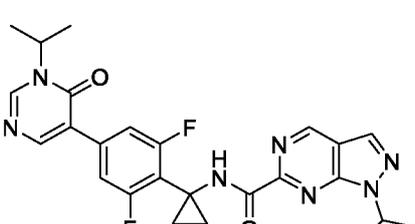
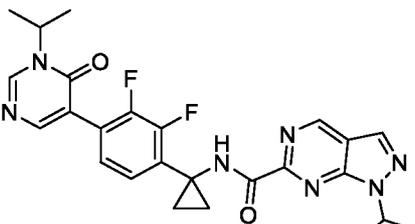
65		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,34 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 4,9$ Гц, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,38 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 5,57 - 5,39 (m, 1H), 4,74 - 4,69 (m, 1H), 3,27 - 3,17 (m, 2H), 3,16 - 3,08 (m, 2H), 1,58 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H), 1,46 - 1,44 (m, 4H).	506	44
66		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.17 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 26.6$ Гц, 2H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H), 5.46 - 5.40 (m, 1H), 3.96 (d, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.89 - 1.85 (m, 2H), 1.80 - 1.73 (m, 2H), 1.55 (d, $J = 6.6$ Гц, 6H), 1.48 - 1.36 (m, 4H).	484	46
67		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,34 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,39 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 5,51 - 5,40 (m, 1H), 4,99 - 4,89 (m, 1H), 4,85 - 4,78 (m, 1H), 3,70 - 3,60 (m, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 1H), 1,58 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H), 1,49 - 1,41 (m, 4H).	474	47

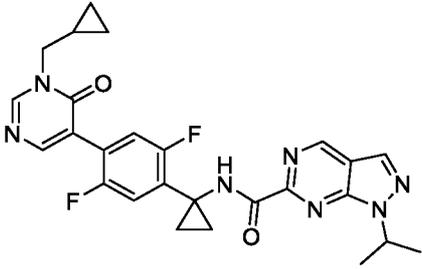
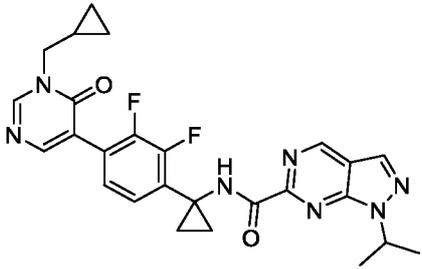
<p>71</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,17 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,41 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 5,90-5,86 (m, 1H), 4,43 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,69 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,40-1,35 (m, 4H), 0,88-0,84 (m, 1H), 0,59-0,55 (m, 2H), 0,50-0,46 (m, 2H).</p>	<p>542</p>	<p>13, 28, 41</p>
<p>72</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,18 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84-7,74 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 5,20-5,05 (m, 1H), 4,51-4,35 (m, 2H), 1,48-1,46 (m, 6H), 1,41-1,34 (m, 5H), 0,61-0,45 (m, 4H).</p>	<p>488</p>	<p>10, 28, 41</p>
<p>73</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,36 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,22-7,11 (m, 2H), 5,11-4,96 (m, 1H), 5,12-4,96 (m, 2H), 1,50-1,45 (m, 11H), 0,56-0,50 (m, 4H).</p>	<p>488</p>	<p>10, 29, 41</p>

<p>74</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,15 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,82 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 5,48 - 5,35 (m, 1H), 3,83 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 1,56 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,41 - 1,33 (m, 4H), 1,30 - 1,24 (m, 1H), 0,69 - 0,63 (m, 2H), 0,43 - 0,38 (m, 2H).</p>	<p>488</p>	<p>28, 48</p>
<p>75</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,19 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (s, 1), 8,0 8,0 8,0 8,0 ЯМР (400 МГц, 1), 7,44 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 2H), 5,52 - 5,40 - 5,40 (m, 1H), 3,83 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 1,58 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,51 - 1,42 (m, 4H), 1,32 - 1,25 - 1,25 (m, 1H), 0,68 - 0,63 (m, 2H), 0,43 - 0,39 (m, 2H).</p>	<p>488</p>	<p>29, 48</p>

<p>76</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,17 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,20 - 8,19 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 11,7, 1,6 Гц, 1H), 7,31 (dd, J = 8,0, 1,7 Гц, 1H), 5,97 - 5,79 (m, 1H), 4,42 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 1,69 (d, J = 7,4 Гц, 3H), 1,40-1,36 (m, 5H), 0,60 - 0,53 (m, 2H), 0,51 - 0,45 (m, 2H).</p>	<p>542</p>	<p>14, 28, 41</p>
<p>77</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,34 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 5,51 - 5,40 (m, 1H), 4,98 - 4,92 (m, 1H), 4,10 - 4,04 (m, 2H), 3,60 - 3,53 (m, 2H), 2,14 - 2,06 (m, 2H), 1,92 - 1,87 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,48 - 1,42 (m, 4H).</p>	<p>500</p>	<p>51</p>

<p>78</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,34 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,39 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 5,54 - 5,38 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,53 (s, 3H), 1,48 - 1,45 (m, 2H), 1,44 - 1,40 (m, 2H), 1,15 - 1,10 (m, 2H), 1,06 - 1,03 (m, 2H).</p>	<p>470</p>	<p>52</p>
<p>79</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,33 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,0 8,0 8,0 (s, 1), 7,5 7,59 - 7,5 7,5 7,51 (m, 2), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 5,48 - 5,39 (m, 1H), 2,65 - 2,50 (m, 2), 2,45 - 2,35 - 2,35 (m, 2), 2,06 - 1,95 (m, 1), 1,90 - 1,81 (m, 1), 1,68 (s, 3), 1,56 (d, J = 4,6 Гц, 6), 1,49 - 1,40 (m, 4H).</p>	<p>484</p>	<p>53</p>
<p>86</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,33 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,38 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 5,51 - 5,37 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 1,56 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,47 - 1,40 (m, 4H), 1,04 (s, 3H), 0,72 - 0,69 (m, 2H), 0,42 - 0,36 (m, 2H).</p>	<p>484</p>	<p>54</p>

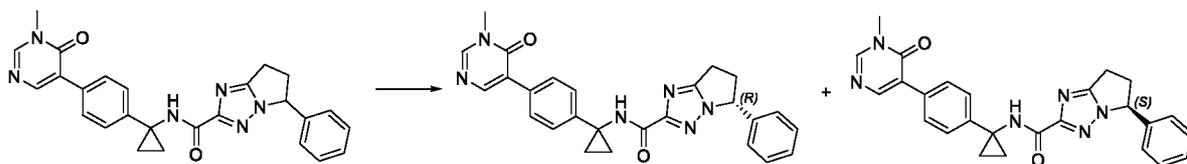
91		<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,29 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76-7,58 (m, 1H), 7,22-7,00 (m, 1H), 5,50-5,32 (m, 1H), 5,11-4,95 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 6H), 1,51-1,45 (m, 6H), 1,43-1,32 (m, 4H).</p>	510	10, 58
92		<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,19 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 2H), 5,20-5,08 (m, 1H), 4,58-4,41 (m, 1H), 1,67-1,62 (m, 3H), 1,49- 1,39 (m, 12H), 0,74-0,63 (m, 1H), 0,48-0,30 (m, 3H).</p>	494	10, 59
93		<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,15 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,15 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 5,50 - 5,36 (m, 1H), 5,19 - 5,03 (m, 1H), 1,56 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 1,47 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 1,41-1,34 (m, 4H).</p>	494	10, 56

<p>94</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,15 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,02 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 5,49 - 5,36 (m, 1H), 3,82 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 1,56 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,41 - 1,31 (m, 4H), 1,30 - 1,22 (m, 1H), 0,65 (q, J = 5,5 Гц, 2H), 0,40 (q, J = 5,2 Гц, 2H).</p>	<p>506</p>	<p>48, 57</p>
<p>95</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,15 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,56-7,57 (m, 1H), 7,23 - 7,10 (m, 1H), 5,49 - 5,35 (m, 1H), 3,83 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 1,56 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,46 - 1,33 (m, 4H), 1,33 - 1,20 (m, 1H), 0,70 - 0,60 (m, 2H), 0,45-0,37 (m, 2H).</p>	<p>506</p>	<p>48, 56</p>

Соединение 53 и Соединение 54

(S)-N-(1-(4-(1-(метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-5-фенил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксамид

(R)-N-(1-(4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-5-фенил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2-карбоксамид



Рацемическое соединение *N*-(1-(4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил) циклопропил)-5-фенил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2-карбоксамид (это соединение получали согласно способу получения Соединения 1 с использованием 5-бром-3-метилпиримидин-4(3*H*)-она, трет-бутил-(1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопропил)карбамата и промежуточного соединения 20 в качестве исходного вещества) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с получением оптически чистых энантиомеров Соединения 53 и Соединения 54 (условия ВЭЖХ: колонка: OJ-H 4,6 150 мм; подвижная фаза: Et-гексан/EtOH = 60/40 мкл; первое элюируемое вещество (Соединение 53, *R_f* = 3,028 мин) имело 100% ЭИ, МС (*m/z*): 453 [M+H]⁺. Второе элюируемое вещество (Соединение 54, *R_f* = 4,915 мин) имело 99,78% ЭИ, МС (*m/z*): 453 [M+H]⁺.

Соединение 53 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,09 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 5H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 5,48 - 5,40 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,29 - 2,95 (m, 3H), 2,76 - 2,59 (m, 1H), 1,45 - 1,34 (m, 4H).

Соединение 54 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,09 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 5H), 7,18 - 7,06 (m, 2H), 5,51 - 5,39 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,28 - 2,97 (m, 3H), 2,74 - 2,60 (m, 1H), 1,44 - 1,34 (m, 4H).

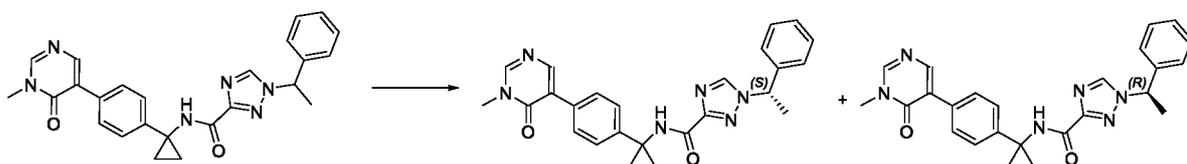
Соединение 55 и Соединение 56

(R)-N-(1-(4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-1-(1-фенилэтил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

25

и

(S)-N-(1-(4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-1-(1-фенилэтил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид



Рацемическое соединение *N*-(1-(4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-1-(1-фенилэтил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (это соединение получали по способу соединения 1 с использованием 5-бром-3-метилпиримидин-4(3*H*)-она, трет-бутил-(1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопропил)карбамата и промежуточного соединения 34 в качестве исходного вещества) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с получением оптически чистых энантиомеров Соединения 55 и Соединения 56 (условия ВЭЖХ: колонка: Daicel OJ 4,6 x 150 мм; подвижная фаза: н-гексанопропан (0,1% диэтиламин) 60/40; скорость потока = 0,5мл/мин; УФ-детектор 254 нм).
Первое элюируемое вещество (Соединение 55, *R_f* = 4,676 мин) имело ЭИ 99,85%, МС (*m/z*): 441 [M+H]⁺. Второе элюируемое вещество (Соединение 56, *R_f* = 5,955 мин) имело ЭИ 99,89%, МС (*m/z*): 441 [M+H]⁺.

Соединение 55 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 4,4 Гц, 4H), 7,33 - 7,27 (m, 3H), 5,83 - 5,68 (m, *J* = 7,1 Гц, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,93 (d, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,39 - 1,33 (m, 4H).

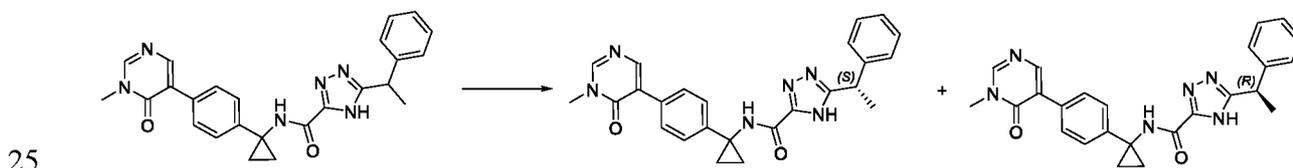
Соединение 56 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 3,7 Гц, 4H), 7,33 - 7,29 (m, 3H), 5,82 - 5,66 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,93 (d, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,39 - 1,34 (m, 4H).

Соединение 57 и Соединение 58

(R)-*N*-(1-(4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-5-(1-фенилэтил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

и

(S)-*N*-(1-(4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-5-(1-фенилэтил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид



Рацемическое соединение *N*-(1-(4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-5-(1-фенилэтил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (это соединение получали в соответствии со способом соединения 1 с использованием 5-бром-3-метилпиримидин-4 (3*H*)-она, трет-бутил-(1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопропил)карбамата и промежуточного соединения

30

35 в качестве исходных материалов) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с получением оптически чистых энантиомеров соединения 57 и соединения 58. (Условия ВЭЖХ: колонка: Daicel OJ 4,6 x 150 мм; подвижная фаза: н-гексан/этанол (0,1% диэтиламин) = 60:40; скорость потока: 0,5 мл/ мин; УФ-детектор 254 нм).

5 Первое элюируемое вещество (Соединение 57, Rf = 6,485 мин) имело ЭИ 100%, МС (m/z): 441 [M+H]⁺. Второе элюируемое вещество (Соединение 58, Rf = 6,979 мин) имело ЭИ 99,90%, МС (m/z): 441 [M+H]⁺.

Соединение 57 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,26 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 2H), 7,35 - 7,26 (m, 4H), 7,26 - 7,14 (m, 3H), 4,38 - 4,21 (m, 1H), 10 3,45 (s, 3H), 1,61 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,28 - 1,22 (m, 4H)

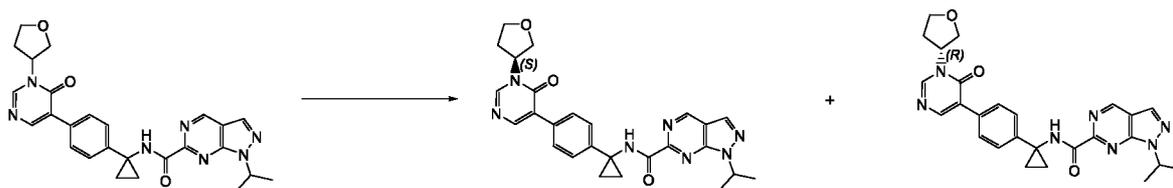
Соединение 58 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,24 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 7,35 - 7,26 (m, 4H), 7,26 - 7,13 (m, 3H), 4,36 - 4,25 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,61 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,28 - 1,22 (m, 4H).

Соединение 80 и Соединение 81

15 **(R)-1-и-пропил-N-(1-(4-(6-оксо-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоксамид**

и

20 **(S)-1-и-пропил-N-(1-(4-(6-оксо-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоксамид**



Рацемическое соединение 1-изопропил-N-(1-(4-(6-оксо-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-1H-пиразоло[3,4-d]

25 пиримидин-6-карбоксамид (это соединение получали в соответствии с методикой для соединения 29 с использованием 1-(4-бромфенил) циклопропан-1-амина, 1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты и промежуточного соединения 45 в качестве исходного вещества) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с получением оптически чистых энантиомеров для соединения 80 и 30 соединения 81. (Условия ВЭЖХ: колонка: AD-H 4,6 x 50 мм; подвижная фаза: CO₂:

РА (0,1% DEA) = 60 : 40; скорость потока: 4 мл/мин; УФ-детектор 254 нм). Первое элюируемое вещество (Соединение 80, Rf = 2,933 мин) имело ЭИ 100%, МС (m/z): 486,2 [M+H]⁺. Второе элюируемое вещество (Соединение 81, Rf = 3,691 мин) имело ЭИ 99,17%, МС (m/z): 486,2 [M+H]⁺.

5 Соединение 80 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,19 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,23 - 8,20 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 5,59 - 5,50 (m, 1H), 5,51 - 5,41 (m, 1H), 4,18 (td, J = 8,6, 6,1 Гц, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 3,98 - 3,84 (m, 2H), 2,61 (dtd, J = 14,5, 8,7, 6,0 Гц, 1H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 1,57 (s, 6H), 1,49 (dd, J = 7,1, 5,5 Гц, 2H), 1,45 - 1,41 (m, 2H).

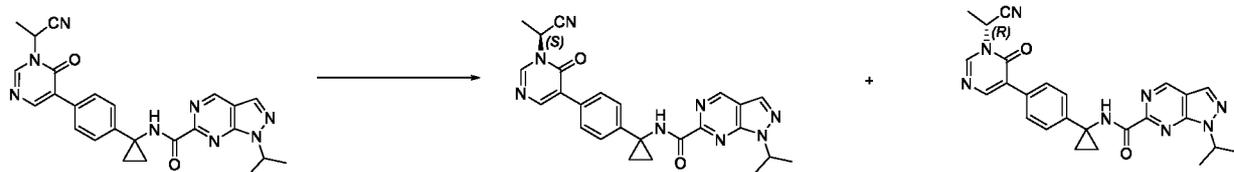
10 Соединение 81 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,19 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,22 (d, J = 0,4 Гц, 1H), 8,00 - 7,96 (m, 1H), 7,58 - 7,55 (m, 2H), 7,46 - 7,43 (m, 2H), 5,58 - 5,51 (m, 1H), 5,52 - 5,41 (m, 1H), 4,18 (td, J = 8,6, 6,0 Гц, 1H), 4,09 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 2H), 2,61 (dtd, J = 14,5, 8,7, 6,1 Гц, 1H), 2,08 (ddd, J = 16,5, 11,1, 5,0 Гц, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,49 (dd, J = 7,2, 5,5 Гц, 2H), 1,44 (d, J = 4,5 Гц, 2H).

15 Соединение 82 и Соединение 83

(R)-N-(1-(4-(1-(1-цианоэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-1-и-пропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоксамид

и

20 (S)-N-(1-(4-(1-(1-цианоэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-1-и-пропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоксамид



Рацемическое

соединение

N-(1-(4-(1-цианоэтил)-6-оксо-1,6-

25 дигидропиримидин-5-ил) фенил)циклопропил) -1-и-пропил-1 H-пиразоло[3,4-d] пиримидин-6-карбоксамид (это соединение получали в соответствии с методикой для соединения 29 с использованием 1-(4-бромфенил) циклопропан-1-амина, 1-и-пропил-1 H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты и промежуточного соединения 36 в качестве исходного вещества) разделяли с помощью хиральной
30 ВЭЖХ с получением оптически чистых энантиомеров соединения 82 и соединения

83 (Условия ВЭЖХ: колонка: AD-H 4,6 x 50 мм; подвижная фаза: CO₂: IPA (0,1% DEA) = 60/40; скорость потока: 4 мл/мин; УФ-детектор 254 нм). Первое элюируемое вещество (Соединение 82, R_f = 1,554 мин) имело ЭИ 100%, МС (m/z): 469,2 [M+H]⁺. Второе элюируемое вещество (Соединение 83, R_f = 2,063 мин) имело ЭИ 99,88%, МС (m/z): 469,2 [M+H]⁺.

Соединение 82 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,21 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,4 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 5,98 - 5,84 (m, 1H), 5,55 - 5,40 (m, 1H), 1,81 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,5 - 1,43 (m, 4H).

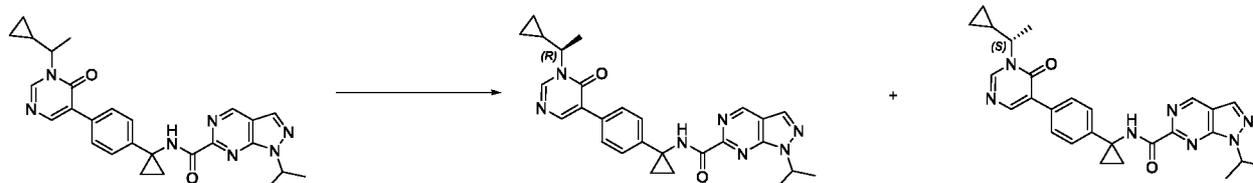
Соединение 83 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,19 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,44 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 5,90 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 5,45 (dt, J = 13,1, 6,6 Гц, 1H), 1,81 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,58 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,52 - 1,42 (m, 4H).

Соединение 84 и Соединение 85

(R)-N-(1-(4-(1-(1-циклопропилэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-1-и-пропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоксамид

и

(S)-N-(1-(4-(1-(1-циклопропилэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-1-и-пропил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоксамид



Рацемическое соединение *N*-(1-(4-(1-(1-циклопропилэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-1-изопропил-1H-пиразоло[3,4-d]

пиримидин-6-карбоксамид (это соединение получали в соответствии с методикой для соединения 29 с использованием 1-(4-бромфенил)циклопропан-1-амина, 1-и-пропил-1 H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты и промежуточного соединения 50 в качестве исходного вещества) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с получением оптически чистых энантиомеров соединения 84 и соединения

85 (Условия ВЭЖХ: колонка: IG-H 4,6 x 150 мм; подвижная фаза: этанол :

ацетонитрил = 90/10; скорость потока: 0,5 мл/ мин; УФ-детектор 254 нм). Первое элюируемое вещество (Соединение 84, Rf = 21,601 мин) имело ЭИ 100%, МС (m/z): 484,2 [M+H]⁺. Второе элюируемое вещество (Соединение 85, Rf = 27,267 мин) имело ЭИ 100%, МС (m/z): 484,2 [M+H]⁺.

5 Соединение 84 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,33 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 5,47 - 5,40 (, 1H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 1,56 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,52 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,46 - 1,40 (m, 4H), 0,91 - 0,72 (m, 2H), 0,60 - 0,42 (m, 2H), 0,31 - 0,25 (m, 1H).

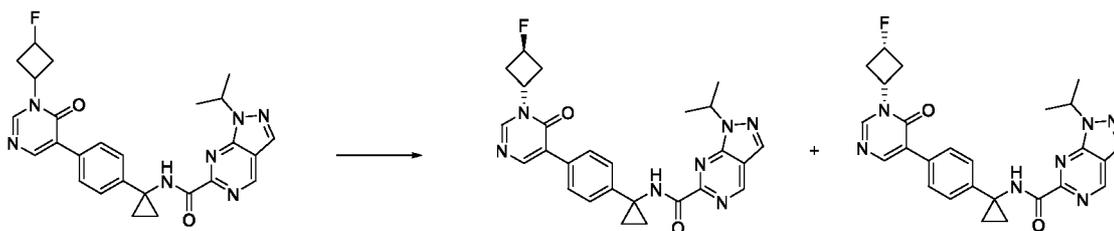
Соединение 85 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,34 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,36 (s, 10 1H), 8,04 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 5,48 - 5,41 (m, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 1H), 1,57 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,53 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,45 (d, J = 11,8 Гц, 4H), 0,98 - 0,73 (m, 2H), 0,60 - 0,44 (m, 2H), 0,32 - 0,26 (t, J = 9,7, 5,1 Гц, 1H).

Соединение 87 и Соединение 88

15 *N*-(1-(4-(1-(транс-3-фторциклобутил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-1-и-пропил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-карбоксамид

и

20 *N*-(1-(4-(1-(цис-3-фторциклобутил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-1-и-пропил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-карбоксамид



Соединение *N*-(1-(4-(1-(3-фторциклобутил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-1-изопропил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-карбоксамид (это соединение получали в соответствии с методикой для соединения 25 29 с использованием 1-(4-бромфенил)циклопропан-1-амина, 1-и-пропил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты и промежуточного соединения 55 в качестве исходного вещества) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с получением соединения 87 и соединения 88 (Условия ВЭЖХ: колонка: OD-Н 4,6 x 50 мм; подвижная фаза: CO₂: IPA (0,1% DEA) = 60 : 40; скорость потока: 4 мл/мин;

УФ-детектор 254 нм). Первое элюируемое вещество (Соединение 87, Rf = 14,930 мин) имело ЭИ 100%, МС (m/z): 488,2 [M+H]⁺. Второе элюируемое вещество (Соединение 88, Rf = 21,254 мин) имело ЭИ 100%, МС (m/z): 488,2 [M+H]⁺.

Соединение 87 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,32 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,36 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 5,51 - 5,39 (m, 1H), 5,37 - 5,20 (m, 1H), 5,19 - 5,12 (m, 1H), 2,92 - 2,73 (m, 4H), 1,56 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,47 - 1,40 (m, 4H).

Соединение 88 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,33 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,37 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 5,48 - 5,39 (m, 1H), 5,07 - 4,90 (m, 1H), 4,45 - 4,34 (m, 1H), 3,08 - 2,98 (m, 2H), 2,67 - 2,52 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,47 - 1,41 (m, 4H).

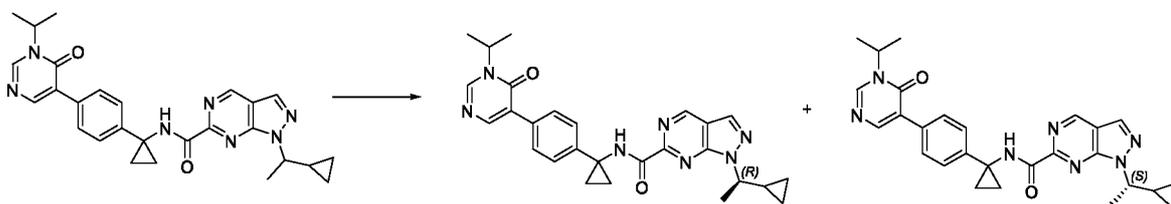
Соединение 89 и Соединение 90

(R)-1-(1-циклопропилэтил)-N-(1-(4-(1-и-пропил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоксамид

15

и

(S)-1-(1-циклопропилэтил)-N-(1-(4-(1-и-пропил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-фенил)-циклопропил)-1H-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-6-карбоксамид



Рацемическое соединение 1-(1-циклопропилэтил)-N-(1-(4-(1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)фенил)циклопропил)-1H-пиразоло[3,4-d] пиримидин-6-карбоксамид (а именно, Соединение 59) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с получением оптически чистых энантиомеров Соединения 89 и Соединения 90 (Условия ВЭЖХ: колонка: AS-H 4,6 x 15 мм; подвижная фаза: CO₂: ЕТОН (0,1% DEA) = 70 : 30; скорость потока: 2,5 мл/ мин; УФ-детектор 254 нм). Первое элюируемое вещество (Соединение 89, Rf = 3,919 мин) имело ЭИ 100%, МС (m/z): 484,2 [M+H]⁺. Второе элюируемое вещество (Соединение 90, Rf = 4,260 мин) имело ЭИ 100%, МС (m/z): 484,2 [M+H]⁺.

Соединение 89 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,19 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 2H), 5,20-5,08 (m, 1H), 4,58-

4,41 (m, 1H), 1,67-1,62 (m, 3H), 1,49- 1,39 (m, 11H), 0,74-0,63 (m, 1H), 0,48-0,30 (m, 3H).

Соединение $90\text{ }^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,19 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,49-7,37 (m, 2H), 5,26-5,03 (m, 1H), 4,69-
5 4,36 (m, 1H), 1,69-1,65 (m, 3H), 1,50-1,44 (m, 9H), 1,43-1,39 (m, 2H), 0,73-0,69 (m, 1H), 0,46-0,31 (m, 3H).

Пример 2: Анализ киназной активности RIPK1

1. Реагенты и материалы:

Рекомбинационный белок RIPK1: синтезирован компанией Shanghai Medicilon
10 Inc. по заказу компании Hutchison MediPharma Limited (50 г клеточного осадка ресуспендировали в 250 мл буфера для лизиса (50 mM Tris, pH 7,5, 250 mM NaCl, 1 mM DTT, ингибитор протеазы 1 : 50), клетки лизировали ультразвуком с использованием ультразвукового аппарата (мощность 4) на льду в течение 3×30 минут; затем проводили центрифугирование при 4°C , при 15000 g в течение 30
15 минут для осветления суспензии, растворимый осадок ресуспендировали в 10 мл глутатион-агарозы и инкубировали при 4°C в течение 2 часов; затем гранулы помещали в колонку и промывали буфером для лизиса (без ингибиторов протеазы) до исходного уровня и элюировали 20 mM восстановленного глутатиона (50 mM Tris, pH 8). Фракции, идентифицированные с помощью ДСН-ПААГ-электрофореза как
20 содержащие целевой белок, собирали (10 мл общего объема), концентрировали до примерно 5 мл и загружали в 300 мл колонку Superdex75 (GE Healthcare), уравновешенную буфером (50 mM Tris, pH 7,5, 150 mM NaCl, 1 mM DTT, 10% глицерина, pH 7,5). Белок RIP1 элюировали в виде димера из колонки superdex75. Концентрацию белка определяли методом Брэдфорда с использованием BSA в
25 качестве стандарта. Выход составлял 12,5 мг при 0,63 мг/мл. Белок аликвотировали и замораживали при -80°C для последующего использования.

Последовательность рекомбинантного белка RIPK1 составляла:

```
1 MNNNNNNNNN HSPILGYWKI KGLVQPTRL L LEYLEEKYEE HLYERDEGDK  
51 WRNKKFELGL EFPNLPYYID GDVKLTQSMA IIRYIADKHN MLGGCPKERA  
30 101 EISMLEGAVL DIRYGVSRIA YSKDFETLKV DFLSKLPEML KMFEDRLCHK  
151 TYLNGDHVTH PDFMLYDALD VVLYMDPMCL DAFPKLVCFK KRIEAI PQID  
201 KYLKSSKYIA WPLQGQATF GGGDHPKSD LVPRGSENL Y FQGMQPDMSL  
251 NVIKMKSSDF LESAE LDSGG FGKVS LCFHR TQGLMIMKTV YKGPNCIEHN
```

301 EALLEEAKMM NRLRHSRVVK LLGVIIEEGK YSLVMEYMEK GNLMHVVKAE
351 MSTPLSVKGR IILEIIEGMC YLHGKGVINHK DLKPENILVD NDFHIKIADL
401 GLASFKMWSK LNNEEHNELR EVDGTAKKNG GTLYYMAPEH LNDVNAKPTL
451 KSDVYSFAVV LWAI FANKEP YENAI CEQQL IMCIKSGNRP DVDDITEYCP
5 501 REIISLMKLC WEANPEARPT FPGIEEKFRP FYLSQLEESV EEDVKSLKKE
551 YSNENAVVKR MQSLQLDCVA VPSSRSNSAT EQPGSLHSSQ GLGMGPVEES
601 WFAPSLEHPQ EENEPSLQ

Набор киназ ADP-Glo: Promega, № по каталогу V9102;

384-луночный микропланшет (белый, плоское дно, полистирол): Corning, № по
10 каталогу 3574;

96-луночный микропланшет (V-образное дно, полистирол): Thermo Scientific
Nunc, № по каталогу 277143;

Многорежимный считыватель планшетов Envision: PerkinElmer;

Mixmate Shaker: Eppendorf;

15 Встряхивающий инкубатор TS-2102: TENSUC.

2. Способы

(1) Принцип:

Набор ADP-Glo киназы можно применять для измерения уровня АДФ в анализе
активности киназы, чтобы различать ингибирующее действие различных
20 соединений на активность киназы RIPK1. Анализ ADP-Glo обычно разделяли на три
этапа. Во-первых, киназа преобразовывала АТФ в АДФ и одновременно
фосфорилировала субстрат; во-вторых, добавляли реагент расщепления АТФ для
разложения всех АТФ в реакционной системе; и, наконец, добавляли
детектирующий реагент для снижения АТФ до АДФ, и энергия из АТФ переходила
25 на флуоресцеин, который, таким образом, испускал химическую люминесценцию,
которая может быть детектирована. Процедура анализа может быть проведена со
ссылкой на техническое руководство производителя.

(2) Приготовление реагентов:

1,33 × киназный буфер: 5× киназный буферный запас (250 мМ NaCl, 150 мМ
30 MgCl₂, 2,5 мг/мл BSA (бычий сывороточный альбумин), 0,1% CHAPS (3-[(3-
холамидопропил) -диметиламино] -1-пропансульфонат) и 5 мМ дитиотрейтол)
разбавляли водой до 1,33× киназного буфера;

Раствор фермента RIPK1: киназу растворяли в $1,33\times$ киназном буфере с получением 40 нМ в качестве конечной рабочей концентрации;

Раствор АТФ: 10 мМ маточный раствор АТФ в воде растворяли в $1,33 \times$ киназном буфере с получением 10 мкМ в качестве конечной рабочей концентрации;

5 4 \times получение соединения: соединение разбавляли в 3-кратном градиенте, и, наконец, получали 4% водный раствор ДМСО, содержащий различные концентрации соединения. Конечные концентрации исследуемого соединения составляли 10, 3,33, 1,11, 0,37, 0,12, 0,04, 0,014 и 0,005 мкМ.

(3) Конкретные этапы эксперимента:

10 Исследование включало две контрольные группы, одна из которых представляла собой группу со 100% ингибирования (без обработки ферментами), другая - группа с 0% ингибирования (без обработки ингибиторами), каждая контрольная группа содержала 8 повторяющихся лунок. В каждую лунку 384-луночного планшета добавляли 2,5 мкл серийно разбавленного соединения с
15 лунками с двойным повторением и в контрольные лунки добавляли 4% раствор ДМСО. Затем в каждую лунку добавляли 5 мкл раствора фермента RIPK1, за исключением 100% контроля ингибирования, 5 мкл буфера добавляли к 100% контроля ингибирования, после чего во все лунки добавляли 2,5 мкл раствора АТФ, планшет встряхивали при 1000 об/мин в течение 30 секунд для выполнения
20 переходного центрифугирования; наконец, 384-луночный аналитический планшет помещали во встряхивающий инкубатор и инкубировали при комнатной температуре в течение 3 часов. После того, как ферментативная реакция была завершена, в каждую лунку добавляли 5 мкл реагента для деплеции АТФ, смесь центрифугировали временно, затем 384-луночный аналитический планшет
25 помещали во встряхивающий инкубатор и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. В каждую лунку добавляли 5 мкл реагента для определения АДФ, и смесь центрифугировали в переходный период и инкубировали при комнатной температуре в течение 0,5 часа.

3. Обнаружение

30 Планшет с 384 лунками извлекали и определяли значение сигнала для каждой лунки с помощью многорежимного считывателя планшетов Envision.

4. Расчет

В качестве эталонного значения использовали средние значения сигналов группы со 100% ингибирования и группы с 0% ингибирования, скорость ингибирования каждой концентрации каждого соединения рассчитывали в соответствии со значением сигнала каждой лунки и значение IC₅₀ обрабатывали с помощью модели 205 в программном обеспечении XL-Fit 5.3 (ID Business Solutions Limited).

Скорость ингибирования рассчитывали по формуле, приведенной ниже:

Степень ингибирования (%) = 100% × (среднее значение сигнала для группы с 0% ингибирования - значение сигнала испытательной лунки)/(среднее значение сигнала для группы с 0% ингибирования - среднее значение сигнала для группы с 100% ингибирования)

5. Результаты исследований

№ соединения	IC ₅₀ (мкМ)						
1	0,028	23	0,049	43	0,032	67	0,049
2	0,063	24	0,089	44	0,037	68	0,043
3	0,035	25	0,053	45	0,040	69	0,021
4	0,026	26	0,022	46	0,035	70	0,051
5	0,057	27	0,046	47	0,029	71	0,110
6	0,056	28	0,095	48	0,053	72	0,065
7	0,039	29	0,019	53	0,121	73	0,052
8	0,022	30	0,035	54	0,027	74	0,062
9	0,037	31	0,432	55	0,023	75	0,051
10	0,026	32	82,5 при 3 мкМ*	56	0,189	76	0,051
11	0,038	33	0,059	57	0,531	77	0,042
12	0,009	34	0,065	58	0,139	78	0,033
13	0,022	35	0,047	59	0,026	80	0,042
14	0,018	36	0,042	60	0,059	81	0,039
15	0,030	37	0,041	61	0,014	82	0,051

16	0,025	38	0,048	62	0,021	83	0,047
17	0,015	39	0,059	63	0,037	84	0,045
18	0,038	40	0,052	64	0,017	85	0,030
19	0,071	41	0,061	65	0,036	79	0,021
22	0,055	42	0,056	66	0,048	86	0,014
87	0,041	90	0,054	93	0,035		
88	0,041	91	0,072	94	0,027		
89	0,048	92	0,104	95	0,028		

*: Скорость ингибирования при концентрации соединения 3 мкМ

Пример 3: Анализ жизнеспособности клеток U937

1. Реагенты и материалы:

Клеточная линия U937 (линия клеток гистиоцитарной лимфомы человека):
 5 приобретали в банке клеток ATCC (Американская коллекция типовых культур),
 культивировали в 5% CO₂, инкубаторе с температурой 37°C и использовали среду
 RPMI 1640, которая содержит L-глутамин, 1,5 г/л бикарбоната натрия, 2,383 г/л
 раствора HEPES, 0,11 г/л пирувата натрия и 4,5 г/л глюкозы, плюс 10% фетальной
 бычьей сыворотки (ФБС).

10 Среда RPMI 1640: GIBCO, № по каталогу A10491-01;

Фетальная бычья сыворотка (FBS): GIBCO, № по каталогу 10099-141C;

Диметилсульфоксид (ДМСО): Sigma, № по каталогу D2650;

Рекомбинантный белок ФНО-альфа человека (hTNF-α): система R&D, № по
 каталогу 210-ТА-100;

15 Ингибитор пан-каспазы (Z-VAD-FMK): Selleckchem, № по каталогу S7023;

Набор для анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo 2.0: Promega, № по
 каталогу G9242;

Считыватель планшетов Microwell: Envision, Perkin Elmer;

96-луночный планшет: Corning, № по каталогу 3917.

20 2. Способы

Клетки U937 в логарифмической фазе отбирали, центрифугировали для
 удаления среды, промывали средой RPMI 1640, содержащей 1% FBS, и разбавляли
 1% FBS-содержащей средой RPMI 1640 до $2,5 \times 10^5$ клеток/мл, инокулировали в 96-
 луночный планшет в количестве 70 мкл на лунку, т.е. $1,75 \times 10^4$ клеток на лунку.

Планшет культивировали инкубаторе клеток с 5% CO₂ при 37°C. После инкубации в течение 1 часа исследуемое соединение разбавляли до соответствующих концентраций с помощью ДМСО с 3-кратным последовательным разбавлением, затем соответствующую концентрацию разбавленного раствора ДМСО разбавляли в 1% FBS-содержащей среде RPMI 1640 и вносили 10 мкл на лунку разбавленного исследуемого соединения с различными концентрациями (конечная концентрация исследуемого соединения составляла 1,0, 0,333, 0,111, 0,037, 0,012, 0,004, 0,0014 и 0,0005 мкМ, тогда как конечная концентрация ДМСО составляла 0,3%) или 10 мкл/лунку контрольного раствора (3% ДМСО) в систему культивирования клеток, соответственно, при этом общий объем составлял 80 мкл на лунку; Затем в каждую лунку добавляли 10 мкл раствора Z-VAD-FMK, разведенного 1% средой, содержащей FBS RPMI 1640 (конечная концентрация 50 мкМ), или 10 мкл контрольного раствора (2,5% ДМСО), при этом общий объем составлял 90 мкл на лунку. Планшет инкубировали в инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C в течение 1 часа.

После культивирования в течение 1 часа в каждую лунку добавляли 10 мкл человеческого рекомбинантного белка TNF- α , разбавленного 1%-ной средой, содержащей FBS RPMI 1640 (конечная концентрация 0,1 мкг/мл), или 10 мкл/лунку контрольного раствора (1%-ной содержащей FBS средой RPMI 1640). Планшет инкубировали в инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C в течение 20 часов.

Планшет для культивирования клеток извлекали из инкубатора и оставляли стоять при комнатной температуре в течение 30 минут. Между тем, набор для анализа жизнеспособности CellTiter-Glo помещали из морозильной камеры в комнатную температуру, и добавляли 50 мкл реагента CellTiter-Glo во все лунки, планшет встряхивали в течение 1 минуты, защищали от света при комнатной температуре в течение 10 минут, затем проводили считывание планшета на приборе Envision, чтобы получить значение сигнала люминесценции.

3. Обнаружение

96-луночный планшет в темноте вынимали, а хемилюминесценцию определяли с помощью считывателя микролунок Envision в качестве значения сигнала каждой лунки.

В качестве нижнего значения использовали среднее значение сигнала лунок смешанного раствора рекомбинантного белка TNF-альфа человека (конечная

концентрация 0,1 мкг/мл) и ингибитора пан-каспазы (конечная концентрация 50 мкМ), а в качестве верхнего значения использовали среднее значение сигнала лунок без стимуляции. В соответствии со значением сигнала каждой лунки рассчитывали скорость ингибирования каждой концентрации каждого соединения, и значение IC₅₀ соединения получали с помощью модели 205 в программном обеспечении XL-Fit 5.3 (ID Business Solutions Limited).

Скорость ингибирования рассчитывали по формуле, приведенной ниже:

Степень ингибирования % = [(значение люминесценции после обработки соединением - значение люминесценции после обработки положительным контролем)/(значение люминесценции для отрицательного контроля - значение люминесценции после обработки положительным контролем)] × 100%, где

Считывание люминесценции соединения после обработки: относится к значению сигнала клеток U937, обработанных рекомбинантным белком TNF-альфа человека, ингибитором Pan-Caspase и исследуемым соединением.

Считывание люминесценции положительного контроля: относилось к значению сигнала клеток U937, обработанных рекомбинантным белком TNF-альфа человека, ингибитором пан-каспазы и не обработанных соединением.

Значение люминесценции для отрицательного контроля: относится к значению сигнала клеток U937 без какой-либо специальной обработки.

4. Результаты исследований

№ соединения	IC ₅₀ (мкМ)						
1	0,021	23	0,057	45	0,002	72	0,002
2	0,170	24	0,161	46	0,002	73	0,002
3	0,021	25	0,032	47	0,002	74	0,001
4	0,017	26	0,012	48	0,039	75	0,002
5	0,024	27	0,102	53	0,554	76	0,003
6	0,021	28	0,135	54	0,012	77	0,010
7	0,068	29	0,003	55	0,007	78	0,008
8	0,014	30	0,008	59	0,003	80	0,009
9	0,052	33	0,010	60	0,066	81	0,008
10	0,008	34	0,007	61	0,003	82	0,018

11	0,139	35	0,011	62	0,002	83	0,017
12	0,018	36	0,003	63	0,051	84	0,001
13	0,004	37	0,014	64	0,002	85	0,002
14	0,003	38	0,013	65	0,007	79	0,002
15	0,020	39	0,006	66	0,003	86	0,001
16	0,002	40	0,012	67	0,091	87	0,011
17	0,001	41	0,064	68	0,006	88	0,011
18	0,082	42	0,007	69	0,009	89	0,005
19	0,003	43	0,002	70	0,002	90	0,004
22	0,003	44	0,002	71	0,003	91	0,011
92	0,100	93	0,006	94	0,003	95	0,003

Согласно анализу, описанному выше, соединения согласно настоящему изобретению продемонстрировали хорошую эффективность в ингибировании некроптоза клеточной линии U937.

Пример 4. Анализ жизнеспособности клеток L929

5 1. Реагенты и материалы:

Клеточная линия L929 (клеточная линия фибробластомы мыши): приобретали в банке клеток ATCC (Американская коллекция типовых культур), культивировали в 5% инкубаторе CO₂, 37°C и использовали среду MEM, содержащую L-глутамин, с 10% FBS.

10 Среда MEM: GIBCO, № по каталогу 11095080;

Фетальная бычья сыворотка (FBS): GIBCO, № по каталогу 10099-141C;

Диметилсульфоксид (ДМСО): Sigma, № по каталогу D2650;

0,25% Трипсин-ЭДТА: GIBCO, № по каталогу 25200072;

15 Рекомбинантный белок TNF-альфа мыши (mTNF-α): R&D system, № по каталогу 410-MT-050;

Ингибитор пан-каспазы (Z-VAD-FMK): Selleckchem, № по каталогу S7023;

Набор для анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo 2.0: Promega, № по каталогу G9242;

Считыватель планшетов Microwell: Envision, Perkin Elmer;

20 96-луночный планшет: Corning, № по каталогу 3917.

2. Способы

Клетки L929 в логарифмической фазе удаляли, и супернатант отбрасывали. После трипсинизации и выделения клеток добавляли 10% FBS-содержащую среду для нейтрализации, и супернатант отбрасывали после центрифугирования. Клетки повторно суспендировали, используя 10% FBS-содержащую среду, довели до 7×10^4 клеток/мл, и вносили в 96-луночный микропланшет в количестве 70 мкл на лунку, то есть $4,9 \times 10^3$ клеток на лунку. Затем планшет инкубировали в инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C в течение ночи.

После инкубации в течение ночи 96-луночный планшет вынимали, среду отбрасывали, и планшет промывали 1% FBS-содержащей средой MEM. Затем добавляли 1% FBS-содержащую среду MEM в количестве 70 мкл на лунку и проводили культивирование содержимого планшета в инкубаторе клеток с 5% CO₂ при 37°C. После инкубирования в течение 1 часа исследуемое соединение разбавляли до соответствующих концентраций с помощью ДМСО с 3-кратным последовательным разведением, затем соответствующую концентрацию разбавленного раствора ДМСО разбавляли в 1% FBS-содержащей среде MEM и вносили 10 мкл на лунку разбавленного исследуемого соединения с различными концентрациями (конечные концентрации исследуемого соединения составляли 10, 3,33, 1,11, 0,37, 0,12, 0,04, 0,014 и 0,005 мкМ, тогда как конечная концентрация ДМСО составляла 0,3%) или 10 мкл/лунку контрольного раствора (3% ДМСО) в систему культивирования клеток, соответственно, при этом общий объем составлял 80 мкл на лунку. Затем в каждую лунку добавляли 10 мкл раствора Z-VAD-FMK, разбавленного 1% FBS-содержащей средой MEM (конечная концентрация 5 мкМ) или 10 мкл контрольного раствора (2,5% ДМСО), при этом общий объем составлял 90 мкл на лунку. Планшет инкубировали в инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C в течение 1 часа.

После инкубации в течение 1 часа в каждую лунку добавляли 10 мкл рекомбинантного мышинового раствора белка TNF- α , разбавленного 1% FBS-содержащей средой MEM (конечная концентрация 0,1 мкг/мл) или 10 мкл контрольного раствора (1% FBS-содержащей среды MEM). Планшет инкубировали в инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C в течение 20 часов.

Планшет для культивирования клеток извлекали из инкубатора и оставляли стоять при комнатной температуре в течение 30 минут. Между тем, набор для

анализа жизнеспособности CellTiter-Glo помещали от морозильной камеры до комнатной температуры, и добавляли 50 мкл реагента CellTiter-Glo во все лунки, планшет встряхивали в течение 1 минуты, защищали от света при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем считывали планшет на Envision с
5 получением сигнала люминесценции.

3. Обнаружение

96-луночный планшет в темноте вынимали, а хемилюминесценцию определяли с помощью считывателя микролунок Envision в качестве значения сигнала каждой лунки.

10 Среднее значение сигнала лунок смешанного раствора рекомбинантного мышинового белка ФНО-альфа (конечная концентрация 0,1 мкг/мл) и ингибитора Пан-Каспазы (конечная концентрация 5 мкМ) использовали в качестве нижнего значения, а среднее значение сигнала лунок без стимуляции использовали в качестве верхнего значения. В соответствии со значением сигнала каждой лунки рассчитывали
15 скорость ингибирования для каждой концентрации каждого соединения, и значение IC₅₀ соединения получали с помощью модели 205 в программном обеспечении XL-Fit 5.3 (ID Business Solutions Limited).

Скорость ингибирования рассчитывали по формуле, приведенной ниже:

20 Степень ингибирования % = [(значение люминесценции после обработки соединением - значение люминесценции после обработки положительным контролем)/(значение люминесценции для отрицательного контроля - значение люминесценции после обработки положительным контролем)] × 100%, где

Значение люминесценции после обработки соединением: относится к значению сигнала клеток L929, обработанных рекомбинантным мышинным TNF-альфа-белком,
25 ингибитором пан-каспазы и исследуемым соединением.

Значение люминесценции после обработки положительным контролем: относится к значению сигнала клеток L929, обработанных рекомбинантным мышинным белком TNF-альфа, ингибитором пан-каспазы и без обработки соединением.

30 Значение люминесценции для отрицательного контроля: относится к значению сигнала клеток L929 без какой-либо специальной обработки.

4. Результаты исследований

№ соединения	IC ₅₀ (мкМ)						
1	1,252	25	7,603	54	0,578	77	0,151
2	7,453	26	0,846	55	0,259	78	0,044
3	4,275	28	5,699	59	0,017	80	0,297
4	0,721	29	0,034	60	9,077	81	0,258
5	2,503	30	2,586	61	0,048	82	0,359
6	0,299	33	0,665	62	0,027	83	0,199
8	1,762	34	0,078	63	9,424	84	0,007
9	2,814	35	0,154	64	0,079	85	0,013
10	0,676	36	0,084	65	0,861	79	0,010
11	9,124	37	0,186	66	0,053	86	0,019
12	1,018	38	0,152	67	5,650	87	0,393
13	0,195	39	0,059	68	0,032	88	0,335
14	0,181	40	0,109	69	0,098	89	0,038
15	2,365	41	1,97	70	0,012	90	0,012
16	0,007	42	0,119	71	0,020	91	0,786
17	0,025	43	0,016	72	0,016	92	3,131
18	1,719	44	0,028	73	0,041	93	0,148
19	0,061	45	0,058	74	0,030	94	0,050
22	0,028	46	0,019	75	0,041	95	0,145
23	2,705	47	0,024	76	0,032		

Согласно описанному выше анализу соединения согласно настоящему изобретению показали хорошую эффективность в ингибировании некроптоза клеток L929.

Пример 5. Влияние соединения согласно настоящему изобретению на

5

IL-1 β , индуцированный

TNF- α , в цельной крови человека

1. Реагенты и материалы

Образцы крови человека собирали с помощью венепункции у здоровых добровольцев с подписанного согласия каждого добровольца перед забором крови;

10

Среда RPMI 1640: L-глутамин, 1,5 г/л NaHCO₃, 2,383 г/л раствора HEPES, 0,11 г/л пирувата натрия и 4,5 г/л глюкозы; Gibco, № по каталогу: A10491-01;

Диметилсульфоксид (ДМСО): Sigma, № по каталогу: D2650;

5 Рекомбинантный белок ФНО-альфа человека (hTNF- α): R&D systems, № по каталогу: 210-ТА-100;

Ингибитор пан-каспазы (Z-VAD-FMK): Selleckchem, № по каталогу: S7023;

SMAC Mimetic-164 (SM-164): APEXBIO, № по каталогу: A8815;

Набор для ИФА человеческих IL-1 бета/IL-1F2 Quantikine: R&D systems, № по каталогу: SLB50;

10 Многорежимный считыватель микропланшетов Envision: PerkinElmer;

96-луночный микропланшет с плоским дном, обработанный ТС: Falcon, каталог: 353072;

96-луночный микропланшет (U дно): Corning, № по каталогу: 3799.

2. Протокол анализа

15 Цельную кровь человека обрабатывали гепарином в качестве антикоагулянта и немедленно использовали в анализе цельной крови человека. Свежую гепаринизированную человеческую цельную кровь разбавляли равным объемом среды RPMI 1640, аликвоты разведенной крови вносили в 96-луночный планшет, по 90 мкл в каждую лунку.

20 Приготовление соединения: разбавляют исходное соединение с помощью ДМСО и выполняют 3-кратное серийное разведение до 8 точек. Затем разбавленные соединения переносят в среду RPMI 1640 и перемешивают.

Обработка соединением и стимуляция: переносят 5 мкл разбавленного соединения в соответствующие лунки планшета. Конечная концентрация соединения составляла 1,0, 0,333, 0,111, 0,037, 0,012, 0,004, 0,0014 и 0,0005 мкМ, и каждая лунка содержала 0.3% ДМСО. Для лунок положительного и отрицательного контроля добавляли 5 мкл среды RPMI 1640 с 3% ДМСО. Инкубировали планшет при 5% CO₂, 37°C в течение 1 часа.

30 Затем добавляли 5 мкл смеси стимуляторов (TNF- α , Z-VAD-FMK и SM-164) с конечной концентрацией 20 мкМ, 1 мкМ и 0,01 мкг/мл, за исключением лунок отрицательного контроля. В лунки отрицательного контроля добавляли такой же объем среды RPMI 1640.

После инкубации в течение 6 часов в инкубаторе с 37°C/5% CO₂ в каждую лунку добавляли 100 мкл PBS и центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 минут. Собирали 110 мкл супернатанта на лунку и хранили при -80°C для ИФА.

3. Определение

5 Готовили 100 мкл стандартов IL-1β (в двух экземплярах) в специально отведенных лунках. ИФА проводили в соответствии с инструкцией производителя. В конце измеряли оптическую плотность планшета ИФА при 450 нм/570 нм с использованием Envision.

4. Расчет данных

10 Скорости ингибирования индуцированной TNF-α, Z-VAD-FMK и SM-164 выработки IL-1β в цельной крови человека исследуемыми соединениями рассчитывали следующим образом:

Уровень IL-1β рассчитывали с использованием стандартной кривой IL-1β (уравнение соответствия стандартной кривой представляет собой
15 четырехпараметрическую логистическую модель)

$$\text{Степень ингибирования \%} = \frac{\text{Уровень IL-1}\beta_{\text{стимуляция}} - \text{Уровень IL-1}\beta_{\text{соединение}}}{\text{Уровень IL-1}\beta_{\text{стимуляция}} - \text{Уровень IL-1}\beta_{\text{без стимуляции}}} \times 100$$

20

Уровень IL-1β_{стимуляция}: концентрация IL-1β в лунках положительного контроля, в которые добавляли TNF-α, Z-VAD-FMK, SM-164 и не добавляли соединение;

Уровень IL-1β_{без стимуляции}: концентрация IL-1β в лунках отрицательного контроля без обработки TNF-α, Z-VAD-FMK, SM-164 и соединением;

25 Уровень IL-1β_{соединение}: концентрация IL-1β в лунках с обработкой TNF-α, Z-VAD-FMK, SM-164 и соединением.

Значение IC₅₀ соединения определяют с помощью программного обеспечения XLFit 5 (ID Business Solutions Limited).

5. Результаты

Соединение	IC ₅₀ (мкМ)						
29	0,004	60	0,010	72	0,039	85	0,005

36	0,004	61	0,011	73	0,021	86	0,013
41	0,018	64	0,012	74	0,013	89	0,018
46	0,006	68	0,043	75	0,011	90	0,007
47	0,009	70	0,008	76	0,009		
59	0,004	71	0,038	84	0,005		

Согласно описанному выше анализу, исследуемые соединения показали хорошую эффективность в ингибировании продуцирования IL-1 β , индуцированного TNF- α , Z-VAD-FMK и SM-164, в цельной крови человека.

Пример 6. Ингибирование мишени RIPK1 соединением согласно настоящему изобретению *in vivo* на мышинной модели SIRS

5

Задача: Оценить эффективность соединения согласно настоящему изобретению *in vivo* в отношении гипотермии, индуцированной TNF- α + zVAD-FMK, в модели синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) у мышей.

Способы Перед индукцией модели мышей C57BL/6 (самцы, 6-8 недель, приобретенные у Shanghai Lingchang Biotechnology) группировали случайным образом по массе тела. Каждой группе перорально вводили носитель, положительное соединение 1 мг/кг (GSK-547) и различные дозы соединения согласно настоящему изобретению (исследуемого соединения), соответственно, согласно групповой таблице (таблица 1).

15

Таблица 1 Информация о группах для исследования IVTI

Группа	Доза (мг/кг)	Количество животных в каждой группе	Носитель	Индукция модели	Считывание результатов
Контроль	-	6	0,5% СМС, pH 2,1	zVAD-FMK(16,7 мг/кг)	<ul style="list-style-type: none"> Температура, измеренная через 3 часа после индукции модели Сывороточный цитокин/хемокин, определяемый через 3 часа после индукции модели Наблюдение выживаемости
Носитель	-	6			
GSK-547-1	1	6			
Исследуемое соединение-0,01	0,01	6			
Исследуемое соединение -0,03	0,03	6			
Исследуемое соединение-0.1	0,1	6			
Исследуемое соединение-0.3	0,3	6			
Исследуемое соединение-1	1	6			

После 30 минут перорального введения мышам внутривенно вводили zVAD-FMK (eybridge, партия № S02910-074-01) (16,7 мг/кг) или TNF- α (Novoprotein Scientific, № по каталогу CF09) + zVAD-FMK (0,325 мг/кг +16,7 мг/кг) в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS) с pH 7,2 и содержащий 2,5% ДМСО. Температуру тела измеряли через 3 часа после индукции модели ректальным зондом. Определяли уровни цитокинов и хемокинов в плазме через 3 часа после индукции модели с помощью ИФА. Для всех животных наблюдали за состоянием выживаемости до 72 часов после индукции модели.

10 **Результат:**

Для исследования эффективности соединения согласно настоящему изобретению *in vivo* у SIRS, индуцированных TNF, мыши предварительно получали соединение согласно настоящему изобретению. Испытуемое соединение может защищать мышей от переохлаждения, вызванного TNF- α , дозозависимым образом. 15 Смертность и системное воспаление могут быть снижены путем предварительной обработки исследуемым соединением.

Пример 7. Эффективность *in vivo* соединения согласно настоящему изобретению на модели коллаген-индуцированного артрита бычьего типа II у мышей DBA1

20 **Задача:**

Исследование эффективности *in vivo* соединения согласно настоящему изобретению на модели коллаген-индуцированного артрита бычьего типа II у мышей DBA1

Животные:

25 Мыши DBA1, самцы, 7-9 недель, 18-20 г, предоставленные Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. (Пекин, КНР).

Способы

30 Коллаген бычьего типа II (CII, Chondrex, № по каталогу: 20021) растворяли в 100 мМ HOAc (SPGC Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd (Shanghai, P.R.China), № по каталогу 10000218.) при 8 мг/мл и хранили, перемешивая при 4°C в течение ночи. 8 мг/мл коллагена типа II смешивали с равным объемом CFA (Sigma, № по каталогу: F5881) и получали эмульсию на льду, используя высокоскоростной гомогенизатор (FLUKO Equipment Shanghai Co., Ltd.).

До иммунизации пять мышей были случайным образом сгруппированы в нормальную (исходную) группу. Других мышей анестезировали внутрибрюшинной инъекцией изофлурана и вводили подкожно в основание хвоста 0,05 мл эмульсии (4 мг/мл СII/CFA), примерно в 1,5-2 см от тела в день 0 и день 21.

- 5 После того, как симптомы артрита проявились на мышшиной модели на 24 день после первой иммунизации, мышшей, которым вводили СII/CFA, случайным образом группировали и вводили в виде таблицы 2. Группа, получавшая YiSaiPu (Sunshine Guojian Pharmaceutical (Shanghai) Co, Ltd), получала внутрибрюшинную инъекцию 1 раз в 2 дня (QOD), в то время как контрольной группе и группе, получавшей
- 10 соединение согласно настоящему изобретению (исследуемое соединение), введение проводили перорально ежедневно.

Таблица 2 Группирование и режим дозирования

Группа	Доза (мг/кг)	Количество животных в каждой группе	Индукция модели	Носитель	Способ введения	Доза	Объемы дозы
Носитель	-	10	200 мкг СП + 25 мкг CFA/мышь эмульсия на день 0 и 21	0,5% СМС, рН=2,1	п/о, 2 раза в день	после начала артрита 24-44 день	10 мл/кг массы тела
Исследуемое соединение	15	10					
YiSaiPu	25	10		Солевой раствор	в/б, 1 раз в 2 дня		
Без лечения	-	5	-	-	-	-	-

Тяжесть симптомов артрита четырех лап у мышей с артритом оценивали каждый второй день после начала артрита по следующим критериям:

- 5 0 - нет признаков эритемы и отека;
- 1 - эритема и легкий отек, ограниченный hemed-foot (предплюсны) или голеностопным суставом;
- 2 - эритема и легкий отек, простирающийся от лодыжки до середины стопы;
- 3 - эритема и умеренный отек, простирающийся от лодыжки до плюсневых суставов;
- 10 4 - эритема и сильный отек, охватывающий лодыжку, стопу и пальцы.

Тяжесть артрита определяли по сумме баллов для четырех лап.

Показатель =сумма отдельных баллов четырех лап.

- 15 Повторный однофакторный дисперсионный анализ с последующим тестом Даннетта использовали для расчета различий между группами, получавшими носитель и соединение, с помощью JMP.

Показатель артрита у каждого животного до введения дозы рассматривали в качестве исходного (или 100% достижимого ингибирования воспаления).

- 20 Изменение показателя артрита (SC) у каждой мыши вычисляли в соответствии с уравнением, где ScoreD24 представлял собой показатель в день начала введения дозы, а ScoreDt представлял собой показатель в день введения дозы Dt:

$$SCDt = ScoreDt - ScoreD24.$$

Площадь под кривой (AUC) оценки рассчитывали по изменению оценки у каждой мыши на основе правила трапеции:

$$AUC_{\text{показатель}} = 1/2 \times (SCDt + SCD(t-2)) \times (Dt - D(t-2)) + 1/2 \times (SCD(t-2) + SCD(t-4)) \times (D(t-2) - D(t-4)) + \dots + 1/2 \times (SCD26 + SCD24) \times (D26 - D24)$$

5 Влияние лечения на изменение оценки артрита рассчитывали на основании значений AUC. Процент ингибирования AUC рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Скорость ингибирования (\%)} = (AUC_{\text{носитель}} - AUC_{\text{лечение}}) / (AUC_{\text{носитель}}) \times 100\%$$

Результат:

10 Иммунизация мышей, зараженных бычьим коллагеном II, привела к развитию сильного воспаления и отека в лапах. Показатель артрита определяли визуально для оценки эффективности *in vivo* исследуемого соединения на этой модели.

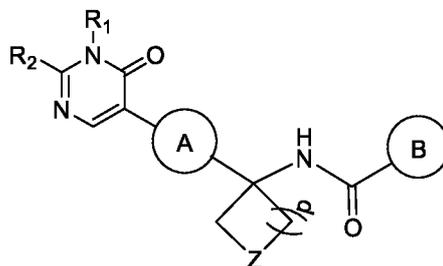
Лечение носителем в этом исследовании приводило к прогрессирующему увеличению оценки артрита. Лечение было начато с 24-го дня после иммунизации. Лечение с помощью YiSaiPu в качестве положительного контроля в дозе 25 мг/кг 15 раз в 2 дня (QOD) с 24 дня до конца значительно блокировало артрит по сравнению с контрольным носителем. И исследуемое соединение при 15 мг/кг также может улучшить набухание лапы.

20 Содержание всех патентов и непатентных документов, перечисленных в настоящем документе, включено в настоящее описание во всей полноте посредством ссылки, как если бы было приведено содержание каждого из этих документов.

25 Хотя конкретные варианты реализации и примеры представлены в настоящем документе для иллюстрации настоящего изобретения, они не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. На основании настоящего изобретения специалист в данной области техники мог бы прийти очевидным образом к другим модификациям или эквивалентным решениям, не отклоняясь от сущности настоящего изобретения, и все эти модификации и эквивалентные решения входят в объем настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



5

(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер, где

R₁ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, цианозамещенный C₁₋₆ алкил, -(C₁₋₆ алкилен)_n-C₃₋₆ циклоалкил, -(C₁₋₆ алкилен)_n-фенил, -(C₁₋₆ алкилен)_n-4-6-членный гетероцикл или -(C₁₋₆ алкилен)_n-5-6-членный гетероарил; где каждый из C₃₋₆ циклоалкила, фенила, 4-6-членного гетероцикла и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, -NH₂, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, -O(C₁₋₆ алкила), -O(C₁₋₆ галогеналкила), -NH(C₁₋₆ алкила) и -N(C₁₋₆ алкила)₂;

R₂ представляет собой водород, галоген, -CN, -NH₂, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, -O(C₁₋₆ алкил), -O(C₁₋₆ галогеналкил), -NH(C₁₋₆ алкил) или -N(C₁₋₆ алкил)₂;

Z представляет собой O, NR₃ или CR₄R₅;

R₃ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

каждый R₄ и R₅ независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -OH, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -O(C₁₋₆ алкила), -O(C₁₋₆ галогеналкила) и C₃₋₆ циклоалкила;



представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, -NH₂, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, -O(C₁₋₆ алкила), -O(C₁₋₆ галогеналкила), -NH(C₁₋₆ алкила) и -N(C₁₋₆ алкила)₂;



представляет собой 5-12-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, оксо, -NH₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, -O(C₁₋₆ алкила), -O(C₁₋₆ галогеналкила), -NH(C₁₋₆ алкила), -N(C₁₋₆ алкила)₂, -(C₁₋₆ алкилен)_n-C₃₋₆ циклоалкила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-фенила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-4-6-членного гетероциклила и -(C₁₋₆ алкилен)_n-5-6-членного гетероарила; где каждый из фенила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, -NH₂, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, -O(C₁₋₆ алкила), -O(C₁₋₆ галогеналкила), -NH(C₁₋₆ алкила), -N(C₁₋₆ алкила)₂ и C₃₋₆ циклоалкила;

n равен 0 или 1;

и r равен 0 или 1.

2. Соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 1, где R₁ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, цианозамещенный C₁₋₆ алкил, -(C₁₋₆ алкилен)_n-C₃₋₆ циклоалкил или -(C₁₋₆ алкилен)_n-4-6-членный гетероциклил; где каждый из C₃₋₆ циклоалкила и 4-6-членного гетероциклила необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, -CN, -OH, -NH₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -O(C₁₋₆ алкила), -O(C₁₋₆ галогеналкила), -NH(C₁₋₆ алкила) и -N(C₁₋₆ алкила)₂.

3. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 2, где R₁ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, цианозамещенный C₁₋₆ алкил, -(C₁₋₆ алкилен)_n-C₃₋₆ циклоалкил или -(C₁₋₆ алкилен)_n-4-6-членный гетероциклил; при этом каждый из C₃₋₆ циклоалкила и 4-6-членного гетероциклила необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена и C₁₋₆ алкила.

4. Соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 3, где R_1 представляет собой C_{1-6} алкил, и предпочтительно R_1 представляет собой метил или изопропил.

5

5. Соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 3, где R_1 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-C_{3-6}$ циклоалкил или $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-4-6$ -членный гетероцикл; где C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена и C_{1-6} алкила;

10

предпочтительно R_1 представляет собой $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-C_{3-6}$ циклоалкил, где C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен одним или более атомами галогена, и n равен 0 или 1; или R_1 представляет собой 4-6-членный гетероцикл, где 4-6-членный гетероцикл представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил.

15

6. Соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по любому из пп. 1-5, где R_2 представляет собой водород, $-NH_2$, C_{1-6} алкил, $-NH(C_{1-6} \text{ алкил})$ или $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$; предпочтительно R_2 представляет собой водород, $-NH_2$ или C_{1-6} алкил; и более предпочтительно R_2 представляет собой водород.

20

7. Соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по любому из пп. 1-6, где r представляет собой 0, и Z представляет собой CR_4R_5 ; более предпочтительно, r представляет собой 0, и Z представляет собой CH_2 .

25

8. Соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по

30

любому из пп. 1-7, где  представляет собой фенил или 5-6-членный

гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

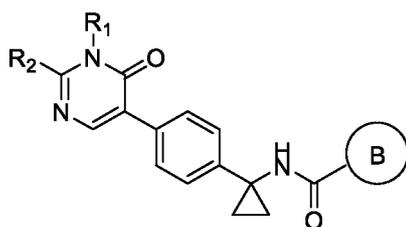
предпочтительно  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

более предпочтительно  представляет собой фенил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила или C₁₋₆ галогеналкила; или  представляет собой пиридил.

10 9. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по любому из

п. 1-8, где  представляет собой 5-12-членный гетероарил, предпочтительно 5-10-членный гетероарил, более предпочтительно 5-9-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-C₃₋₆ циклоалкила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-фенила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-4-6-членного гетероциклила и -(C₁₋₆ алкилен)_n-5-6-членного гетероарила; и где каждый из фенила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен одним или более атомами галогенов.

20 10. Соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-1):



I-1

25 где

R_1 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, цианозамещенный C_{1-6} алкил, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-C_{3-6}$ циклоалкил или $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-4-6$ -членный гетероциклил; где каждый из C_{3-6} циклоалкила и 4-6 членного гетероциклила необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из:
5 галогена и C_{1-6} алкила; предпочтительно R_1 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-C_{3-6}$ циклоалкил или $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-4-6$ -членный гетероциклил; где C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкила;

R_2 представляет собой водород, $-NH_2$, C_{1-6} алкил, $-NH(C_{1-6} \text{ алкил})$ или $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$; предпочтительно R_2 представляет собой водород, $-NH_2$ или C_{1-6} алкил; и более предпочтительно R_2 представляет собой водород;

\textcircled{B} представляет собой 5-12-членный гетероарил, предпочтительно 5-10-членный гетероарил, более предпочтительно 5-9-членный гетероарил, который необязательно замещен одним или более группами, независимо выбранными из:
15 галогена, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-C_{3-6}$ циклоалкила, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n$ -фенила, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-4-6$ -членного гетероциклила и $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-5-6$ -членного гетероарила; при этом каждый из фенила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен одним или более галогенами;

и n равен 0 или 1.

20

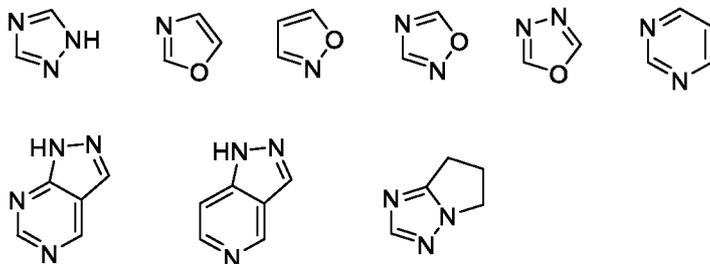
11. Соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по

любому из пп. 1-10, где \textcircled{B} представляет собой триазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, пиримидил, пиразолопиримидил, пиразолопиридил или
25 дигидропирротриазолил, каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-C_{3-6}$ циклоалкила, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n$ -фенила, $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-4-6$ -членного гетероциклила и $-(C_{1-6} \text{ алкилен})_n-5-6$ -членного гетероарила; где каждый из фенила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила
30 необязательно замещен одним или более атомами галогена.

12. Соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 11, где



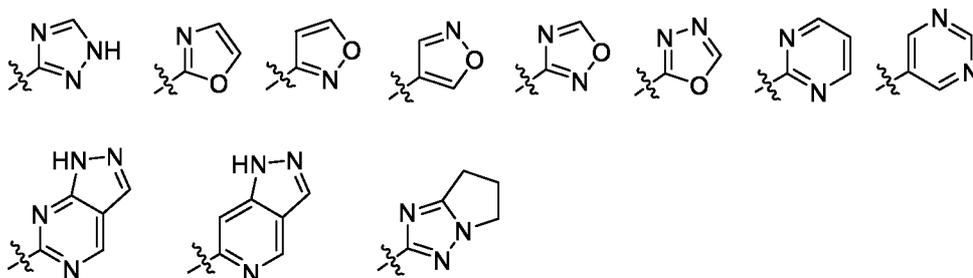
выбран из



каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-C₃₋₆ циклоалкила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-фенила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-4-6-членного гетероциклила и -(C₁₋₆ алкилен)_n-5-6-членного гетероарила; при этом каждый из фенила, C₃₋₆-циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен одним или более галогенами;



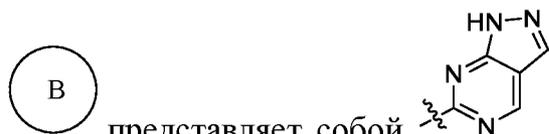
предпочтительно выбран из



каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: галогена, C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-C₃₋₆ циклоалкила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-фенила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-4-6-членного гетероциклила и -(C₁₋₆ алкилен)_n-5-6-членного гетероарила; где каждый из фенила, C₃₋₆ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен одним или более галогенами.

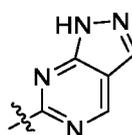
20

13. Соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 12, где

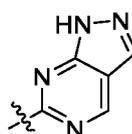


представляет собой , который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: C₁₋₆ алкила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-C₃₋₆ циклоалкила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-фенила, -(C₁₋₆ алкилен)_n-4-6-членного гетероциклила и -(C₁₋₆ алкилен)_n-5-6-членного гетероарила; и где каждый из C₃₋₆ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен одним или более атомами галогенов, и n равен 0 или 1.

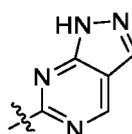
14. Соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, рацемическая смесь, энантиомер, диастереомер или таутомер по п. 13, где

10 В  представляет собой , который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: C₁₋₆ алкила;

или

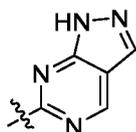
В  представляет собой , который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из: -(C₁₋₆ алкилен)_n-C₃₋₆ циклоалкил, где n равен 0 или 1; где C₃₋₆ циклоалкил необязательно замещен одним или более атомами галогена;

или

В  представляет собой , который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из -(C₁₋₆ алкилен)_n-фенила, где n равен 20 0 или 1;

или

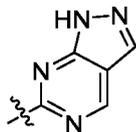
В



представляет собой , который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из 4-6-членного гетероцикла; где 4-6-членный гетероцикл представляет собой оксетанил;

или

В



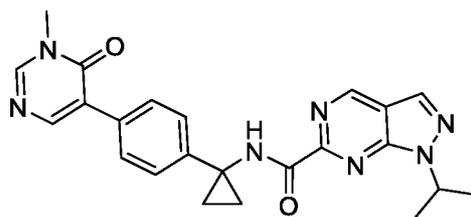
5 представляет собой , который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из 5-6-членного гетероарила; где 5-6-членный гетероарил представляет собой пиридил.

15. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 10 1, где соединение формулы (I) выбрано из соединений 1-19, 22-48 и 53-95:

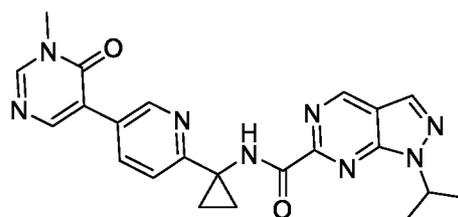
№ соединения

Структура

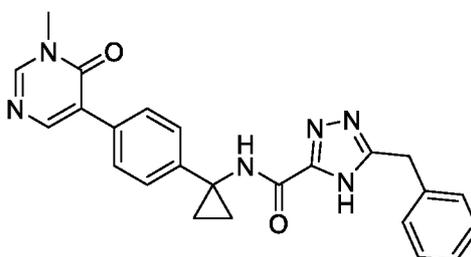
1



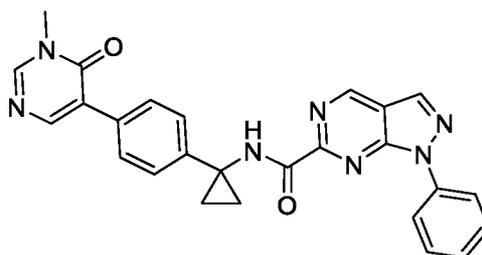
2



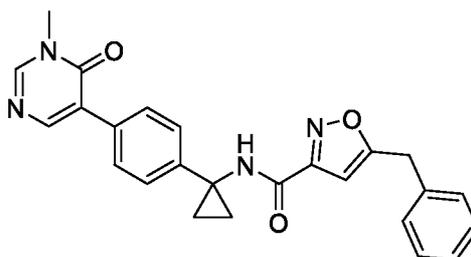
3



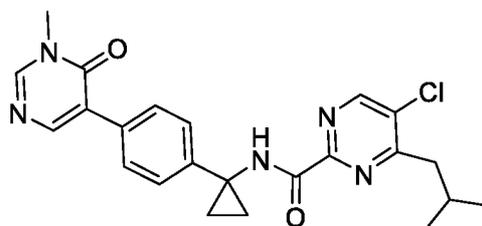
4



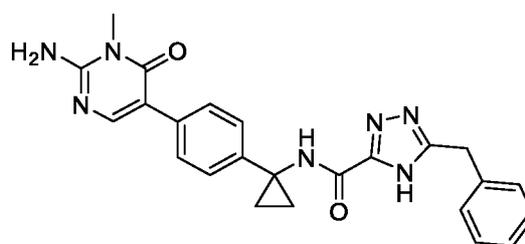
5



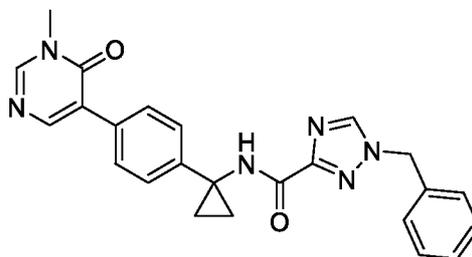
6



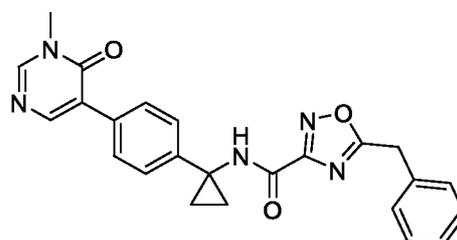
7



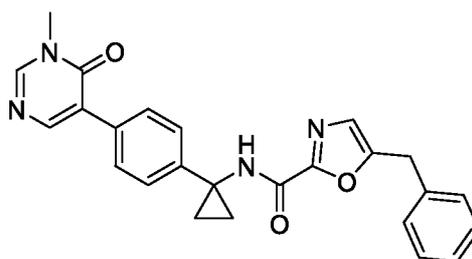
8



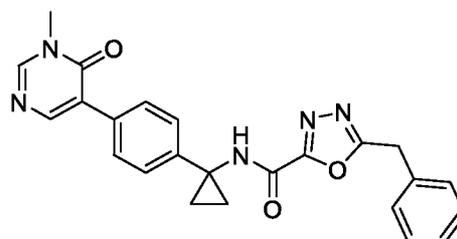
9



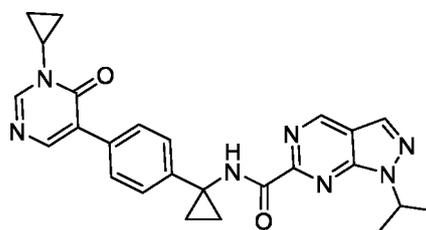
10



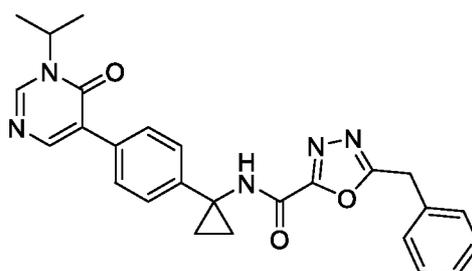
11



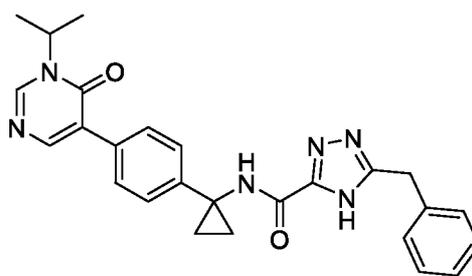
12



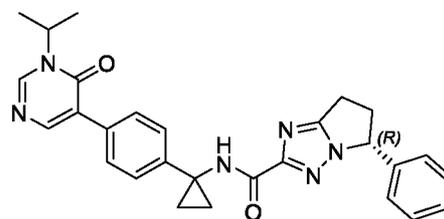
13



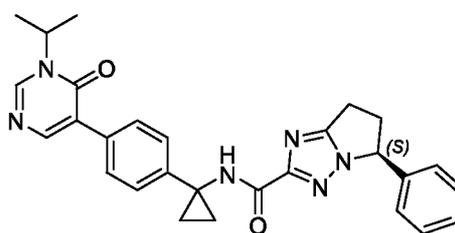
14



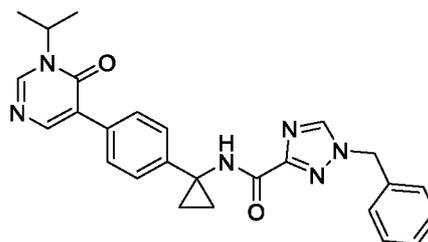
15 и 16



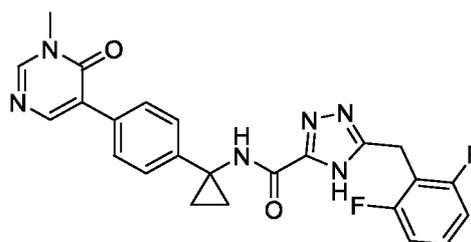
и



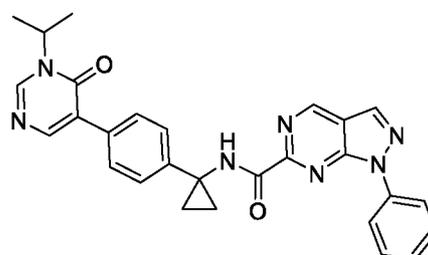
17



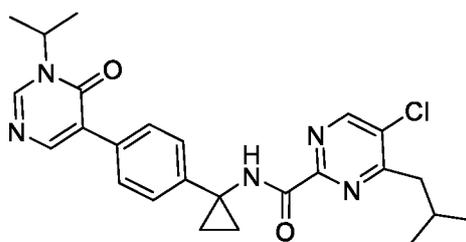
18



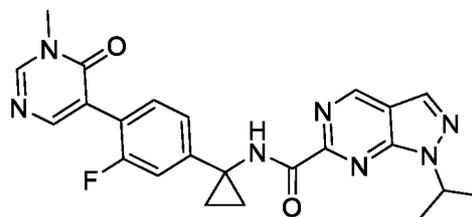
19



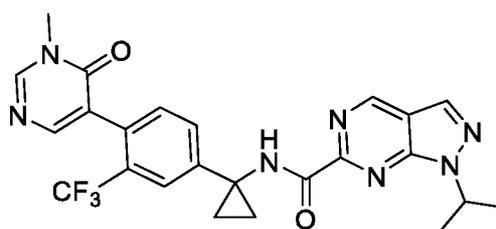
22



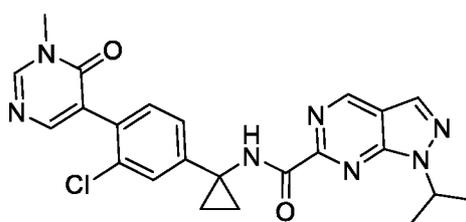
23



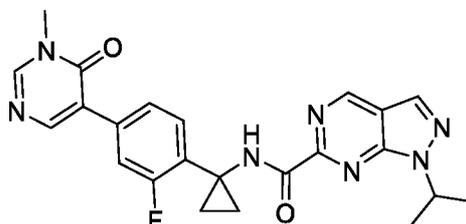
24



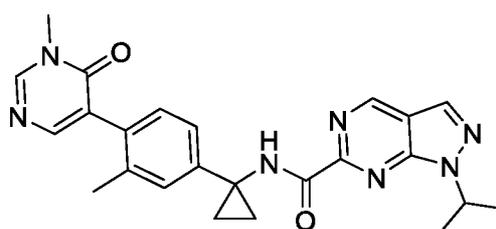
25



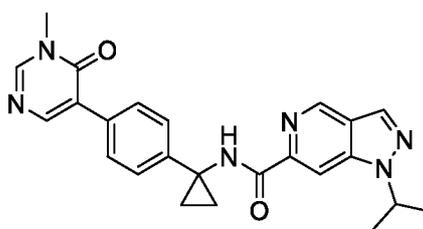
26



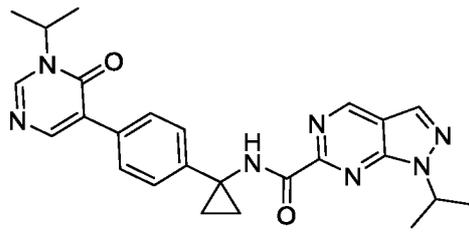
27



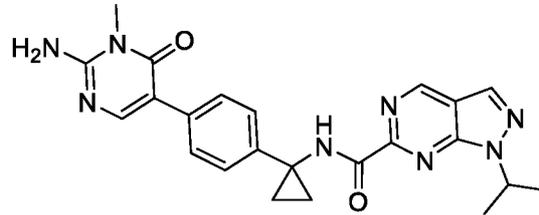
28



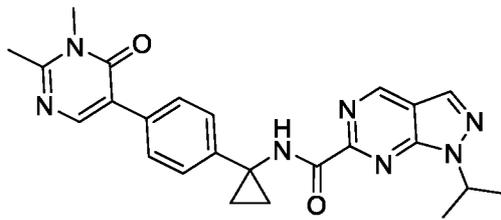
29



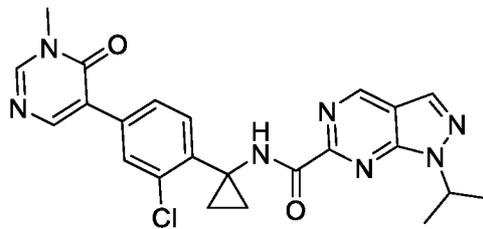
30



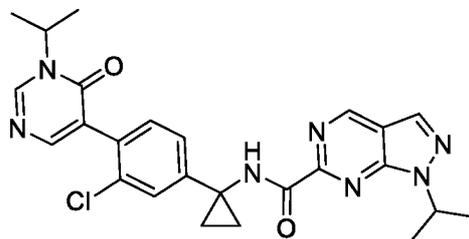
31



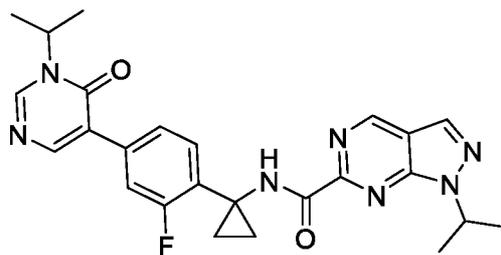
32



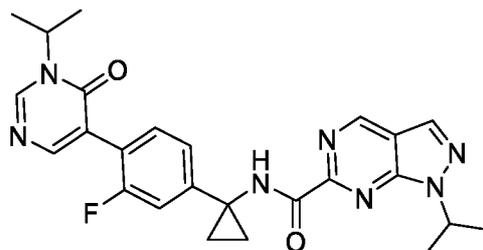
33



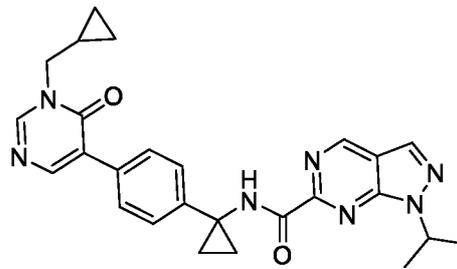
34



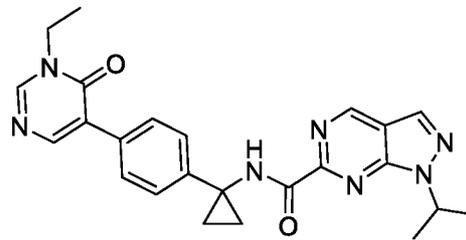
35



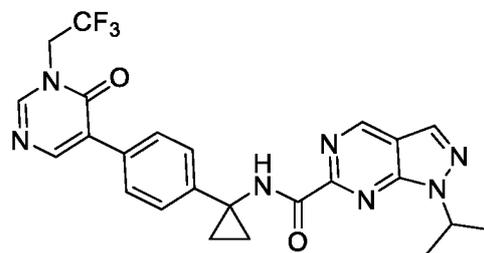
36



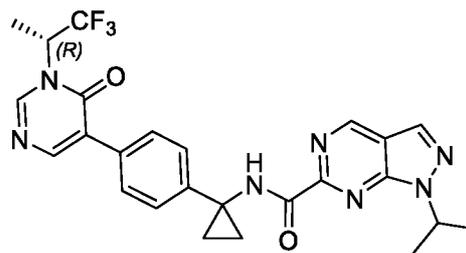
37



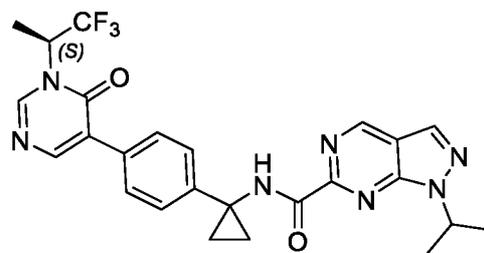
38



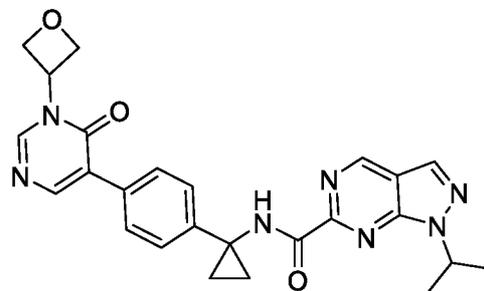
39



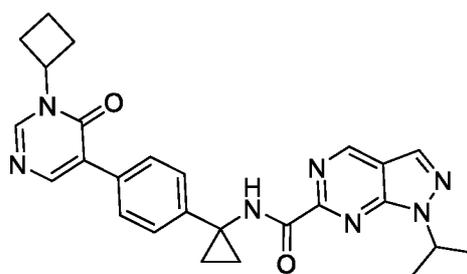
40



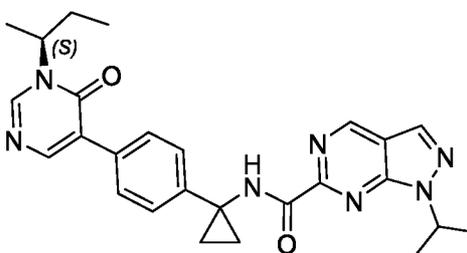
41



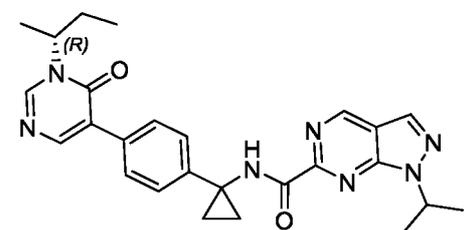
42



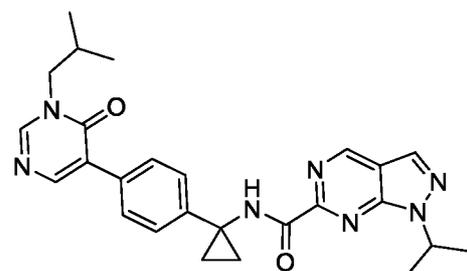
43



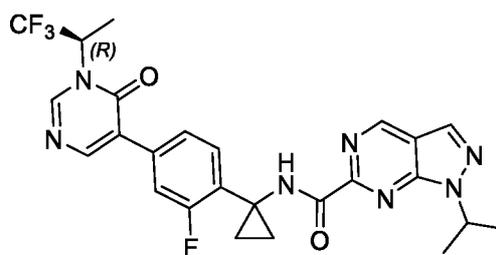
44



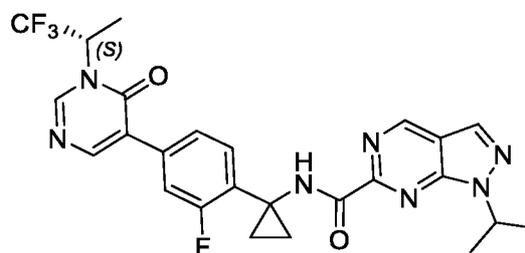
45



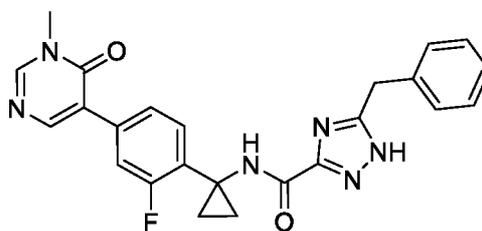
46

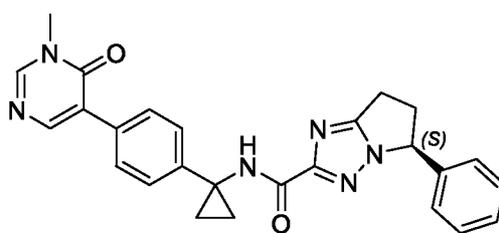


47



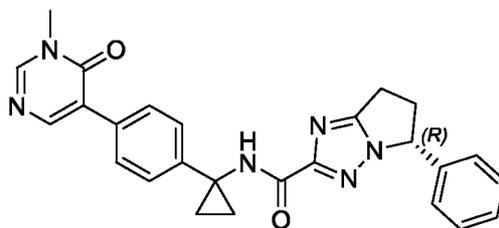
48





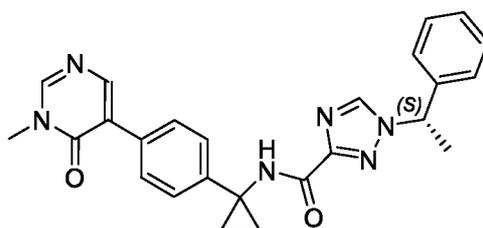
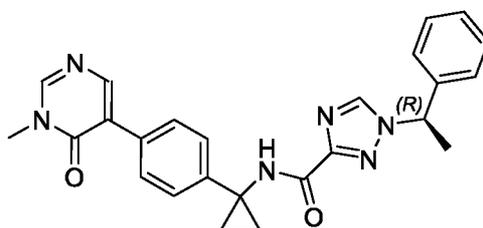
53 и 54

и



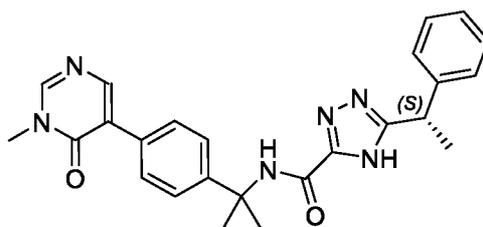
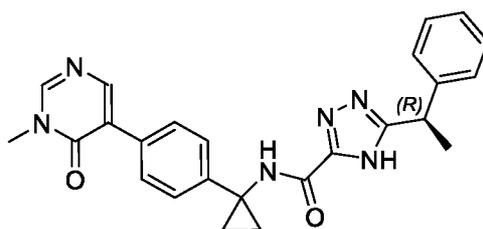
55 и 56

и

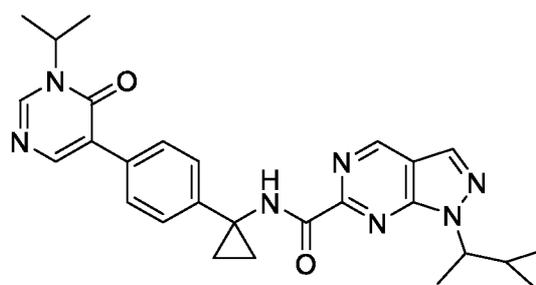


57 и 58

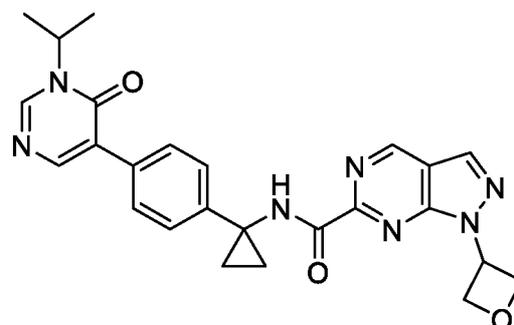
и



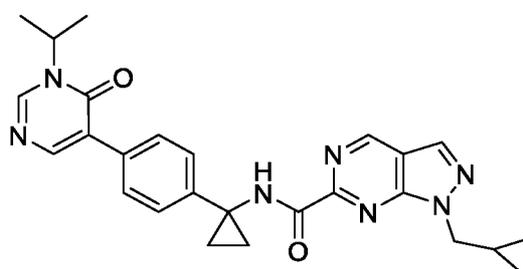
59



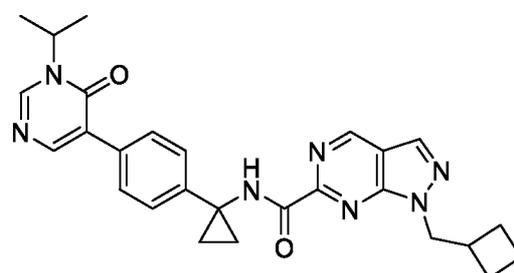
60



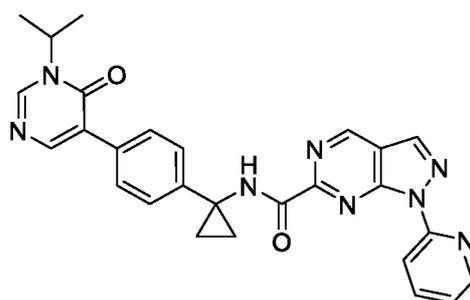
61



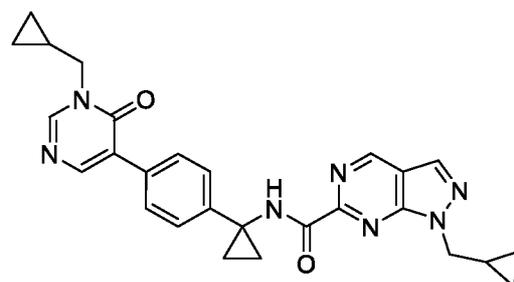
62



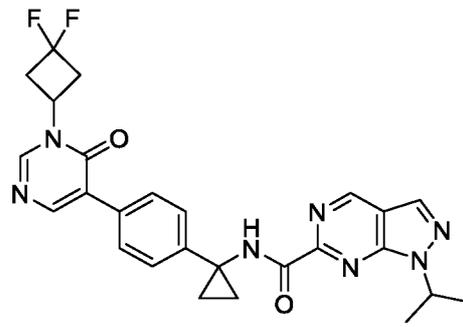
63



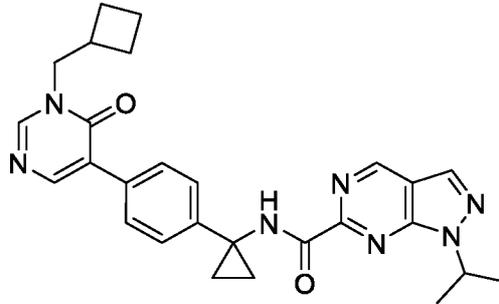
64



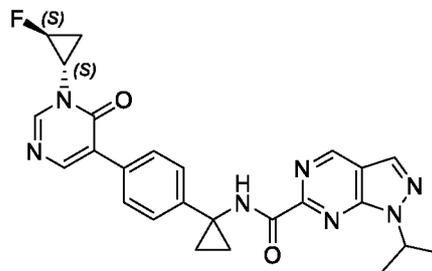
65



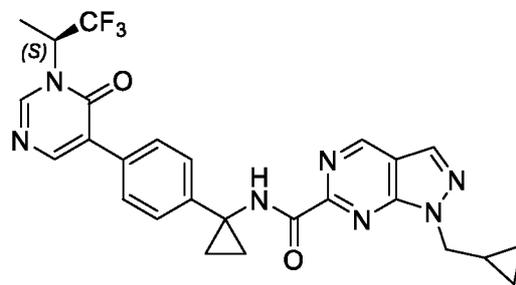
66



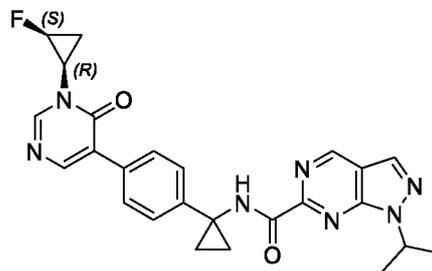
67



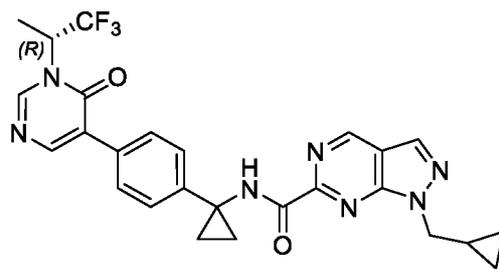
68



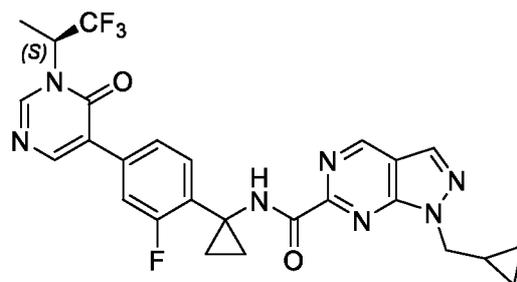
69



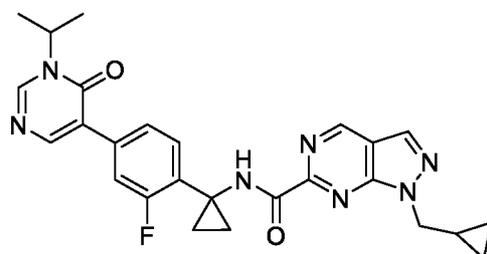
70



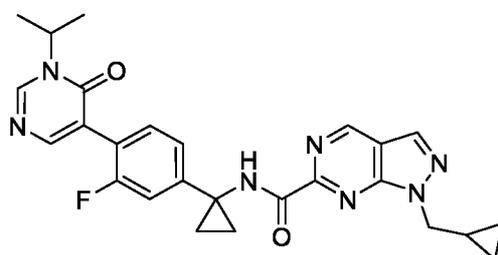
71



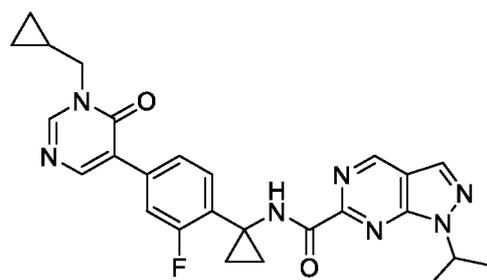
72



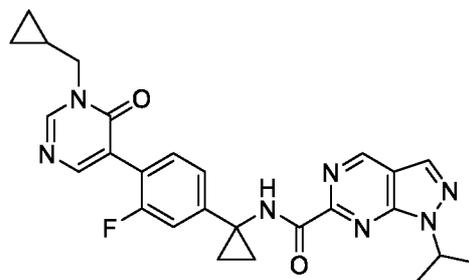
73



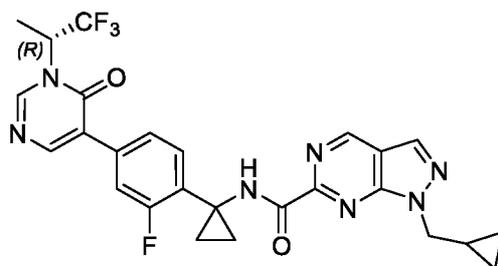
74



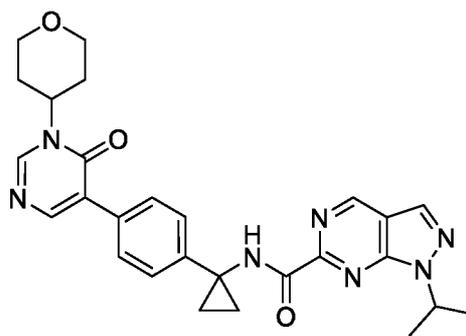
75



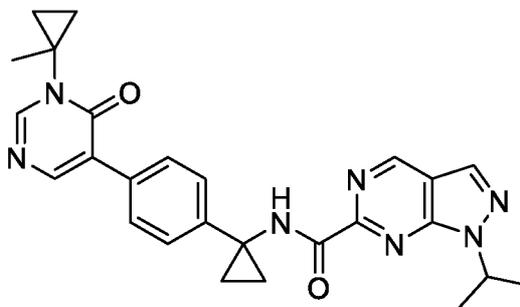
76



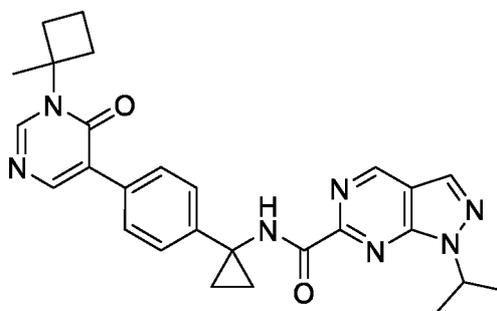
77



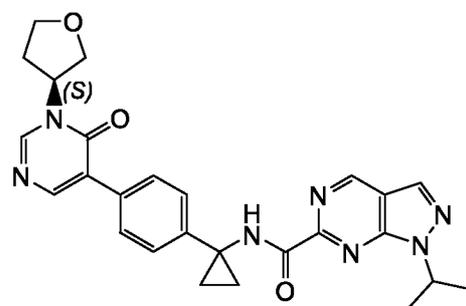
78



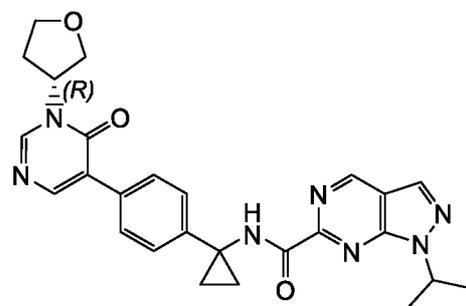
79

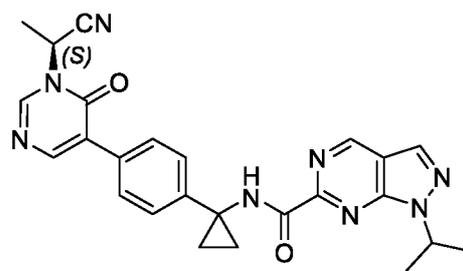


80 и 81



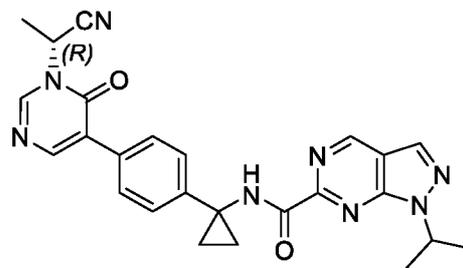
и





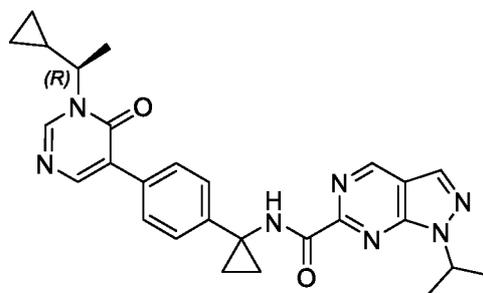
82 и 83

и

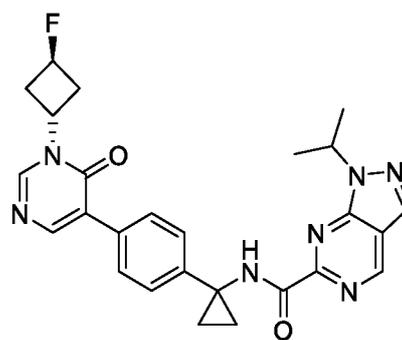


84 и 85

и

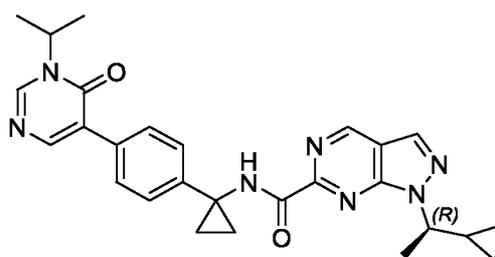
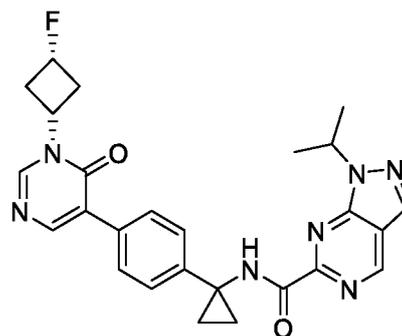


86



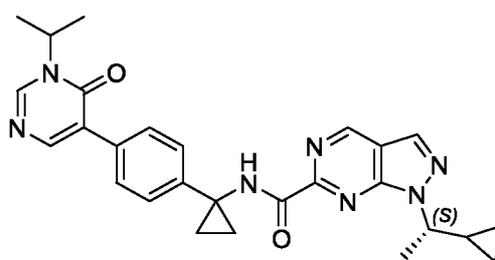
87 и 88

И

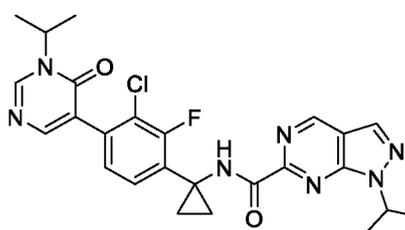


89 и 90

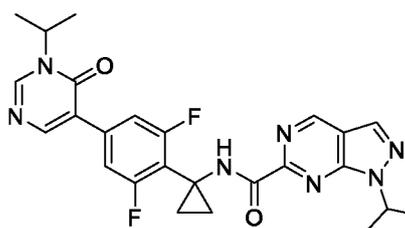
И



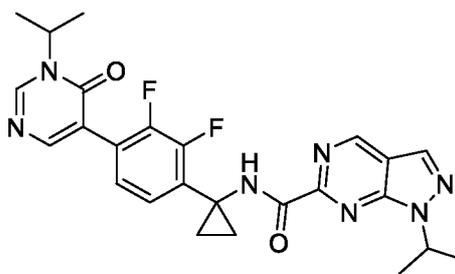
91



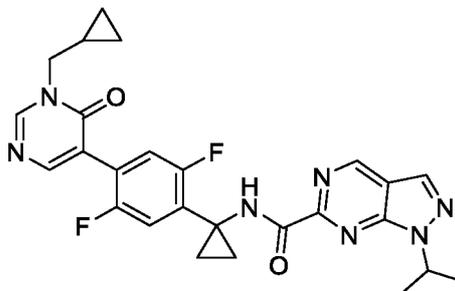
92



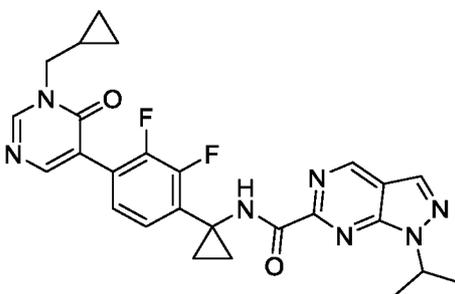
93



94



95



16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-15 и необязательно содержащая фармацевтически приемлемый носитель.

5

17. Способ ингибирования активности RIPK1 *in vivo* или *in vitro*, включающий приведение RIPK1 в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-15.

10

18. Способ лечения заболевания, частично или полностью опосредованного RIPK1, у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-15.

15

19. Способ по п. 18, где указанное заболевание выбрано из аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, нейродегенеративного заболевания и рака.

20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-15 для применения в качестве лекарственного средства.

21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-15 для применения для лечения заболевания, частично или полностью опосредованного RIPK1, у субъекта.

22. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 21, где указанное заболевание выбрано из аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, нейродегенеративного заболевания и рака.

23. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-15 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, частично или полностью опосредованного RIPK1, у субъекта.

24. Применение по п. 23, где указанное заболевание выбрано из аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, нейродегенеративного заболевания и рака.

25. Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-15 и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент.

26. Фармацевтическая комбинация по п. 25, в которой указанный терапевтический агент представляет собой противовоспалительный агент или антинеопластический агент; предпочтительно антинеопластический агент выбран из радиотерапевтического агента, химиотерапевтического агента, иммунотерапевтического агента и терапевтического агента направленного действия.