

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390534** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.06.20

(22) Дата подачи заявки
2021.09.29

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 453/02 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ 2-(3-ПИРИДИН-2-ИЛ-4-ХИНОЛИН-4-ИЛ-ПИРАЗОЛ-1-ИЛ)АЦЕТАМИДА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ РЕЦЕПТОРА I ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА БЕТА/ALK5**

(31) 20382861.1

(32) 2020.09.30

(33) EP

(86) PCT/EP2021/076730

(87) WO 2022/069509 2022.04.07

(71) Заявитель:
АГОМАБ СПЭЙН С.Л.Ю. (ES)

(72) Изобретатель:

Боссер Арталь Рамон, Пампин Касаль
Бегонья, Кастро Паломино Лариа
Хулио (ES)

(74) Представитель:

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

(57) Изобретение относится к новым производным 2-(3-пиридин-2-ил-4-хинолин-4-ил-пиразол-1-ил)ацетамида в качестве мощных ингибиторов рецептора I трансформирующего фактора роста- β (также называемого киназой 5, подобной рецептору активина) (TGF β RI)/ALK5. Другие цели настоящего изобретения заключаются в обеспечении процедуры для получения данных соединений; фармацевтических композиций, содержащих эффективное количество данных соединений; применения соединений в производстве лекарственного препарата для лечения патологических состояний или заболеваний, которые могут быть улучшены посредством ингибирования рецептора I трансформирующего фактора роста- β (TGF β RI)/ALK5, например респираторных заболеваний, включая идиопатический легочный фиброз, астму, ХОБЛ и рак легкого, а также кожные и глазные фиброзные состояния.

A1

202390534

202390534

A1

2-ПРОИЗВОДНЫЕ (3-ПИРИДИН-2-ИЛ-4-ХИНОЛИН-4-ИЛ-ПИРАЗОЛ-1-ИЛ)- АЦЕТАМИДА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ РЕЦЕПТОРА I ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА БЕТА/ALK5

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым производным 2-(3-пиридин-2-ил-4-хинолин-4-ил-пиразол-1-ил)-ацетамида в качестве мощных ингибиторов рецептора I трансформирующего фактора роста- β (также называемого киназой 5, подобной рецептору активина) (TGF β RI)/ALK5.

Другие цели настоящего изобретения заключаются в обеспечении процедуры для получения данных соединений; фармацевтических композиций, содержащих эффективное количество данных соединений; применения соединений в производстве лекарственного препарата для лечения патологических состояний или заболеваний, которые могут быть улучшены посредством ингибирования рецептора I трансформирующего фактора роста- β (TGF β RI)/ALK5, например, респираторных заболеваний, включая идиопатический легочный фиброз, астму, ХОБЛ и рак легкого, а также кожных и глазных фиброзных состояний.

Уровень техники

Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) относится к надсемейству TGF- β , которое, помимо других белков, состоит из TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3. TGF- β участвует во многих клеточных процессах, включая пролиферацию клеток, миграцию клеток, инвазию, эпителиально-мезенхимальный переход, продуцирование внеклеточного матрикса и подавление иммунитета. TGF- β и его рецепторы зачастую хронически сверхэкспрессируются при различных заболеваниях человека, включая рак, воспаление, фиброз ткани и аутоиммунный ответ. Следовательно, блокада сигнального пути TGF- β считается привлекательной мишенью для разработки лекарственных средств. (Heldin C H, et al, *Signalling Receptors for TGF- β Family Members*, Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016).

TGF- β сигнализирует посредством двух связанных трансмембранных серин/треонинкиназных рецепторов I типа и II типа. После связывания TGF- β с конститутивно активным рецептором II типа рецептор I типа (также называемый киназа 5, подобная рецептору активина (ALK5)) фосфорилируется и создает сайт связывания

для белков Smad2 и Smad3, которые далее фосфорилируются. Фосфорилированные белки Smad2/Smad3 образуют гетеромерный комплекс с Smad4, который перемещается в ядро, собирается со специфичными ДНК-связывающими кофакторами и комодуляторами и связывается с промоторами целевых генов TGF- β , участвующих в дифференцировке, пролиферации, апоптозе, миграции и продуцировании внеклеточного матрикса. (Akhurst R J, et al, *Targeting the TGF β signalling pathway in disease*, Nature/Reviews, October 2012, VOLUME 11).

В большинстве типов клеток киназа 5, подобная рецептору активина - ALK5 (также известная как TGF β R1), представляет собой преобладающий рецептор I TGF β , который активируется TGF- β посредством рецептора II TGF β . Данное взаимодействие требует как внеклеточного, так и внутриклеточного доменов для сигнальной трансдукции. Белки ALK5 и рецептора II TGF β также могут образовывать активные гетероолигомерные комплексы в отсутствие лиганда. Данные комплексы способны преобразовывать базальные сигналы, если оба рецептора совместно экспрессируются вследствие их внутренней аффинности для взаимодействия. (Bierie B et al, *TGF- β : the molecular Jekyll and Hyde of cancer*, Nature Reviews, Cancer, Volume 6, July 2006).

Функциональный гетеромерный сигнальный комплекс TGF β RII-TGF β RI (ALK5) обычно связан с раком у человека, и он регулирует активацию последующих зависимых от Smad и независимых от Smad путей. В действительности, во множестве исследований были идентифицированы мутации в компонентах, которые связаны с путем TGF- β и которые коррелируют с возникновением и прогнозом рака во многих тканях человека. Сверхэкспрессия TGF- β 1 была связана с раком молочной железы, толстого кишечника, пищевода, желудка, клеток печени, легкого и поджелудочной железы. Важно отметить, что сверхэкспрессия TGF- β в раке человека коррелирует с прогрессированием опухоли, метастазами, ангиогенезом и плохим прогностическим исходом.

Цитокины трансформирующего фактора роста (TGF- β) играют центральную роль в развитии и прогрессировании хронических респираторных заболеваний. Сверхэкспрессия TGF- β при хроническом воспалении, ремоделировании, фиброзирующем процессе и восприимчивости к вирусной инфекции устанавливается в наиболее преобладающих хронических респираторных заболеваниях, включая легочный фиброз, астму, ХОБЛ и рак легкого.

Идиопатический легочный фиброз

Легочный фиброз представляет собой хроническое и прогрессирующее заболевание легкого, при котором повторяющиеся процессы повреждения и восстановления приводят к необратимым структурным изменениям и повышению жесткости тканей. Патофизиологические стадии включают повреждение альвеолярного эпителия внешними раздражителями, активацию фибробластов и стойкую фиброзную реакцию. Дифференцировка фибробластов легкого в миофибробласты является ключевой стадией в развитии фиброза тканей. TGF- β является наиболее мощным фактором индукции дифференцировки миофибробластов, и сообщалось о повышенной экспрессии данного фактора в легких с фиброзом. Было показано, что основные клеточные источники TGF- β при легочном фиброзе представляют собой альвеолярные макрофаги и метапластические альвеолярные эпителиальные клетки II типа. TGF- β индуцирует регуляторы молекул малых ГТФаз и способствует фиброзу легкого посредством подавления продуцирования противοфиброзных молекул, таких как фактор роста гепатоцитов и простагландин E2. Кроме того, TGF- β ингибирует рост и восстановление альвеолярных эпителиальных клеток, так что он является основным фактором в процессах фиброза, действующим как на фибробласты, так и альвеолярные эпителиальные клетки (Saito A. et al, *TGF- β Signaling in Lung Health and Disease*, Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 2460).

Обширные свидетельства позволяют предположить, что канонический путь ALK5/Smad3 принципиальным образом включен в патогенез фиброза во многих тканях. Пероральное введение низкомолекулярного селективного ингибитора киназной активности ALK5 ингибировало фиброгенез в крысиной модели прогрессирующего индуцированного TGF- β 1 легочного фиброза. Кроме того, ноль-мышь Smad3 демонстрируют ослабление фиброза в широком диапазоне экспериментальных моделей и являются устойчивыми к индуцированному блеомицином легочному фиброзу. (Biernacka, A et al, *TGF- β signalling in fibrosis*, Growth Factors. 2011 October; 29(5): 196-202).

Астма и ХОБЛ

Обострения астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) обычно связаны с вирусной инфекцией. Последующее воспаление дыхательных путей устойчиво к противовоспалительным действиям глюкокортикоидов (ГК). Вирусная инфекция вызывает активность трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), фактора роста,

нарушающего действие ГК в эпителиальных клетках дыхательных путей человека посредством активации активин-подобной киназы 5 (ALK5). В исследовании оценивали вклад активности TGF- β в устойчивость к ГК, вызванной вирусной инфекцией, что демонстрировало, что нарушение ГК ослабляло селективный ингибитор ALK5/TGF β RI, SB431542, и было предупреждено терапевтическим средством, траниластом, который снижал активность TGF- β , связанную с вирусной инфекцией. Данное исследование демонстрировало, что вызванная вирусом нечувствительность к глюкокортикоидам частично опосредована активацией эндогенного TGF- β . (Xia Y C et al, *Glucocorticoid Insensitivity in Virally Infected Airway Epithelial Cells Is Dependent on Transforming Growth Factor- β Activity*, PLoS Pathog, January 3, 2017, 13(1), doi:10.1371/journal.ppat.1006138).

В частности, астма характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей и гиперчувствительностью, опосредованными Т-хелперными клетками 2 типа (Th2) и несколькими цитокинами и интерлейкинами. Данные цитокины вызывают хроническое воспаление, легочную эозинофилию, гиперплазию клеток слизистой оболочки, сокращение гладкой мускулатуры и ремоделирование дыхательных путей. Помимо клеток Th2 клетки Th17, которые секретируют ИЛ-17А и ИЛ-17F, также участвуют в развитии аллергического воспаления дыхательных путей. Значение передачи сигналов TGF- β в патогенезе астмы было проиллюстрировано полногеномными ассоциативными исследованиями. Было продемонстрировано, что концентрация TGF- β в жидкости бронхоальвеолярного лаважа повышена при atopической астме, и экспрессия TGF- β повышена в образцах бронхов пациентов с астмой. Патологическая роль TGF- β в астме не ограничена ремоделированием дыхательных путей, и его эффект относительно иммунного ответа считается более важным, чем признавалось ранее. (Saito A. et al, *TGF- β Signalling in Lung Health and Disease*, Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 2460).

В дыхательных путях при астме иммуногистохимическое расположение TGF- β 1 или пан-специфические антитела указывают, что TGF- β повышен и преимущественно связан с подслизистыми и воспалительными клетками, включая фибробласты, клетки гладкой мускулатуры, эозинофилы, макрофаги и соединительную ткань дыхательных путей, с переменной экспрессией в эпителиальных клетках. Повышенная экспрессия TGF- β в дыхательных путях при астме преимущественно приписывается повышению числа эозинофилов и макрофагов.

В соответствии с исследованиями, показывающими повышенную экспрессию TGF- β в

дыхательных путях при астме, также имеются данные об усилении передачи сигналов TGF- β с повышенной иммунореактивностью фосфорилированного Smad2 и пониженной иммунореактивностью Smad7. Кроме того, исследования на животных моделях ремоделирования дыхательных путей показали, что уровни TGF- β 1 в бронхоальвеолярном лаваже повышены, наряду с доказательствами активации передачи сигналов TGF- β /Smad.

Помимо этого, данные, полученные на животных моделях, свидетельствуют о том, что ремоделирование дыхательных путей можно предотвратить или обратить вспять с использованием средств, нацеленных на TGF- β . Следовательно, модулирование TGF- β или их активности представляет собой потенциальную терапевтическую мишень для астмы. (Howell, J. E. et al, *TGF- β : Its Role in Asthma and Therapeutic Potential*, Current Drug Targets, 2006, 7, 547-565).

С другой стороны, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется необратимой обструкцией дыхательных путей, воспалением малых дыхательных путей и разрушением альвеолярной архитектуры с расширением воздушного пространства. Несколько исследований продемонстрировали поврежденное передачу сигналов TGF- β 1 у пациентов с ХОБЛ. Авторы настоящего изобретения идентифицировали повышенный TGF- β 1 в эпителии дыхательных путей курильщиков и пациентов с ХОБЛ, а также повышенную экспрессию ингибиторных Smad. Подобно роли TGF- β в легочном фиброзе, у пациентов с ХОБЛ TGF- β способствует фиброзу ремоделированию дыхательных путей, что может в дальнейшем способствовать снижению функции легких. Некоторые повышения TGF- β 1 в эпителии дыхательных путей пациентов с ХОБЛ может быть прямой реакцией на сигаретный дым, наиболее значимый фактор риска развития данного болезненного состояния (Aschner, Y. et al, *Transforming Growth Factor- β : Master Regulator of the Respiratory System in Health and Disease*, American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2016. 54(5), 647-655).

Рак легкого

Рак легкого является ведущей причиной смертности от рака во всем мире. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет большинство видов рака легкого, которое включает гистологические подтипы аденокарциномы и плоскоклеточной карциномы. Более высокие уровни экспрессии TGF- β связаны с метастазированием в

лимфатические узлы и ангиогенезом опухоли при НМРЛ, а опухолевые клетки, полученные из НМРЛ, экспрессируют лиганды TGF- β . Широко распространено мнение, что TGF- β играет двойную роль при прогрессировании опухоли, подавляя пролиферацию эпителиальных клеток и действуя в качестве супрессора опухоли на ранней стадии онкогенеза; мутации потери функции в сигнальных компонентах TGF- β были идентифицированы при нескольких типах рака.

Помимо прямого воздействия на раковые клетки, TGF- β способствует инвазии и метастатическому распространению за счет реципрокных взаимодействий между раковыми клетками и стромальным микроокружением опухоли. TGF- β управляет развитием стромы опухоли и способствует ангиогенезу, уклонению от иммунитета и ремоделированию. Стромальная реакция, предположительно опосредованная TGF- β , связана с плохим прогнозом при резецированных аденокарциномах легкого (Saito A et al, *TGF- β Signalling in Lung Health and Disease*, Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 2460).

Вирусная инфекция

Другое исследование показало, что сопутствующая вирусная инфекция на фоне существующего ранее вызванного блеомицином фиброза у мышей приводит к выраженным и обширным воспалительным изменениям, которые напоминают затемнения по типу матового стекла и консолидации, о которой сообщалось у индивидов с АЕ-IPF. Блокирование передачи сигналов TGF β -ALK5 терапевтическим введением дозы мощного и селективного антагониста ALK5 SB525334 было высокоэффективным для блокирования прогрессирования фиброза в мышечной модели с поражением одним введением блеомицина отдельно, но противифиброзный эффект данного средства был значительно снижен в присутствии сопутствующей вирусной инфекции. В отличие от этого, данный ингибитор был высокоэффективным для ослабления обширной инфильтрации воспалительных клеток, связанной с сопутствующей вирусной инфекцией, и он повышал противовирусный цитокиновый ответ.

Данные исследования подчеркивают плеiotропный характер оси передачи сигналов TGF β -ALK5 при легочном фиброзе с различными исходами в ответ на ингибирование ALK5 в зависимости от наличия вирусной инфекции. Таким образом, данные результаты поднимают важные вопросы для будущего нацеливания на передачу сигналов TGF β в контексте легочного фиброза: ожидаются различные исходы в отношении

прогрессирования фиброза при стабильной IPF по сравнению с выраженным обострением IPF, связанного с вирусной инфекцией. (Smoktunowicz, N et al, *The anti-fibrotic effect of inhibition of TGF β -ALK5 signalling in experimental pulmonary fibrosis in mice is attenuated in the presence of concurrent γ -herpesvirus infection*, Dis Model Mech. 2015 Sep 1; 8(9): 1129-1139).

Было показано, что как врожденная, так и адаптивная иммунная передача сигналов TGF- β приводила к увеличению латентности и реактивации HSV-1. Скоординированная активность передачи сигналов TGF- β в указанных двух иммунных компартментах, по-видимому, имеет существенное значение в регуляции латентной фазы вирусной инфекции. Если данные результаты экстраполировать на клиническую инфекцию HSV-1, то блокирование передачи сигналов TGF- β в иммунных клетках может представлять собой важный новый терапевтический подход к связанным с вирусами заболеваниям. (Allen, S J et al, *Adaptive and Innate Transforming Growth Factor β Signalling Impact Herpes Simplex Virus 1 Latency and Reactivation*, Journal of Virology, Nov. 2011, p. 11448-11456).

Возбудителем вспышки SARS в 2003 году был коронавирус, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS) (SARS-CoV). Инфекция SARS-CoV вызывает тяжелые респираторные заболевания, такие как денудация бронхиального эпителия, потеря ресничек, многоядерные синцитиальные клетки, плоскоклеточная метаплазия и трансэндотелиальная миграция моноцитов/макрофагов и нейтрофилов в легочную ткань. SARS-CoV вызывает провоспалительный цитокиновый шторм, который связан с легочным фиброзом у пациентов с SARS. Около 20% выздоровевших пациентов с SARS все еще имеют фиброз легких через 9 месяцев после заражения.

Подобная папаину протеаза (PLpro) коронавируса SARS (SARS-CoV) была идентифицирована в активации TGF- β 1 в человеческих промоноцитах, при этом SARS-CoV PLpro индуцирует опосредованные TGF- β 1 профибротические ответы в человеческих эпителиальных клетках легких и тканях легких мыши, согласно предыдущему отчету, в котором PLpro активировала TGF- β 1 и связанные с ним гены, такие как глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) и виментина. За исключением нуклеокапсида SARS-CoV, было установлено, что PLpro генерирует продуцирование TGF- β 1, связанную с активацией профибротических ответов. Среди цитокинов, индуцированных SARS-CoV, TGF- β 1 может быть связан с индукцией фиброза легких. Следовательно, PLpro SARS-CoV играет важную роль в

опосредованном TGF- β 1 легочном фиброзе патогенеза SARS. (Li SW, et al, *SARS coronavirus papain-like protease induces Egr-1-dependent upregulation of TGF- β 1 via ROS/p38 MAPK/STAT3 pathway*, Sci Rep. 2016 May 13; 6: 25754).

Доступные или разрабатываемые противофиброзные терапевтические средства могут иметь значение для предотвращения других тяжелых коронавирусных инфекций, таких как COVID-19, у пациентов с IPF, а также могут играть роль в предотвращении фиброза после заражения SARS-CoV-2. Следовательно, возможно, что противофиброзные терапевтические средства, разработанные для хронических фиброзных заболеваний легких с использованием моделей блеомицина, могут быть действительно полезны при COVID-19 как в острой фазе заболевания, так и для предупреждения долгосрочных осложнений. (George, P M et al, *Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy*, www.thelancet.com/respiratory Published online May 15, 2020).

Основной мишенью для противофиброзных терапевтических средств является путь TGF- β . В настоящее время разрабатывается ряд лекарственных средств, нацеленных на различные молекулы данного пути, в том числе против интегрина α v β 6 (BG00011 [Biogen, Cambridge, MA, USA]; PLN-74809 [Pliant Therapeutics, Сан-Франциско, Калифорния, США]) и галектинов (TD139 [Galecto Biotech, Копенгаген, Дания]). Имеются некоторые экспериментальные данные, подтверждающие использование указанных трех лекарственных средств при поражении легких, вызванном вирусом.

Заболевания глаз

Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) может играть роль в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы (POAG). TGF- β участвует в патогенезе POAG, и потенциальные области для нацеливания на TGF- β включают продуцирование, активацию, нижестоящую передачу сигналов и локальную регуляцию. Повышенные уровни TGF- β обнаруживаются в водянистой влаге и в реактивных астроцитах зрительного нерва у пациентов с глаукомой. Несмотря на то, что недавние исследования выявили много неизвестного, более глубокое понимание клеточных сигнальных путей TGF- β необходимо для разработки потенциальных стратегий вмешательства TGF- β . (Wang, J. et al, *Targeting Transforming Growth Factor- β Signalling in Primary Open- Angle Glaucoma*, J Glaucoma 2017;26:390-395).

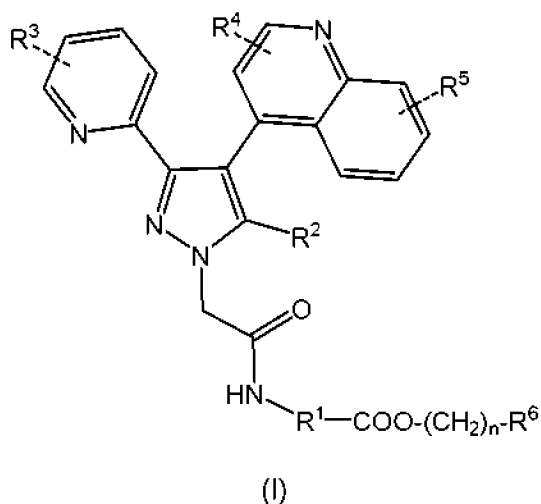
Заболевания глаз, связанные с фибропролиферативным состоянием, включают операции

по реплантации сетчатки, сопровождающие пролиферативную витреоретинопатию, экстракцию катаракты с имплантацией интраокулярной линзы, а постглаукомные дренажные операции связаны с чрезмерным продуцированием TGF- β 1.

Авторы настоящего изобретения разработали новые легко замещенные сложнотетрациклические производные в качестве мощных и селективных ингибиторов сигнального пути TGF- β , в частности, в качестве ингибиторов рецептора 1 трансформирующего фактора роста- β /активин-подобной киназы 5 (TGF β RI/ALK5).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном из его аспектов (аспект 1) настоящее изобретение относится к легко замещенным сложнотетрациклическим производным формулы (I):



где

- R^1 представляет собой группу, выбранную из следующих:

- a) фенильное кольцо, незамещенное или замещенное 1 или 2 группами, выбранными из атома галогена, линейного или разветвленного C_1 - C_3 галогеналкила, линейного или разветвленного C_1 - C_3 алкила, линейного или разветвленного C_1 - C_3 алкокси, цианогруппы и гидроксигруппы,
- b) 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, незамещенное или замещенное 1 или 2 группами, выбранными из атома галогена, линейного или разветвленного C_1 - C_3 галогеналкила, линейного или разветвленного C_1 - C_3 алкила, линейного или

разветвленного C₁-C₃алкокси, цианогруппы и гидроксигруппы,

- R² представляет собой группу, выбранную из следующих:

- a) атом водорода,
- b) линейный или разветвленный C₁-C₃алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 атомами галогена,

- R³ представляет собой группу, выбранную из следующих:

- a) атом водорода,
- b) линейный или разветвленный C₁-C₃алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 атомами галогена,

- c) атом галогена,

- R⁴ и R⁵ независимо представляют собой группу, выбранную из следующих:

- a) атом водорода,
- b) линейный или разветвленный C₁-C₃алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 атомами галогена,

- c) атом галогена,

- n представляет собой целое число от 0 до 3,

- R⁶ представляет собой группу, выбранную из группы, включающей

- a) -N(R⁷)(R⁸), где R⁷ и R⁸ независимо представляют собой линейную или разветвленную C₁-C₆алкильную группу или атом водорода, и

- b) насыщенный 4-10-членный моноциклический или бициклический содержащий азот гетероцикл, необязательно содержащий другой гетероатом, выбранный из группы, включающей кислород и азот, при этом указанный гетероцикл необязательно замещен группой, выбранной из C₁-C₃алкильной группы,

и их фармацевтически приемлемым солям.

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

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям,

содержащим соединением из аспекта 1 и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям в соответствии с третьим аспектом, описанным выше, которые дополнительно содержат терапевтически эффективное количество терапевтического средства, выбранного из средства, подходящего для лечения респираторных заболеваний, таких как легочный фиброз, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, респираторный дистресс-синдром взрослых, интерстициальный легочный фиброз, легочная артериальная гипертензия и рак легкого; фиброзные заболевания кожи, такие как склеродермия, нефрогенная фиброзирующая дерматопатия, смешанное заболевание соединительной ткани, склеромикседема, склеродермия и эозинофильный фасциит; фиброзные заболевания глаз, такие как синдром сухого глаза, возрастная макулярная дегенерация, рубцевание роговицы и конъюнктивы, посткатарактный фиброз, пролиферативная витреоретинопатия и пролиферативная диабетическая ретинопатия.

В пятом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения из аспекта 1 в производстве лекарственного препарата для лечения заболевания или патологического состояния, которое может быть ослаблено посредством ингибирования рецептора I трансформирующего фактора роста- β (TGF β RI)/ALK5, такого как респираторные заболевания, такие как легочный фиброз, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, респираторный дистресс-синдром взрослых, интерстициальный легочный фиброз, легочная артериальная гипертензия и рак легкого; фиброзные заболевания кожи, такие как склеродермия, нефрогенная фиброзирующая дерматопатия, смешанное заболевание соединительной ткани, склеромикседема, склеродермия и эозинофильный фасциит; фиброзные заболевания глаз, такие как синдром сухого глаза, возрастная макулярная дегенерация, рубцевание роговицы и конъюнктивы, посткатарактный фиброз, пролиферативная витреоретинопатия и пролиферативная диабетическая ретинопатия.

В шестом аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения заболеваний, которые могут быть ослаблены посредством ингибирования рецептора I трансформирующего фактора роста- β (TGF β RI)/ALK5, таких как респираторные заболевания, такие как легочный фиброз, астма, хроническая обструктивная болезнь

легких, респираторный дистресс-синдром взрослых, интерстициальный легочный фиброз, легочная артериальная гипертензия и рак легкого; фиброзные заболевания кожи, такие как склеродермия, нефрогенная фиброзирующая дерматопатия, смешанное заболевание соединительной ткани, склеромикседема, склеродермия и эозинофильный фасциит; фиброзные заболевания глаз, такие как синдром сухого глаза, возрастная макулярная дегенерация, рубцевание роговицы и конъюнктивы, посткатарактный фиброз, пролиферативная витреоретинопатия и пролиферативная диабетическая ретинопатия.

В седьмом аспекте настоящее изобретение относится к комбинации продукта соединения из первого аспекта, описанного выше, с одним или более терапевтических средств, которые, как известно, полезны для лечения респираторных заболеваний, таких как легочный фиброз, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, респираторный дистресс-синдром взрослых, интерстициальный легочный фиброз, легочная артериальная гипертензия и рак легкого; фиброзные заболевания кожи, такие как склеродермия, нефрогенная фиброзирующая дерматопатия, смешанное заболевание соединительной ткани, склеромикседема, склеродермия и эозинофильный фасциит; фиброзные заболевания глаз, такие как синдром сухого глаза, возрастная макулярная дегенерация, рубцевание роговицы и конъюнктивы, посткатарактный фиброз, пролиферативная витреоретинопатия и пролиферативная диабетическая ретинопатия.

В восьмом аспекте настоящее изобретение относится к соединению из аспекта 1 для применения в качестве лекарственного препарата.

В девятом аспекте настоящее изобретение относится к соединению из аспекта 1 для применения в лечении заболевания или патологического состояния, которое может быть ослаблено посредством ингибирования рецептора I трансформирующего фактора роста- β (TGF β RI)/ALK5, такого как респираторные заболевания, такие как легочный фиброз, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, респираторный дистресс-синдром взрослых, интерстициальный легочный фиброз, легочная артериальная гипертензия и рак легкого; фиброзные заболевания кожи, такие как склеродермия, нефрогенная фиброзирующая дерматопатия, смешанное заболевание соединительной ткани, склеромикседема, склеродермия и эозинофильный фасциит; фиброзные заболевания глаз, такие как синдром сухого глаза, возрастная макулярная дегенерация, рубцевание

роговицы и конъюнктивы, посткатарактный фиброз, пролиферативная витреоретинопатия и пролиферативная диабетическая ретинопатия.

Как было указано ранее, сложноэфирные производные по настоящему изобретению подходят для лечения или предупреждения заболеваний, которые, как известно, восприимчивы к устранению посредством лечения ингибитором рецептора I трансформирующего фактора роста- β (TGF β RI)/ALK5, таких как респираторные заболевания, такие как легочный фиброз, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, респираторный дистресс-синдром взрослых, интерстициальный легочный фиброз, легочная артериальная гипертензия и рак легкого; фиброзные заболевания кожи, такие как склеродермия, нефрогенная фиброзирующая дерматия, смешанное заболевание соединительной ткани, склеромикседема, склеродермия и эозинофильный фасциит; фиброзные заболевания глаз, такие как синдром сухого глаза, возрастная макулярная дегенерация, рубцевание роговицы и конъюнктивы, посткатарактный фиброз, пролиферативная витреоретинопатия и пролиферативная диабетическая ретинопатия.

Соответственно, производные по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли, и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения и/или их соли, можно применять в способе лечения патологических состояний или заболевания организма человека, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества сложноэфирных производных по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемой соли.

В контексте данного документа термин C_a-C_bалкил включает линейные или разветвленные радикалы, имеющие от a до b атомов углерода. Предпочтительные радикалы включают 1-4 атома углерода. Примерами линейных или разветвленных алкильных групп являются метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изо-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и гексил.

В контексте данного документа термин линейный или разветвленный C_a-C_bалкокси применяют для обозначения радикалов, которые содержат линейные или разветвленные C_a-C_bалкильные радикалы, соединенные с атомом кислорода (C_xH_{2x+1}-O-). Предпочтительные алкокси-радикалы включают, например, метокси, этокси, н-пропокси, изо-пропокси.

В контексте данного документа термин 5- или 6-членное гетероарильное кольцо применяют для обозначения ненасыщенных ароматических кольцевых систем с 5 или 6 членами в кольцевой системе, выбранными из группы, включающей С, N, O и S, причем по меньшей мере один из членов представляет собой одно из N, O, и S. Указанные радикалы могут быть необязательно замещены 1 или 2 группами, выбранными из атома галогена, линейного или разветвленного С₁-С₃галогеналкила, линейного или разветвленного С₁-С₃алкила, линейного или разветвленного С₁-С₃алкокси, цианогруппы и гидроксигруппы. Предпочтительные радикалы представляют собой необязательно замещенное пиридилильное, пирозолильное и тиазолильное кольцо. Если гетероарильный радикал несет 2 или более заместителей, то заместители могут быть одинаковыми или разными.

В контексте данного документа термин “насыщенный 4-10-членный моноциклический или бициклический содержащий азот гетероцикл” применяют для обозначения кольцевой системы, которая может содержать один или два цикла, причем указанные один или два цикла имеют всего 4-10 членов, причем по меньшей мере один из указанных членов представляет собой атом азота. Если кольцевая система имеет два цикла, каждый цикл может иметь от 3 до 6 членов, и два цикла могут иметь общие одну или более связей. Один пример двух циклов, имеющих одну общую связь, представляет собой 1-азабицикло[2.2.0]гексан, пример двух циклов, имеющих две общие связи, представляет собой 1-азабицикло[2.2.1]гептан, и пример двух циклов, имеющих три общие связи, представляет собой 1-азабицикло[2.2.2]октан. Примерами моноциклических содержащих азот гетероциклильных групп являются пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, 4-метил-пиперазинил, пирролидинил, азетидинил и азаридинил. Примерами бициклических содержащих азот гетероциклильных групп являются 1-азабицикло[2.2.0]гексанил, 1-азабицикло[2.2.1]гептанил и декагидрохинолинил. Указанные радикалы могут быть необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из линейного или разветвленного С₁-С₃алкила и гидроксильной группы. Предпочтительные радикалы представляют собой необязательно замещенную пиперазинильную, пиперидинильную, морфолинильную и 1-азабицикло[2.2.2]октанильную (хинуклидинильную) группу.

В контексте данного документа термин атом галогена включает атомы хлора, фтора,

брома и йода, предпочтительно атомы фтора, хлора и брома. Термин галоген, при использовании с префиксом, имеет то же значение. В качестве простого примера галогеналкил означает алкил, замещенный одним или более атомами галогена.

В контексте данного документа некоторые атомы, радикалы, цепи или циклы, присутствующие в общих структурах по настоящему изобретению "необязательно замещены". Это означает, что данные атомы, радикалы, цепи или циклы могут быть либо незамещенными, либо замещенными в любом положении одним или более, например, 1, 2, 3 или 4, заместителями, тогда как атомы водорода, связанные с незамещенными атомами, радикалами, цепями или циклами, замещены химически приемлемыми атомами, радикалами, цепями или циклами. Если присутствуют два или более заместителя, каждый заместитель может быть одинаковым или различным.

В контексте данного документа термин фармацевтически приемлемая соль применяют для обозначения солей с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием. Фармацевтически приемлемые кислоты включают как неорганические кислоты, например, соляную, серную, фосфорную, дифосфорную, бромистоводородную, йодистоводородную и азотную кислоту, так и органические кислоты, например, лимонную, фумаровую, малеиновую, яблочную, миндальную, аскорбиновую, щавелевую, янтарную, виннокаменную, бензойную, уксусную, метансульфоновую, этансульфоновую, бензолсульфоновую или пара-толуолсульфоновую кислоту. Фармацевтически приемлемые основания включают гидроксиды щелочного металла (например, натрия или калия), щелочноземельного металла (например, кальция или магния) и органические основания, например, алкиламины, арилалкиламины и гетероциклические амины.

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

трифторацетат или метансульфонат.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) R^1 представляет собой фенильное кольцо, незамещенное или замещенное 1 или 2 атомами галогена. В предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет собой фенильное кольцо, замещенное 1 или 2 атомами галогена. В более предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет собой фенильное кольцо, замещенное одним атомом галогена.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) R^2 представляет собой атом водорода.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) R^3 представляет собой группу, выбранную из атома водорода и линейного или разветвленного незамещенного C_1 - C_3 алкила. В предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой метильную группу.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) R^4 представляет собой атом водорода.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) R^5 представляет собой атом водорода.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) n представляет собой целое число от 0 до 2. В предпочтительном варианте осуществления n представляет собой целое число от 1 до 2.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) R^6 представляет собой группу $-N(R^7)(R^8)$, где R^7 и R^8 независимо представляют собой группу, выбранную из линейной C_1 - C_3 алкильной группы и атома водорода.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) R^6 представляет собой насыщенный 4-6-членный моноциклический содержащий азот гетероцикл, содержащий атом азота, прикрепленный к группе $-(CH_2)_n-$, и необязательно один дополнительный атом азота, который может быть замещен метильной группой. В предпочтительном варианте осуществления R^6 представляет собой насыщенную 6-членную гетероциклическую

группу, содержащую 1 или 2 атома азота, необязательно замещенных метильной группой.

В более предпочтительном варианте осуществления R^6 представляет собой группу, выбранную из пиперазинильной и пиперидинильной группы.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) R^6 представляет собой 1-аза-бицикло[2.2.2]октанильную группу.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) R^2 , R^4 и R^5 представляют собой атом водорода.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) n представляет собой целое число от 1 до 2, и R^6 представляет собой группу $-N(R^7)(R^8)$, предпочтительно, в которой R^7 и R^8 независимо представляют собой группу, выбранную из линейной C_1 - C_3 алкильной группы и атома водорода.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения в соединениях формулы (I) R^2 , R^4 и R^5 представляют собой атом водорода, R^3 представляет собой линейный C_1 - C_3 алкил, R^1 представляет собой фенильное кольцо, замещенное 1 или 2 атомами галогена, n представляет собой целое число от 0 до 2, и R^6 представляет собой группу, выбранную из группы, включающей

- a) $-N(R^7)(R^8)$, где R^7 и R^8 выбраны из линейной C_1 - C_3 алкильной группы и атома водорода,
- b) насыщенную 6-членную гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 атома азота, необязательно замещенные метильной группой,
- c) 1-аза-бицикло[2.2.2]октанил.

Конкретные отдельные соединения по настоящему изобретению включают

2-(диметиламино)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетиламино)бензоат,

2-(диметиламино)этил-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетиламино)никотинат,

2-(диметиламино)этил-6-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетиламино)никотинат,

2-морфолиноэтил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат,

2-(диметиламино)этил-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамидо)пиколинат,

2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат,

2-(диэтиламино)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат,

1-метилпиперидин-4-ил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат,

(1-метилпиперидин-4-ил)метил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат,

(*R*)-хинуклидин-3-ил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат,

(*S*)-хинуклидин-3-ил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат,

хинуклидин-4-ил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат,

2-(азетидин-1-ил)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат,

2-(азиридин-1-ил)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат,

2-(метиламино)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат,

2-аминоэтил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат,

2-(этиламино)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат,

2-(изопропиламино)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат,

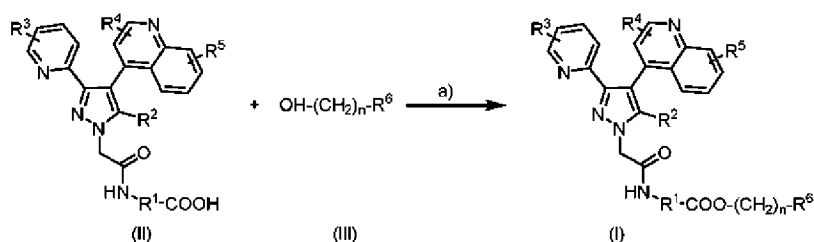
2-(пиперазин-1-ил)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат,

пиперидин-4-илметил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиперидин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетида)бензоат,
 пиперидин-4-ил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиперидин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетида)бензоат

и их фармацевтически приемлемые соли.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены посредством применения процедур, описанных ниже. Для облегчения описания процедур были использованы конкретные примеры, но они никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения. Синтез соединения формулы (I) изложен в схеме 1

Схема 1



Реакция образования амида а) может осуществляться в одну или две стадии при соблюдении одного из следующих альтернативных условий:

Альтернативное условие 1: Стадия 1. SOCl_2 , CH_2Cl_2 , див. Стадия 2. $\text{HO}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^6$, CH_2Cl_2 , DIPEA, КТ

Альтернативное условие 2: Стадия 1. SOCl_2 , CH_2Cl_2 , див. Стадия 2. $\text{HO}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^6$, CH_2Cl_2 , КТ

Альтернативное условие 3: Стадия 1. $\text{HO}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^6$, NATU, DIPEA, DMF, КТ

Альтернативное условие 4: Стадия 1. $\text{HO}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^6$, HOBT, EDCI, DIPEA, DMF, КТ.

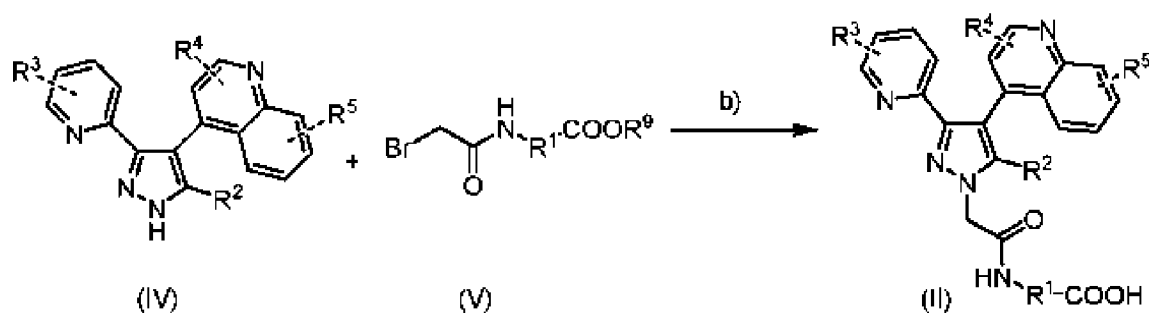
В случае, если группа R^6 представляет собой аминную группу ($-\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$), где по меньшей мере один из R^7 и R^8 представляет собой атом водорода, указанная аминная группа защищена ВОС (см. схему 7) до указанной выше реакции, и защитная ВОС-группа отщепляется после указанной выше реакции с HCl-диоксаном, диоксаном, при температуре от 0°C до КТ.

Сложные эфиры карбоновых кислот общей формулы (I) получают из производных (II) 2-(2-(3-(пиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетиламино)уксусной кислоты посредством эстерификации с подходящими спиртами (III) в кислотных условиях (Lee, J.-J. et al., *Fluorescent Chemosensor for Chloroalkanes*, *Organic Letters*, 10(9), 1735-1738; 2008) или в присутствии системы связывающих реагентов (Wang, X. et al., *Metal-Free Etherification of Aryl Methyl Ether Derivatives by C-OMe Bond Cleavage*, *Organic Letters*, 20(14), 4267-4272; 2018).

В тех соединениях, в которых R⁷ или R⁸ представляют собой группу водорода, снятие защиты защищенного N-Вос предшественника осуществляют в кислотных условиях.

Соединения общей формулы (II) получают в ходе нескольких стадий из производных (IV) 4-(3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолина посредством депротонирования после реакции с соответствующим бромацетамидом (V), как указано в **схеме 2** и описано в WO2009123316 A1, которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Схема 2



R⁹ = H или tBu

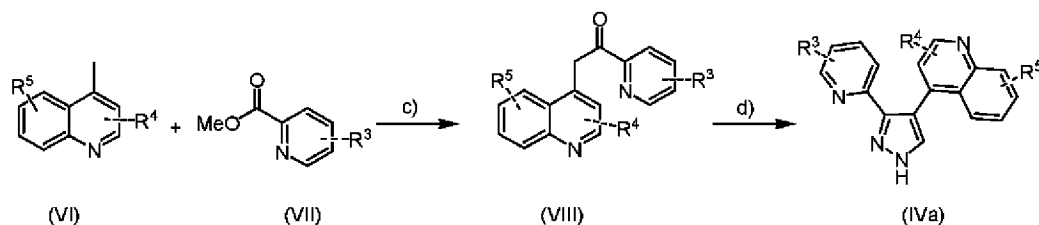
Реагенты и условия:

Реакция b) стадия 1. NaN, THF, DMF, от 0°C до КТ.

Соединения, в которых R⁹ = *трет*-бутильная группа: Стадия 2. HCl-диоксан, диоксан, этал. или КТ.

Некоторые производные (IV) 4-(3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолина коммерчески доступны, а другие (в которых R² представляет собой H) могут быть получены в ходе нескольких стадий, как указано в схеме 3 и описано в WO2004026302 A1, которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Схема 3



Реагенты и условия:

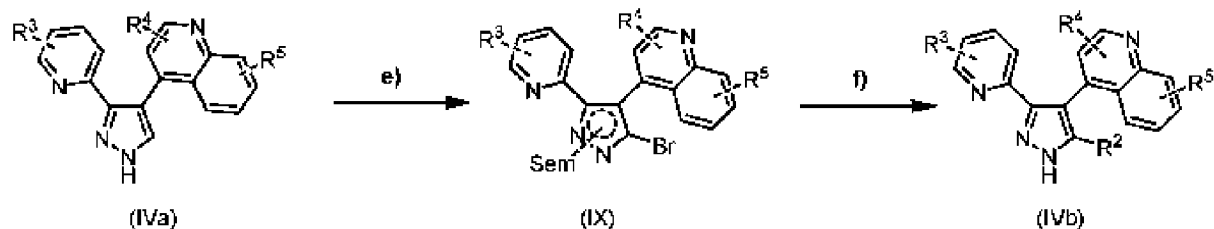
Реакция c) LiHMDS, THF, от -30°C до КТ.

Реакция d) соединений, в которых R²= H. Стадия 1. DMF-DMA, AcOH, DMF, от 0°C до КТ; Стадия 2. N₂H₄•H₂O, от 0°C до КТ.

Производные (VI) 4-метилхинолина конденсируются с этил-2-пиридинкарбоксилатом (VII) в присутствии бис(триметилсилил)амидов лития с получением соединений формулы (VIII). Реакция производных (VIII) с диметилформамид-диметилацеталем обеспечивает невыделенные промежуточные соединения энамина, которые циклизуются непосредственно путем реакции с гидразином в присутствии уксусной кислоты с получением производных пиразола формулы (IVa).

Соединения, в которых R² представляет собой линейный или разветвленный C₁-C₃алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 атомами галогена (IVb), могут быть получены в соответствии со следующей схемой 4.

Схема 4



Реагенты и условия:

Реакция e): Стадия 1. NBS, CH₂Cl₂, 0°C, Стадия 2. SemCl, Cs₂CO₃, DMF, 0°C.

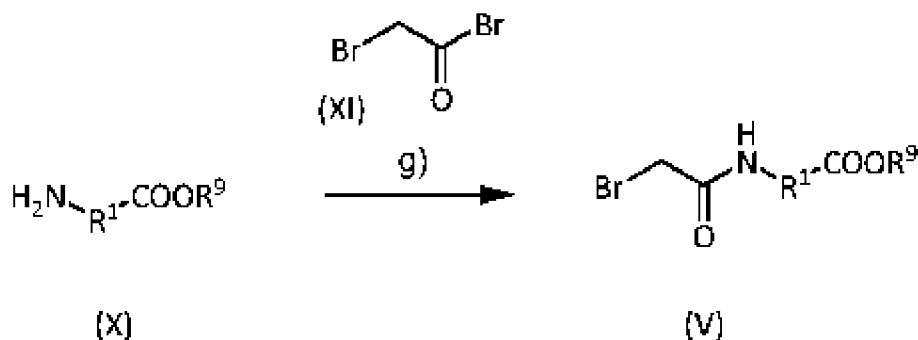
Реакция f): Стадия 1. R²B(OH)₂, DMF, NaHCO₃, PdCl₂(PPh₃)₂, Стадия 2. BCl₃, SMe₂,

CH_2Cl_2 , 0°C .

Производные пиразола формулы (IVa) могут быть галогенированы с получением соответствующих соединений формулы (IX) со стандартными реагентами галогенирования, как производные сукцинимиды, после защиты азота в пиразольном кольце. Сочетание C-C после снятия защиты с азота в пиразоле дает производные формулы (IVb).

Бромацетамиды формулы (V) легко синтезируются в ходе одной стадии из коммерчески доступных аминов (X) посредством реакции с бромацетилбромидом формулы (XI), как указано в схеме (Shaw, S. J., et al., *Structure-Activity Relationships of 9- Substituted-9-Dihydroerythromycin-Based Motilin Agonists: Optimizing for Potency and Safety*, J. Med. Chem., 52, 6851-6859, 2009).

Схема 5

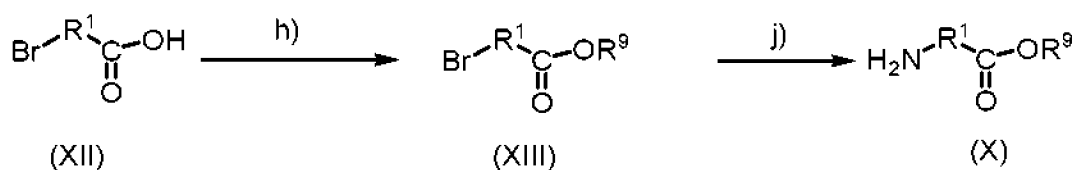


Реагенты и условия:

Реакция g) THF, от 0°C до КТ, или CH_2Cl_2 , Et_3N , от 0°C до КТ.

Некоторые амины (X) коммерчески доступны, а другие могут быть получены в ходе нескольких стадий, как указано в схеме 7.

Схема 6



$\text{R}^9 = \text{tBu}$

R^1 представляет собой группу, выбранную из следующих:

а) фенильное кольцо, незамещенное или замещенное 1 или 2 группами, выбранными из атома галогена, линейного или разветвленного C₁-C₃галогеналкила, линейного или разветвленного C₁-C₃алкила, линейного или разветвленного C₁-C₄алкокси, цианогруппы и гидроксигруппы;

б) 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, незамещенное или замещенное 1 или 2 группами, выбранными из атома галогена, линейного или разветвленного C₁-C₃галогеналкила, линейного или разветвленного C₁-C₃алкила, линейного или разветвленного C₁-C₄алкокси, цианогруппы и гидроксигруппы.

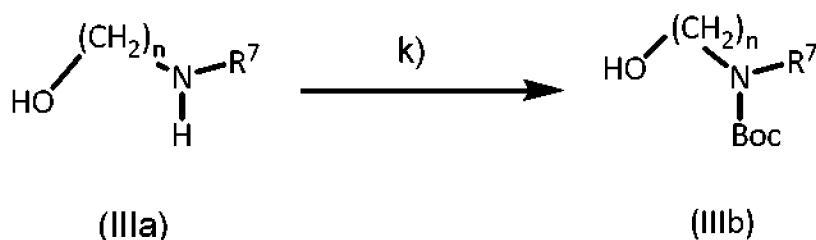
Реакция h) Voc_2O , DMAP, THF, КТ.

Реакция j) *транс*-4-гидрокси-L-пролин, CuI, NH_4OH , DMSO, 80°C.

Эстерификацию соответствующих кислот (XII) посредством реакции с Voc_2O и каталитическим количеством DMAP (Wright, S. W. et al., *Preparation of 2-, 4-, 5-, and 6-aminonicotinic acid tert-butyl esters*, J. Heterocyclic Chem, 2, 49, 442-445, 2012) продолжали обработкой полученного сложного эфира гидроксидом аммония в присутствии CuI (*Substituted tetrahydroisoquinoline compounds as factor xia inhibitors*, WO 2013056034) с получением аминных производных формулы (X).

Защищенные амины формулы (IIIb), в которых по меньшей мере один из R⁷ и/или R⁸ представляет собой атом водорода, легко синтезируются в ходе одной стадии из коммерчески доступного незащищенного амина (IIIa) посредством обработки Voc_2O , как указано в схеме 7.

Схема 7



R⁷= H или линейная или разветвленная C₁-C₆алкильная группа.

Реакция k) Voc_2O , CH_2Cl_2 , от 0°C до КТ.

Сокращения

В настоящей заявке применяют следующие сокращения с соответствующими

определениями:

AcOH: Уксусная кислота

ACVR2B: рецептор активина A, тип IIb

ALKn: киназа n, подобная рецептору активина

АТФ (АТР): аденозин трифосфат

Вос₂O: *трет*-бутил дикарбонат

Вос: трет-бутоксикарбонил

Clint: Собственный клиренс

DIPEA: *N,N*-диизопропилэтиламин

DMA: Диметилацетамид

DMAP: 4-диметиламинопиридин

DMF: *N,N*-диметилформаид

DMSO: Диметилсульфоксид

EDCI: *N*-(3-диметиламинопропил)-*N*¹-этилкарбодимид)

Et₃N: Триэтиламин

EtOAc: Этилацетат

EtOH: этанол

FBS: эмбриональная бычья сыворотка

ч.: часы

НАТУ: 1-[бис(диметиламино)метилеи]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксид
гексафторфосфат

НОВТ: Гидроксибензотриазол

ВЭЖХ (HPLC): Высокоэффективная жидкостная хроматография

¹H-ЯМР: Протонный ядерный магнитный резонанс

K₂EDTA: дикалиевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты

LC: Жидкостная хроматография

LiHMDS: Лития бис(триметилсилил)амид

НПКО (LLOQ): нижний предел количественного определения

MeCN: Ацетонитрил

MeOH: Метанол

Мин.: минуты

МС (MS): Масс-спектрометрия

MTBE: Метил-трет-бутиловый эфир

NBS: N-бромсукцинимид

NaCMC: Карбоксиметилцеллюлоза натрия

Rt: время удержания

КТ (RT): комнатная температура

Sem: 2-(триметилсилил)этоксиметил

TGFβ: трансформирующий фактор роста-β

THF: Тетрагидрофуран

THF: EtOH: тетрагидрофуран:этанол

УВЭЖХ (UPLC): ультравысокоэффективная жидкостная хроматография

УФ (UV): ультрафиолетовый

Фармакологическая активность

Ферментный анализ *in vitro*. Ингибирование TGF β R-1

Эксперименты по ингибированию человеческого TGF β R-1 проводили в белых 384-луночных микропланшетах с низким бортиком (Corning 3572) с набором для анализа киназы ADP-Glo (Promega V9101) и ферментной системой киназы TGF β R-1 (Promega V4092). Соединения для испытания и стандартный галунисертиб (Cayman 15312), 50 нг/луночка киназы TGF β R-1 и 50 мкМ АТФ добавляли в конечном объеме 10 мкл/луночка с использованием реакционного буфера, поставляемого в наборе, в качестве буфера для анализа. Реакционную смесь инкубировали при осторожном встряхивании в течение 120 мин. при КТ, после инкубации добавляли 10 мкл реагента ADP-Glo и инкубировали при осторожном встряхивании в течение 40 мин. при КТ. Добавляли 20 мкл реагента для обнаружения киназ и инкубировали планшет при осторожном встряхивании в течение 30 мин. при КТ. Люминесценцию (1000 мс) измеряли с использованием мультимодального считывающего устройства для планшетов Perkin Elmer EnSpire.

Результаты

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

Таблица 1

Пример	Название	IC ₅₀
1	2-(диметиламино)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетиламино)бензоат	A
2	2-(диметиламино)этил-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетиламино)никотинат	A
3	2-(диметиламино)этил-6-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетиламино)никотинат	B
4	2-морфолиноэтил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетиламино)бензоат	B
5	2-(диметиламино)этил-5-(2-(3-(6-	A

	метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> - пиразол-1-ил)ацетамидо)пиколинат	
6	2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил-3-фтор- 5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4- (хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1- ил)ацетамидо)бензоат	В
7	2-(диэтиламино)этил-3-фтор-5-(2-(3- (6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)- 1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат	В
8	1-метилпиперидин-4-ил-3-фтор-5-(2-(3- (6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)- 1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат	В
9	(1-метилпиперидин-4-ил)метил-3-фтор- 5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4- (хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1- ил)ацетамидо)бензоат	А
10	(<i>R</i>)-хинуклидин-3-ил-3-фтор-5-(2-(3-(6- метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> - пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат	А
11	(<i>S</i>)-хинуклидин-3-ил-3-фтор-5-(2-(3-(6- метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> - пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат	А
12	хинуклидин-4-ил 3-фтор-5-(2-(3-(6- метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> - пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат	А
13	2-(азетидин-1-ил)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6- метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> - пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат	В
14	2-(азиридин-1-ил)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6- метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -	А

	пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат	
15	2-(метиламино)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат	A
16	2-аминоэтил 3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат	A
17	2-(этиламино)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат	A
18	2-(изопропиламино)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат	A
19	2-(пиперазин-1-ил)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат	A
20	пиперидин-4-илметил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат	B
21	пиперидин-4-ил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат	A

Диапазоны

A: IC₅₀ =< 100 нМ

B: 100 нМ < IC₅₀ < 250 нМ

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

Эксперименты осуществляли в клеточной линии A549. 30000 клеток высевали в 200 мкл культуральной среды (Sigma D6046), дополненной L-глутамином (Sigma G7513), пенициллином/стрептомицином (Invitrogen 11058) и FBS (Sigma F9665) в 96-луночный микропланшет (Vecton Dickinson 353072). Через 16 часов среду меняли на

бессывороточную среду. Галунисертиб в качестве лиганда-ингибитора (Cayman CAY-15312) и рекомбинантный TGF- β 2 человека (R&D Systems 302-B2-002) в качестве активатора ALK-5 добавляли в соответствующие им лунки и инкубировали, следуя инструкциям к набору Alphascreen AlphaLISA® SureFire® Ultra™ p-SMAD3(Ser423/425) (Perkin Elmer ALSU-PSM3-A500).

Результаты

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

Таблица 2

Пример	Название	IC ₅₀
1	2-(диметиламино)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат	A
4	2-морфолиноэтил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат	A
5	2-(диметиламино)этил 5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамидо)пиколинат	B
6	2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат	A
7	2-(диэтиламино)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат	A
9	(1-метилпиперидин-4-ил)метил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат	A
15	2-(метиламино)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-	B

	ил)ацетамидо)бензоат	
19	2-(пиперазин-1-ил)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат	A
21	пиперидин-4-ил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат	B

Диапазоны:

A: IC₅₀ =< 1 мкМ

B: IC₅₀ > 1 мкМ

Как видно из результатов, описанных в таблице 2, соединения по настоящему изобретению являются мощными ингибиторами рецептора I трансформирующего фактора роста-β ((TGFβRI)/ALK5).

Определение стабильности некоторых соединений в плазме

В анализе использовали человеческую плазму здоровых доноров, экстрагированную в пробирки с цитратом. Вкратце, планшеты, содержащие 10 мкМ соединений в плазме (общий объем: 50 мкл) инкубировали при 37°C в различные моменты времени (0, 30, 120 и 360 мин.). Затем добавляли 100 мкл ацетонитрила для осаждения белков плазмы и центрифугировали планшет при 46000 g в течение 60 мин. при 5°C. Отбирали супернатант и анализировали посредством УВЭЖХ/МС/МС для количественного определения образца. Стационарная фаза: обращенная фаза: Acquity UPLC® BEH C18 1,7 мкм (2,1 мм x 50 мм) (Waters). Подвижная фаза: 0,1% муравьиная кислота в воде/0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле.

Градиент:

Время (мин.)	Вода	Ацетонитрил
0	95%	5%
0,1	95%	5%
1	0%	100%

2	0%	100%
2,2	95%	5%
2,5	95%	5%

Поток: 0,6 мл/мин. Используемым хроматографическим оборудованием был UPLC QSM Waters Acquity. Концентрации соединения были рассчитаны на основе площадей пиков МС.

Результаты

В таблице 3 показаны результаты описанных ниже анализов некоторых соединений. В ней показан остаточный процент для каждого из изученных соединений в плазме человека в разное время испытания.

Таблица 3

Пример	0 мин.	30 мин.	120 мин.	360 мин.
	(%)	(%)	(%)	(%)
1	100	0	0	0
5	100	10	0	0
7	100	16,0	3,3	0,1
9	100	16,6	3,1	0
18	100	33,9	11,1	0,1

19	100	1,9	0,3	0
21	100	74,3	34,2	6,3
Сравнительный пример 1	100	100	88	87
Сравнительный пример 2	100	83	69	67
Сравнительный пример 3	100	99	96	73

Все исследованные образцы по настоящему изобретению показали низкую стабильность в плазме человека, в отличие от соединений из сравнительного примера 1, сравнительного примера 2 и сравнительного примера 3, которые сохранялись до 60% от исходного количества через 6 часов.

Производные по настоящему изобретению полезны для лечения или предупреждения заболеваний, которые, как известно, поддаются улучшению посредством лечения ингибитором рецептора I трансформирующего фактора роста- β (TGF β RI)/ALK5. Такие заболевания представляют собой респираторные заболевания, такие как легочный фиброз, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, респираторный дистресс-синдром у взрослых, интерстициальный легочный фиброз, легочная артериальная гипертензия и рак легкого; фиброзные заболевания кожи, такие как склеродермия, нефрогенная фиброзирующая дерматопатия, смешанное заболевание соединительной ткани, склеромикседема, склеродермия и эозинофильный фасциит; фиброзные заболевания глаз, такие как синдром сухого глаза, возрастная макулярная дегенерация, рубцевание роговицы и конъюнктивы, посткатарактный фиброз, пролиферативная витреоретинопатия и пролиферативная диабетическая ретинопатия.

Соответственно, производные по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли, и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения и/или их соли, можно применять в способе лечения расстройств человеческого организма, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества сложноэфирных производных по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении также представлены фармацевтические композиции, которые

в качестве активного ингредиента содержат по меньшей мере сложнотерпеновые производные формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, таким как носитель или разбавитель, другие терапевтические средства. Активный ингредиент может содержать от 0,001% до 99% по весу, предпочтительно от 0,01% до 90% по весу композиции в зависимости от природы состава и от того, необходимо ли дальнейшее разбавление перед применением.

Предпочтительно, соединения формулы (I), их фармацевтически приемлемые соли и композиции получают в форме, подходящей для ингаляционного, назального, перорального, местного или глазного введения. В более предпочтительном способе соединения формулы (I), их фармацевтически приемлемые соли и композиции получают в форме, подходящей для ингаляционного введения.

Фармацевтически вспомогательные вещества, которые смешивают с активным соединением или солями такого соединения, с образованием композиций по настоящему изобретению, хорошо известны *per se*, и фактически используемые вспомогательные вещества зависят, помимо прочего, от предполагаемого способа введения композиций.

Соединения формулы (I), их фармацевтически приемлемые соли и композиции по настоящему изобретению предпочтительно адаптированы для введения *per os*. В данном случае композиции для перорального введения могут иметь форму аэрозолей для ингаляций, растворов для ингаляций, сухих порошков для ингаляций, таблеток, таблеток замедленного действия, подъязычных таблеток, капсул или жидких препаратов, таких как смеси, настойки, сиропы или суспензии, все из которых содержат соединение по настоящему изобретению; такие препараты могут быть получены посредством способов, хорошо известных в уровне техники.

Введение соединения формулы (I) млекопитающему в ходе лечения респираторных заболеваний, таких как легочный фиброз, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, респираторный дистресс-синдром взрослых, интерстициальный легочный фиброз, легочная артериальная гипертензия и рак легкого; фиброзных заболеваний кожи, таких как склеродермия, нефрогенная фиброзирующая дерматопатия, смешанное заболевание соединительной ткани, склеромикседема, склеродермия и эозинофильный

фасциит; фиброзных заболеваний глаз, таких как синдром сухого глаза, возрастная макулярная дегенерация, рубцевание роговицы и конъюнктивы, посткатарактный фиброз, пролиферативная витреоретинопатия и пролиферативная диабетическая ретинопатия, которое является конкретным аспектом настоящего изобретения, можно осуществлять любым доступным способом. Предпочтительно, введение является пероральным. Предпочтительно, пероральное введение представляет собой ингаляционное введение.

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

Жидкая композиция, адаптированная для перорального применения, может быть в форме растворов или суспензий. Растворы могут представлять собой водные растворы растворимой соли или другого производного активного соединения в сочетании, например, с сахарозой с образованием сиропа. Суспензии могут содержать нерастворимое активное соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с водой вместе с суспендирующим средством или ароматизирующим средством.

Эффективные дозы обычно находятся в диапазоне 2-2000 мг активного ингредиента в сутки. Суточная доза может быть введена в ходе одной или более процедур, предпочтительно от 1 до 4 процедур в сутки.

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

ПРИМЕРЫ

Общие положения. Реагенты, растворители и исходные продукты были получены из коммерческих источников. Термин «концентрация» относится к вакуумному выпариванию с использованием ротационного испарителя Buchi. Если указано,

продукты реакции очищали посредством «флэш» хроматографии на силикагеле (40-63 мкм) с указанной системой растворителей или с использованием системы Vertex CombiFlash. Спектроскопические данные измеряли на спектрометре Varian Mercury 300. Температуры плавления измеряли на приборе Buchi 535. ВЭЖХ-МС проводили на приборе Gilson, оснащённом поршневым насосом Gilson 321, вакуумным дегазатором Gilson 864, модулем ввода Gilson 189, делителем Gilson 1/1000, насосом Gilson 307, детектором Gilson 170 и детектором aQa Thermoquest Finnigan. УВЭЖХ-МС выполняли на приборе Acquity H-Class (Waters), оснащённом инструментом управления образцов Acquity, инструментом управления четвертичных растворителей Acquity, детектором Acquity PDA, детектором Acquity QDA и вакуумным насосом Vaccubrand.

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

Раствор 4-метилхинолина (5,0 г, 34,91 ммоль) в THF (50 мл) охлаждали при -30°C посредством внешней ванны с CO_2 /ацетоном, LiHMDS (105 мл, 104,73 ммоль) добавляли по капле в течение 1 ч. и реакционную смесь перемешивали при низкой температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали при -30°C в течение дополнительного времени, по капле добавляли этил-6-метилпиридин-2-карбоксилат (6,3 г, 41,90 ммоль) в течение 5 мин. и смесь перемешивали в течение 18 ч., а затем оставляли до достижения комнатной температуры. Полученную суспензию фильтровали, промывая THF (40 мл) с получением твердого вещества желтого цвета (7,04 г, 76%).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 8,84$ (д, $J = 4,4$ Гц, 1H), 8,138 - 8,045 (м, 2H), 7,85 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,74 - 7,66 (м, 2H), 7,56 - 7,51 (м, 1H), 7,41 (д, $J = 4,4$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J = 7,6, 0,5$ Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 2,67 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 10,077 m/z 262,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

Раствор 1-(6-метилпиридин-2-ил)-2-(хинолин-4-ил)этан-1-она (7,04 г, 26,58 ммоль) в DMF (35 мл) охлаждали посредством внешней ванны со льдом/ H_2O при 9°C , добавляли DMF-DMA (10,6 мл, 79,75 ммоль) в течение 8 мин. По капле добавляли AcOH (5,5 мл, 95,68 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч., оставляя до достижения комнатной температуры. Реакционную смесь охлаждали при 7°C с использованием внешней ванны со льдом/ H_2O , по капле добавляли $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (6,45 мл,

50,06 ммоль, 64-65%) и перемешивали при низкой температуре в течение 3 ч. По капле добавляли H₂O (70 мл) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную суспензию фильтровали и промывали H₂O (60 мл) с получением твердого вещества бежевого цвета (3,45 г, 45%).

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

ВЭЖХ-МС: Rt 9,100 m/z 286,9 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 3: трет-бутил-2-гидроксиэтилизопропилкарбамат

К раствору 2-(изопропиламино)этанола (1,4 г, 9,69 ммоль) в дихлорметане (10 мл), охлажденном до 5°C посредством внешней ванны со льдом/водой, добавляли раствор трет-бутилдикарбоната (2,5 г, 11,63 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь оставляли до достижения комнатной температуры и перемешивали в течение 22 ч., разводили дихлорметаном (10 мл), промывали хлоридом аммония (2 x 15 мл, насыщенный водный раствор) и лимонной кислотой (15 мл, 1 М водный раствор). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением желтого масла (2,1 г). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ = 4,17 (с, 1H), 3,69 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,30 - 3,25 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,11 (дд, J = 6,8, 1,2 Гц, 6H).

Следующие промежуточные соединения, с 4 по 10, получали в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения 3.

Промежуточное соединение 4: трет-бутил-2-гидроксиэтилкарбамат

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ = 3,71 (т, J= 5,0 Гц, 2H), 3,30 (т, J= 5,0 Гц, 2H), 1,46 (с, 9H).

Промежуточное соединение 5: трет-бутил-2-гидроксиэтилметилкарбамат

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,76 (т, J= 5,3 Гц, 2H), 3,41 (т, J= 5,3 Гц, 2H), 2,93 (с, 3H), 1,48 (с, 9H).

Промежуточное соединение 6: трет-бутил-этил-2-гидроксиэтилкарбамат

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ = 3,72 (т, J= 5,2 Гц, 2H), 3,35 (т, J= 5,2 Гц, 2H), 3,26 (к, J=

7,0 Гц, 2H), 2,58 (с, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,10 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 7: трет-бутил-4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилат

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) $\delta = 3,62$ (т, $J = 5,4$ Гц, 2H), 3,43 (т, $J = 5,1$ Гц, 4H), 2,55 (т, $J = 5,4$ Гц, 2H), 2,45 (т, $J = 5,1$ Гц, 4H), 1,44 (с, 9H).

Промежуточное соединение 8: трет-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) $\delta = 4,12$ (д, $J = 13,4$ Гц, 2H), 3,56-3,42 (м, 2H), 2,70 (т, $J = 12,9$ Гц, 2H), 1,71 (д, $J = 13,9$ Гц, 2H), 1,60-1,45 (м, 1H), 1,19-1,08 (м, 1H).

Промежуточное соединение 9: трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) $\delta = 4,00$ -3,70 (м, 3H), 3,02 (ддд, $J = 13,4, 9,8, 3,3$ Гц, 2H), 1,63 (sa, 2H), 1,95 - 1,77 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

Промежуточное соединение 10: трет-бутил-6-бромпиридин-3-карбоксилат

К суспензии 6-бромпиридин-3-карбоновой кислоты (1 г, 4,95 ммоль) и (4-диметиламино)пиридина (50 мг, 0,08 ммоль) в THF (15) по капле добавляли раствор ди-*трет*-бутилдикарбоната (2,7 г, 12,38 ммоль) в THF (2 мл) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь оставляли до достижения комнатной температуры и перемешивали в течение 17 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в МТВЕ (10 мл) и промывали H_2O (x10 мл), лимонной кислотой (10 мл, 0,5 М водный раствор), H_2O (10 мл) и NaHCO_3 (10 мл, насыщенный водный раствор). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали до сухости с получением желтого твердого вещества (0,890 г, 70%). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ВЭЖХ-МС: Rt 3,791 m/z 258,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 11: трет-бутил-5-аминопиколинат

Йодид меди (0,510 г, 2,68 ммоль), транс-4-гидрокси-L-пролин (0,703 г, 5,36 ммоль) и трет-бутил 5-бромпиколинат (3,46 г, 13,40 ммоль) перемешивали с диметилсульфоксидом (20 мл) в закупоренной пробирке. Добавляли концентрированный

гидроксид аммония (15 мл), пробирку закрывали и однородный голубой раствор нагревали при 80°C в течение 17 часов. Реакционную смесь оставляли до достижения комнатной температуры и фильтровали. Полученное твердое вещество растворяли в дихлорметане (30 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл). Водные слои экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл), объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением твердого вещества белого цвета (2,16 г, 83%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 8,13 (уш. с, 1H), 7,86 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 1,61 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС: Rt 8,607 m/z 195,2 [M+H]⁺.

Следующее промежуточное соединение 12 получали в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения 11.

Промежуточное соединение 12: трет-бутил-6-аминопиридин-3-карбоксилат

ВЭЖХ-МС: Rt 3,262 m/z 195,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 13: трет-бутил-5-(2-бромацетиамидо)пиколинат

Трет-бутил-5-аминопиколинат (1,07 г, 5,51 ммоль) суспендировали в дихлорметане (15 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли триэтиламин (0,84 мл, 6,06 ммоль), в затем по капле добавляли раствор бромацетилбромида (0,67 мл, 7,71 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 40 мин., а затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. Полученную суспензию фильтровали, промывая дихлорметаном (5 мл). Твердое вещество очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (2→3% MeOH/CH₂Cl₂) с получением оранжевого твердого вещества (1,11 г, 64%).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 10,97 (с, 1H), 8,79 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 1,54 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС: Rt 9,514 m/z 313,0-315,0 [M-H]⁻.

Промежуточное соединение 14: 3-(2-бромацетиамидо)-5-фторбензойная кислота

К раствору 3-амино-5-фторбензойной кислоты (6,0 г, 38,67 ммоль) в THF (60 мл), охлаждали во внешней ванне с H₂O/льдом, добавляли 2-бромацетилбромид (3,7 мл, 42,54

ммоль) и реакционную смесь перемешивали при низкой температуре в течение 10 мин., оставляли до достижения комнатной температуры и перемешивали в течение 22 ч. Полученную суспензию фильтровали, промывали EtOAc (30 мл) и исходную жидкость концентрировали до сухости и твердое вещество суспендировали со смесью Et₂O:гексаны 1:1 (25 мл) с обеспечением белого твердого вещества (7,4 г, 70%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,79 (с, 1H), 7,95 (т, *J*= 1,4 Гц, 1H), 7,79 (дт, *J*= 10,9, 2,2 Гц, 1H), 7,38 (ддд, *J*= 8,9, 2,2, 1,4 Гц, 1H), 4,06 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 1,89 m/z 276,2 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения, с 15 по 16, получали в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения 14.

Промежуточное соединение 15: трет-бутил-6-(2-бромацетиамидо)пиридин-3-карбоксилат

¹H ЯМР (60 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,80 (дд, *J* = 2,1, 1,1 Гц, 1H), 8,19 (т, *J*= 1,8 Гц, 2H), 4,17 (с, 2H), 1,55 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,658 m/z 317,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 16: 5-(бромацетиамидо)пиридин-3-карбоновая кислота

¹H ЯМР (60 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,98 (с, 1H), 9,17-8,49 (м, 2H), 8,57 – 7,81 (м, 1H), 4,08 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 1,205 m/z 257,1-259,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 17: 3-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетиамидо)-5-фторбензойная кислота

К суспензии 4-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)хинолина (3,5 г, 12,26 ммоль) в THF (100 мл), охлажденной при -11°C посредством внешней ванны с EtOH/льдом, добавляли NaN (1,5 г, 36,78 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) одной порцией и реакционную смесь перемешивали при низкой температуре в течение 30 мин. Раствор 3-(2-бромацетиамидо)-5-фторбензойной кислоты (4,4 г, 15,94 ммоль) в THF (100 мл) добавляли по капле в течение 45 мин. и смесь перемешивали в течение 3 ч., оставляя для достижения комнатной температуры в течение ночи. Добавляли кремнезем и

растворитель концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (8→15% MeOH/CH₂Cl₂ + 1% AcOH) с получением бежевого твердого вещества (4,71 г, 80%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ = 10,90 (с, 1H), 8,88 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,10 - 7,96 (м, 2H), 7,85 - 7,69 (м, 3H), 7,64 - 7,31 (м, 5H), 6,98 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 1,82 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 3,018 m/z 482,1 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения, с 18 по 19, получали в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения 17.

Промежуточное соединение 18: трет-бутил-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетида)пиколилат

Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (2,5→4% MeOH/CH₂Cl₂) с получением желтого твердого вещества (0,950 г, 69%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 10,83 (с, 1H), 8,92 (дд, *J* = 4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,54 (м, 1H), 8,30-8,26 (м, 1H), 8,18 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,95 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,80-7,69 (м, 3H), 7,49-7,31 (м, 3H), 7,00 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,90 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,62 (с, 9H).

ВЭЖХ-МС: Rt 10,376 m/z 521,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 19: трет-бутил-6-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетида)пиридин-3-карбоксилат

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,20 (с, 1H), 8,68 (м, 1H), 8,26-7,64 (м, 4H), 7,72- 7,02 (м, 7H), 6,81 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 1,67 (с, 3H), 1,39 (с, 9H). ВЭЖХ-МС: Rt 4,011 m/z 521,3 - 522,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 20: 5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетида)пиколиновая кислота

К раствору трет-бутил-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетида)пиколината (0,170 мг, 0,518 ммоль) в растворе соляной кислоты (8 мл, 4 М раствор в диоксане) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. и оставляли для

достижения комнатной температуры. Добавляли EtOAc (2x15 мл) и растворители удаляли *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии C18 с системой Combiflash (5→100% H₂O/MeCN) с получением бежевого твердого вещества (0,063 г, 26%).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ = 11,06 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,85 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 8,26 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,05 (т, *J* = 9,3 Гц, 2H), 7,72-7,37 (м, 6H), 6,98 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 1,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 12,726 m/z 465,0 [M+H]⁺.

Следующее промежуточное соединение 21 получали в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения 20.

Промежуточное соединение 21: 6-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетидамидо)пиридин-3-карбоновая кислота

ВЭЖХ-МС: Rt 3,158 m/z 465,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 22: трет-бутил-2-(3-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетидамидо)-5-фторбензоилокси)этилэтилкарбамат

К суспензии 3-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетидамидо)-5-фторбензойной кислоты (0,20 г, 0,415 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,21 мл, 1,24 ммоль) и 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат (0,26 г, 0,622 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли раствор трет-бутилэтил-2-гидроксиэтилкарбамата (0,15 г, 0,830 ммоль) в DMF (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили EtOAc (15 мл) и промывали солевым раствором (3x10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением коричневого масла (0,3 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ВЭЖХ-МС: Rt 4,021 m/z 653,3 [M+H]⁺.

Следующие промежуточные соединения, с 23 по 28, получали в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения 22.

Промежуточное соединение 23: трет-бутил-2-(3-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамидо)-5-фторбензоилокси)этилизопропилкарбамат

ВЭЖХ-МС: Rt 4,112 m/z 667,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 24: трет-бутил-2-(3-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамидо)-5-фторбензоилокси)этилкарбамат

ВЭЖХ-МС: Rt 3,878 m/z 625,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 25: трет-бутил-2-(3-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамидо)-5-фторбензоилокси)этилметилкарбамат

ВЭЖХ-МС: Rt 3,954 m/z 639,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 26: трет-бутил-4-(2-(3-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамидо)-5-фторбензоилокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат

ВЭЖХ-МС: Rt 3,981 m/z 694,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 27: трет-бутил-4-((3-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамидо)-5-фторбензоилокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат

ВЭЖХ-МС: Rt 4,091 m/z 679,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 28: трет-бутил-4-(3-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамидо)-5-фторбензоилокси)пиперидин-1-карбоксилат

ВЭЖХ-МС: Rt 4,060 m/z 665,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 29: метил-3-(2-бромацетамидо)-5-хлорбензоат

ВЭЖХ-МС: Rt 9,991 m/z 306,0 [M-H]⁻.

Данное промежуточное соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения

17. Примеры

Пример 1: 2-(диметиламино)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетида)бензоат

К суспензии 3-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетида)-5-фторбензойной кислоты (2,0 г, 4,150 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли тионилхлорид (1,5 мл, 20,75 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь оставляли для достижения комнатной температуры и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в дихлорметане (50 мл) и 2-(диметиламино)этаноле (0,59 мл, 6,22 ммоль), добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (3 мл, 17,48 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл), фазы разделяли и органическую фазу промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл). К органическому слою добавляли водный раствор лимонной кислоты до достижения pH 1,7, слои разделяли, конечный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха. К остатку добавляли ацетонитрил (25 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин., нагревали до 55°C в течение 15 мин. и оставляли для достижения комнатной температуры в течение ночи. Полученную суспензию фильтровали, промывая ацетонитрилом (15 мл), с получением бежевого твердого вещества (1,24 г, 54%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 10,95 (с, 1H), 8,84 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 8,32-7,10 (м, 11H), 6,96 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,36 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,60 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,19 (с, 6H), 1,82 (с, 3H).

УВЭЖХ-МС: Rt 3,562 m/z 553,4 - 554,4 [M+H]⁺.

Соединения следующих примеров, со 2 по 3, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 1.

Пример 2: 2-(диметиламино)этил-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетида)никотинат

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,99 (с, 1H), 9,01 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 8,84 (дд, *J* = 10,2,

3,2 Гц, 2H), 8,65 (т, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,04 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,81 - 7,27 (м, 7H), 6,98 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,40 (т, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,63 (т, $J = \text{Гц}$, 2H), 2,21 (с, 6H), 1,84 (с, 3H).

УВЭЖХ-МС: Rt 2,853 m/z 536,4 - 537,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 3: 2-(диметиламино)этил-6-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамино)никотинат

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,43 (с, 1H), 9,07-8,66 (м, 2H), 8,46-7,88 (м, 4H), 7,81 - 7,23 (м, 6H), 6,98 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,37 (т, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,62 (т, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,22 (с, 6H), 1,84 (с, 3H).

УВЭЖХ-МС: Rt 2,911 m/z 536,4 - 537,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 4: 2-морфолиноэтил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамино)бензоат

К суспензии 3-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамино)-5-фторбензойной кислоты (0,200 г, 0,397 ммоль) в дихлорметане (8 мл) добавляли тионилхлорид (0,290 мл, 3,97 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч., доводили до комнатной температуры и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в дихлорметане (8 мл) и добавляли 2-морфолиноэтанол (0,145 мл, 1,19 ммоль), перемешивая смесь при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли *in vacuo*, остаток растворяли в EtOAc (20 мл) и промывали бикарбонатом натрия (2×20 мл, насыщенный водный раствор). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Продукт реакции суспендировали в MeCN (10 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. и полученную суспензию фильтровали, промывая MeCN (2×5 мл), с получением белого твердого вещества (0,130 г, 55%).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) $\delta = 10,93$ (с, 1H), 8,83 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,02 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,85 (д, $J = 11,1$ Гц, 1H), 7,74 - 7,25 (м, 7H), 6,96 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,39 (т, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,53 (т, $J = 4,6$ Гц, 4H), 2,67 (т, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,44 (м, 4H), 1,81 (с, 3H).

УВЭЖХ-МС: Rt 3,449 m/z 595,4 - 596,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединения следующих примеров, с 5 по 8, синтезировали с использованием процедуры, описанной для примера 4.

Пример 5: 2-(диметиламино)этил-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетида)пиколинат

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 11,07 (с, 1H), 8,93-8,81 (м, 2H), 8,30 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,06 (дд, *J* = 13,5, 8,4 Гц, 2H), 7,76-7,34 (м, 6H), 6,98 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,37 (т, *J* = 6,1 Гц, 2H), 2,61 (т, *J* = 6,1 Гц, 2H), 2,21 (с, 6H), 1,84 (с, 3H).

УВЭЖХ-МС: Rt 2,682 m/z 536,5 [M+H]⁺.

Пример 6: 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетида)бензоат

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 10,94 (с, 1H), 8,83 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 8,29 - 7,23 (м, 11H), 6,96 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,36 (уш. с, 2H), 2,66 (уш. с, 2H), 2,48 (уш. с, 4H), 2,27 (уш. с, 4H), 2,09 (с, 3H), 1,82 (с, 3H). УВЭЖХ-МС: Rt 3,083 m/z 608,3 - 609,3 [M+H]⁺.

Пример 7: 2-(диэтиламино)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетида)бензоат

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 10,94 (с, 1H), 8,84 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 8,25 - 7,23 (м, 11H), 6,96 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,34 (т, *J* = 5,8 Гц, 2H), 2,82 (т, *J* = 5,8 Гц, 2H), 2,59 (к, *J* = 7,1 Гц, 4H), 1,82 (с, 3H), 0,97 (т, *J* = 7,1 Гц, 6H).

УВЭЖХ-МС: Rt 3,393 m/z 581,4 - 582,4 [M+H]⁺.

Пример 8: 1-метилпиперидин-4-ил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетида)бензоат

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 10,93 (с, 1H), 8,84 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 8,29 - 7,76 (м, 5H), 7,79 - 7,24 (м, 7H), 6,96 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,97 (уш. с, 1H), 2,70 (уш. с, 2H), 2,28 (уш. с, 2H), 1,94 (уш. с, 2H), 1,82 (м, 5H).

УВЭЖХ-МС: Rt 3,248 m/z 579,4 - 580,4 [M+H]⁺.

Пример 9: (1-метилпиперидин-4-ил)метил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-

(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетида)бензоат

К раствору 3-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетида)-5-фторбензойной кислоты (0,20 г, 0,415 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,21 мл, 1,24 ммоль), гидроксibenзотриазол (0,125 г, 0,623 ммоль) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (0,120 г, 0,623 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Добавляли раствор (1-метилпиперидин-4-ил)метанола (0,11 г, 0,830 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл), продолжая перемешивать смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разводили EtOAc (20 мл) и промывали солевым раствором (3x15 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии C18 с системой Combiflash (5→80% H₂O/MeCN + 0,1% муравьиной кислоты) с получением грязно-белого твердого вещества (0,015 г, 6%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 11,02 (с, 1H), 8,86 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 8,24-7,84 (м, 5H), 7,78-7,28 (м, 6H), 6,98 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,18 (д, *J* = 5,8 Гц, 2H), 2,88 (д, *J* = 11,2 Гц, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,04 (t, *J* = 11,2 Гц, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,73 (d, *J* = 11,9 Гц, 3H), 1,39 (t, *J* = 11,9 Гц, 2H).

УВЭЖХ-МС: Rt 3,141 m/z 593,4 - 594,4 [M+H]⁺.

Пример 10: (R)-хинуклидин-3-ил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетида)бензоат

К суспензии 3-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетида)-5-фторбензойной кислоты (0,20 г, 0,415 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,21 мл, 1,24 ммоль) и 1-[бис(диметиламино)метиле]н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксид гексафторфосфат (0,23 г, 0,623 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси непрерывно добавляли (R)-хинуклидин-3-ол (0,105 г, 0,830 ммоль) при перемешивании при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разводили EtOAc (30 мл) и промывали солевым раствором (2 x 20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством

хроматографии C18 с системой Combiflash (5→80% H₂O/MeCN + 0,1% муравьиной кислоты) с получением грязно-белого твердого вещества (0,057 г, 23%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 10,95 (с, 1H), 8,83 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 8,16 (д, *J* = 11,7 Гц, 2H), 8,02 (тт, *J* = 3,7, 1,0 Гц, 2H), 7,91 (дт, *J* = 10,9, 2,3 Гц, 1H), 7,77-7,61 (м, 2H), 7,56 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,52 - 7,43 (м, 2H), 7,43 - 7,33 (м, 2H), 6,96 (дт, *J* = 7,5, 0,8 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,99 (ддд, *J* = 8,2, 4,9, 2,1 Гц, 1H), 3,34-3,21 (м, 2H), 2,98-2,66 (м, 4H), 2,10 (м, 1H), 2,00- 1,86 (м, 1H), 1,82 (с, 3H), 1,76-1,52 (м, 2H), 1,53- 1,39 (м, 1H). УВЭЖХ-МС: Rt 3,144 m/z 591,4 - 592,4 [M+H]⁺.

Соединения следующих примеров, с 11 по 14, синтезировали с использованием процедуры, описанной для примера 10.

Пример 11: (S)-хинуклидин-3-ил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,92 (с, 1H), 8,84 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 8,20-7,81 (м, 4H), 7,76-7,28 (м, 8H), 6,96 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 5,13-4,78 (м, 1H), 3,38 -3,18 (м, 2H), 2,28-2,66 (м, 4H), 2,06 (с, 1H), 1,88- 1,80 (м, 1H), 1,82 (с, 3H), 1,73- 1,29 (м, 3H).

УВЭЖХ-МС: Rt 3,045 m/z 591,4 - 592,4 [M+H]⁺.

Пример 12: хинуклидин-4-ил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,81 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 8,86 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 8,17 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,04 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,90 - 7,63 (м, 4H), 7,64 - 7,30 (м, 6H), 6,99 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 1,84 (с, 3H), 1,44 - 1,12 (м, 12H). УВЭЖХ-МС: Rt 6,744 m/z 591,5 - 592,5 [M+H]⁺.

Пример 13: 2-(азетидин-1-ил)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамидо)бензоат

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,97 (с, 1H), 8,86 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,10-8,00 (м, 2H), 7,90 (дт, *J* = 10,9, 2,3 Гц, 1H), 7,81-7,29 (м, 7H), 6,98 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,24 (т, *J* = 5,4 Гц, 2H), 3,18 (т, *J* = 6,9 Гц, 4H), 2,69 (т, *J* = 5,4 Гц, 2H), 1,96 (п, *J* = 6,9 Гц, 2H), 1,84 (с, 3H).

УВЭЖХ-МС: Rt 3,887 m/z 565,5 - 566,5 [M+H]⁺.

Пример 14: 2-(азиридин-1-ил)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-

(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетидабензоат

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,98 (с, 1H), 8,97-8,59 (м, 1H), 8,24-7,80 (м, 4H), 7,82 - 7,28 (м, 8H), 6,99 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,41 (т, *J* = 5,3 Гц, 2H), 1,84 (с, 3H), 1,72-1,44 (м, 2H), 1,41 - 1,02 (м, 2H).

УВЭЖХ-МС: Rt 3,439 m/z 551,4 - 552,4 [M+H]⁺.

Пример 15: 2-(метиламино)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетидабензоат

К раствору трет-бутил-2-(3-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетида)-5-фторбензоилокси)этилметилкарбамата (0,30 г, 0,469 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли HCl (0,58 мл, 2,34 ммоль, 4 М раствор в диоксане) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в смеси EtOAc (15 мл) и NaHCO₃ (10 мл, насыщенный водный раствор). Фазы разделяли и органический слой промывали бикарбонатом натрия (10 мл, насыщенный водный раствор), хлоридом аммония (10 мл, насыщенный водный раствор), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Продукт реакции очищали посредством хроматографии C18 с системой Combiflash (5→80% MeCN:H₂O + 0,1% муравьиной кислоты) с получением белого твердого вещества (0,043 г, 17%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 11,10 (с, 1H), 8,86 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,12 - 7,97 (м, 2H), 7,92 (дт, *J* = 11,0, 2,3 Гц, 1H), 7,80 - 7,29 (м, 6H), 6,98 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,39 (т, *J* = 5,3 Гц, 2H), 2,99 (т, *J* = 5,3 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,84 (с, 3H). УВЭЖХ-МС: Rt 3,010 m/z 539,4 - 540,4 [M+H]⁺.

Соединения следующих примеров, с 16 по 21, синтезировали с использованием процедуры, описанной для примера 15, из соответствующего сложноэфирного производного.

Пример 16: 2-аминоэтил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетидабензоат

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 11,19 (с, 1H), 8,83 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,14 (уш. с, 2H), 8,02 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,91 (д, *J* = 10,8 Гц, 1H), 7,78-7,24 (м, 8H), 6,96 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,34 (уш. с, 2H), 3,07 (уш. с, 2H), 1,82 (с, 3H). УВЭЖХ-МС: Rt 2,880 m/z 525,3 - 526,3 [M+H]⁺.

Пример 17: 2-(этиламино)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетида)бензоат

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,11 (с, 1H), 8,85 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 8,30 (уш. с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,11 (уш. с, 1H), 8,04 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,91 -7,89 (м, 1H), 7,80-7,29 (м, 7H), 6,98 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,38 (т, *J* = 5,5 Гц, 2H), 3,01 (уш. с, 2H), 2,84-2,64 (м, 2H), 1,84 (с, 3H), 1,08 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H).

УВЭЖХ-МС: Rt 3,016 m/z 553,3 - 554,3 [M+H]⁺.

Пример 18: 2-(изопропиламино)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетида)бензоат

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 11,14 (с, 1H), 8,85 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,12 (уш. с, 1H), 8,04 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,91 (дт, *J* = 11,1, 2,3 Гц, 1H), 7,78 - 7,33 (м, 7H), 6,98 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,38 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,03 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,01 - 2,93 (м, 1H), 1,84 (с, 3H), 1,08 (д, *J* = 6,2 Гц, 6H).

УВЭЖХ-МС: Rt 3,113 m/z 567,4 - 568,4 [M+H]⁺.

Пример 19: 2-(пиперазин-1-ил)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетида)бензоат

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 11,13 (с, 1H), 8,85 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,12-7,30 (м, 10H), 6,98 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,40 (т, *J* = 5,5 Гц, 2H), 2,84 (уш. с, 4H), 2,79 - 2,63 (м, 2H), 1,84 (с, 3H).

УВЭЖХ-МС: Rt 3,070 m/z 594,4 - 595,4 [M+H]⁺.

Пример 20: пиперидин-4-илметил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетида)бензоат

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 10,38 (с, 1H), 7,90 (уш. с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,17-6,90 (м, 3H), 6,87-6,32 (м, 7H), 6,02 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,24 (д, *J* = 3,8 Гц, 2H), 2,28 (д, *J* = 12,2 Гц, 2H), 1,85 (т, *J* = 12,6 Гц, 2H), 1,06 (м, 1H), 0,86 (уш. с, 5H), 0,55 (к, *J* = 12,4 Гц, 2H).

УВЭЖХ-МС: Rt 3,068 m/z 579,4 - 580,4 [M+H]⁺.

Пример 21: пиперидин-4-ил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетида)бензоат

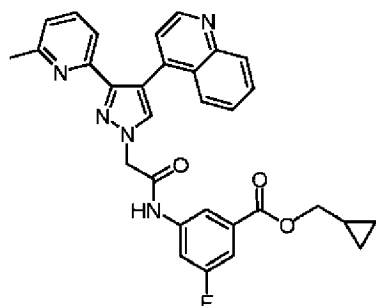
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ = 11,11 (с, 1H), 8,85 (дд, J = 4,6, 1,8 Гц, 1H), 8,49- 7,80 (м, 5H), 7,80-7,26 (м, 7H), 6,98 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 5,14 (уш. с, 1H),

3,17 (уш. с, 2H), 2,95 (с, 2H), 2,11 - 1,93 (м, 2H), 1,84 (м, J = 1,8 Гц, 5H).

УВЭЖХ-МС: Rt 3,012 m/z 565,4 - 566,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сравнительный пример 1: циклопропилметил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетида)бензоат

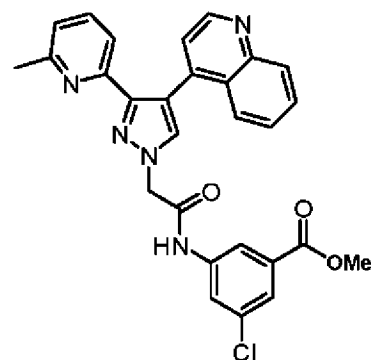
Данное соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 1.



^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,96 (с, 1H), 8,86 (м, 1H), 8,25-7,80 (м, 4H), 7,79- 7,28 (м, 7H), 6,98 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,15 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 1,84 (уш. с, 3H), 1,24 (уш. с, 1H), 0,58 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 0,37 (уш. с, 2H).

УВЭЖХ-МС: Rt 4,16 m/z 536,5 - 537,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Сравнительный пример 2: метил-3-хлор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетида)бензоат



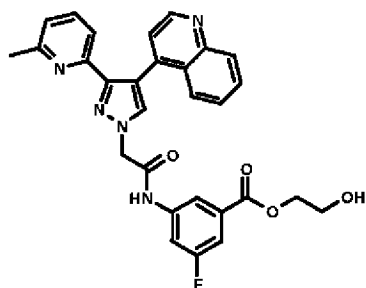
К суспензии 4-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)хинолина (0,3 г, 1,06 ммоль) в DMF (8 мл), охлажденной посредством внешней ванны с EtOH/льдом, одной порцией добавляли NaH (50 мг, 1,27 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) и реакционную смесь перемешивали при низкой температуре в течение 20 мин. По капле добавляли

раствор метил-3-(2-бромацетиамидо)-5-хлорбензоата (0,36 г, 1,17 ммоль) в DMF (2 мл) и смесь перемешивали в течение 16 ч., оставляя до достижения комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный остаток растворяли в NH₄Cl (15 мл, водный насыщенный раствор), экстрагировали дихлорметаном (2x10 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→3% MeOH/CH₂Cl₂) и посредством хроматографии C18 с системой Combiflash (5→90% H₂O/MeOH) и полученное твердое вещество суспендировали с диэтиловым эфиром (2x3 мл) с получением бежевого твердого вещества (0,257 г, 47%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 10,93 (с, 1H), 8,86 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 8,44 - 7,84 (м, 4H), 7,81 - 7,23 (м, 7H), 6,98 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 1,83 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 19,792 m/z 512,1 [M+H]⁺.

Сравнительный пример 3: 2-гидроксиэтил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетиамидо)бензоат



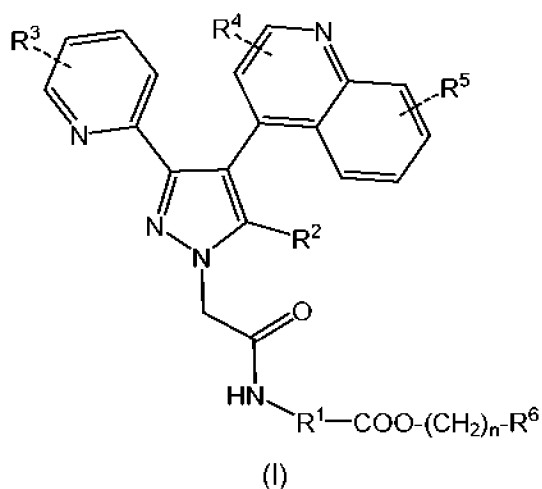
Данное соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 1, но с использованием Et₃N вместо DIPEA.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 10,99 (с, 1H), 8,85 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 8,25 - 7,83 (м, 4H), 7,78-7,34 (м, 7H), 6,98 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,98 (уш. с, 1H), 4,31 (т, *J* = 4,9 Гц, 2H), 3,71 (уш. с, 2H), 1,84 (с, 3H).

УВЭЖХ-МС: Rt 3,135 m/z 526,4 - 527,4 [M+H]⁺.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



где

- R^1 представляет собой группу, выбранную из следующих:

a) фенильное кольцо, незамещенное или замещенное 1 или 2 группами, выбранными из атома галогена, линейного или разветвленного C_1 - C_3 галогеналкила, линейного или разветвленного C_1 - C_3 алкила, линейного или разветвленного C_1 - C_3 алкокси, цианогруппы и гидроксигруппы,

b) 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, незамещенное или замещенное 1 или 2 группами, выбранными из атома галогена, линейного или разветвленного C_1 - C_3 галогеналкила, линейного или разветвленного C_1 - C_3 алкила, линейного или разветвленного C_1 - C_3 алкокси, цианогруппы и гидроксигруппы,

- R^2 представляет собой группу, выбранную из следующих:

a) атом водорода,

b) линейный или разветвленный C_1 - C_3 алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 атомами галогена,

- R^3 представляет собой группу, выбранную из следующих:

a) атом водорода,

b) линейный или разветвленный C_1 - C_3 алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 атомами галогена,

с) атом галогена,

- R^4 и R^5 независимо представляют собой группу, выбранную из следующих:

а) атом водорода,

б) линейный или разветвленный C_1 - C_3 алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 атомами галогена,

с) атом галогена,

- n представляет собой целое число от 0 до 3,

- R^6 представляет собой группу, выбранную из группы, включающей

а) $-N(R^7)(R^8)$, где R^7 и R^8 независимо представляют собой линейную или разветвленную C_1 - C_6 алкильную группу или атом водорода, и

б) насыщенный 4-10-членный моноциклический или бициклический содержащий азот гетероцикл, необязательно содержащий другой гетероатом, выбранный из группы, включающей кислород и азот, при этом указанный гетероцикл необязательно замещен группой, выбранной из C_1 - C_3 алкильной группы,

и его фармацевтически приемлемые соли.

2- Соединение по п. 1, в котором R^2 , R^4 и R^5 представляют собой атом водорода.

3- Соединение по любому из пп. 1-2, в котором R^3 представляет собой метильную группу.

4- Соединение по любому из пп. 1-3, в котором R^1 представляет собой фенильное кольцо, замещенное 1 или 2 атомами галогена.

5- Соединение по любому из пп. 1-4, в котором n представляет собой целое число от 1 до 2, и R^6 представляет собой группу $-N(R^7)(R^8)$.

6- Соединение по п. 5, в котором R^7 и R^8 независимо представляют собой группу, выбранную из линейной C_1 - C_3 алкильной группы и атома водорода.

7- Соединение по любому из пп. 1-4, в котором R^6 представляет собой насыщенную 6-членную гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 атома азота, необязательно замещенные метильной группой.

8- Соединение по п. 7, в котором R^6 представляет собой группу, выбранную из пиперазинильной и пиперидинильной группы.

9- Соединение по п. 1, в котором R^2 , R^4 и R^5 представляют собой атом водорода, R^3 представляет собой линейный C_1 - C_3 алкил, R^1 представляет собой фенильное кольцо,

замещенное 1 или 2 атомами галогена, n представляет собой целое число от 0 до 2, и R^6 представляет собой группу, выбранную из группы, включающей

- a) $-N(R^7)(R^8)$, где R^7 и R^8 выбраны из линейной C_1 - C_3 алкильной группы и атома водорода,
- b) насыщенную 6-членную гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 атома азота, необязательно замещенные метильной группой,
- c) 1-аза-бицикло[2.2.2]октанил.

10. Соединение по п. 1, которое представляет собой одно из следующих:

2-(диметиламино)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетиламино)бензоат,

2-(диметиламино)этил-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетиламино)никотинат,

2-(диметиламино)этил-6-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетиламино)никотинат,

2-морфолиноэтил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетиламино)бензоат,

2-(диметиламино)этил-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетиламино)пиколинат,

2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетиламино)бензоат,

2-(диэтиламино)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетиламино)бензоат,

1-метилпиперидин-4-ил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетиламино)бензоат,

(1-метилпиперидин-4-ил)метил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетиламино)бензоат,

(*R*)-хинуклидин-3-ил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетиламино)бензоат,

(*S*)-хинуклидин-3-ил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетиламино)бензоат,

хинуклидин-4-ил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетиламино)бензоат,

2-(азетидин-1-ил)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетиламино)бензоат,

2-(азетидин-1-ил)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-

пиразол-1-ил)ацетиамидо)бензоат,

2-(метиламино)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетиамидо)бензоат,

2-аминоэтил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетиамидо)бензоат,

2-(этиламино)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетиамидо)бензоат,

2-(изопропиламино)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетиамидо)бензоат,

2-(пиперазин-1-ил)этил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетиамидо)бензоат,

пиперидин-4-илметил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетиамидо)бензоат,

пиперидин-4-ил-3-фтор-5-(2-(3-(6-метилпиридин-2-ил)-4-(хинолин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетиамидо)бензоат,

или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Применение соединения по любому из пп. 1-10 в производстве лекарственного препарата для лечения заболевания или патологического состояния, которое может быть ослаблено посредством ингибирования рецептора I трансформирующего фактора роста- β (TGF β RI)/ALK5, такого как респираторные заболевания, такие как легочный фиброз, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, респираторный дистресс-синдром взрослых, интерстициальный легочный фиброз, легочная артериальная гипертензия и рак легкого; фиброзные заболевания кожи, такие как склеродермия, нефрогенная фиброзирующая дерматопатия, смешанное заболевание соединительной ткани, склеромикседема, склеродермия и эозинофильный фасциит; фиброзные заболевания глаз, такие как синдром сухого глаза, возрастная макулярная дегенерация, рубцевание роговицы и конъюнктивы, посткатарактный фиброз, пролиферативная витреоретинопатия и пролиферативная диабетическая ретинопатия.

12. Применение соединения по любому из пп. 1-10 в производстве лекарственного препарата для введения млекопитающему при лечении респираторного заболевания, выбранного из рака легкого, респираторного дистресс-синдрома взрослых, идиопатического легочного фиброза, интерстициального легочного фиброза, астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и легочной артериальной гипертензии, при этом введение является пероральным.

13. Применение соединения по п. 12, в котором пероральное введение представляет собой ингаляционное введение.

14. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-10 для применения в качестве лекарственного препарата.

15. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-10 для применения в лечении заболевания или патологического состояния, которое может быть ослаблено посредством ингибирования рецептора I трансформирующего фактора роста- β (TGF β RI)/ALK5, такого как респираторные заболевания, такие как легочный фиброз, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, респираторный дистресс-синдром взрослых, интерстициальный легочный фиброз, легочная артериальная гипертензия и рак легкого; фиброзные заболевания кожи, такие как склеродермия, нефрогенная фиброзирующая дерматопатия, смешанное заболевание соединительной ткани, склеромикседема, склеродермия и эозинофильный фасциит; фиброзные заболевания глаз, такие как синдром сухого глаза, возрастная макулярная дегенерация, рубцевание роговицы и конъюнктивы, посткатарактный фиброз, пролиферативная витреоретинопатия и пролиферативная диабетическая ретинопатия.

16. Соединение для применения по п. 15, при этом заболевание выбрано из группы, включающей респираторное заболевание, выбранные из следующих: рак легкого, респираторный дистресс-синдром взрослых, идиопатический легочный фиброз, интерстициальный легочный фиброз, астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и легочная артериальная гипертензия, и при этом введение является пероральным.

17. Соединение для применения по п. 16, при этом пероральное введение представляет собой ингаляционное введение.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-10 и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

19. Фармацевтическая композиция по п. 16, дополнительно содержащая терапевтически эффективное количество терапевтического средства, выбранного из средства, подходящего для лечения заболевания или патологического состояния, которое может быть ослаблено посредством ингибирования рецептора I трансформирующего фактора роста- β (TGF β RI)/ALK5, такого как респираторные заболевания, такие как легочный фиброз, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, респираторный дистресс-синдром взрослых, интерстициальный легочный фиброз, легочная артериальная

гипертензия и рак легкого; фиброзные заболевания кожи, такие как склеродермия, нефрогенная фиброзирующая дерматопатия, смешанное заболевание соединительной ткани, склеромикседема, склеродермия и эозинофильный фасциит; фиброзные заболевания глаз, такие как синдром сухого глаза, возрастная макулярная дегенерация, рубцевание роговицы и конъюнктивы, посткатарактный фиброз, пролиферативная витреоретинопатия и пролиферативная диабетическая ретинопатия.

20. Комбинированный продукт, содержащий соединение по любому из пп. 1-10 и по меньшей мере терапевтическое средство, выбранное из средства, подходящего для лечения заболевания или патологического состояния, которое может быть ослаблено посредством ингибирования рецептора I трансформирующего фактора роста- β (TGF β RI)/ALK5, такого как респираторные заболевания, такие как легочный фиброз, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, респираторный дистресс-синдром взрослых, интерстициальный легочный фиброз, легочная артериальная гипертензия и рак легкого; фиброзные заболевания кожи, такие как склеродермия, нефрогенная фиброзирующая дерматопатия, смешанное заболевание соединительной ткани, склеромикседема, склеродермия и эозинофильный фасциит; фиброзные заболевания глаз, такие как синдром сухого глаза, возрастная макулярная дегенерация, рубцевание роговицы и конъюнктивы, посткатарактный фиброз, пролиферативная витреоретинопатия и пролиферативная диабетическая ретинопатия.

21. Способ лечения заболеваний, которые могут быть ослаблены посредством ингибирования рецептора I трансформирующего фактора роста- β (TGF β RI)/ALK5, таких как респираторные заболевания, такие как легочный фиброз, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, респираторный дистресс-синдром взрослых, интерстициальный легочный фиброз, легочная артериальная гипертензия и рак легкого; фиброзные заболевания кожи, такие как склеродермия, нефрогенная фиброзирующая дерматопатия, смешанное заболевание соединительной ткани, склеромикседема, склеродермия и эозинофильный фасциит; фиброзные заболевания глаз, такие как синдром сухого глаза, возрастная макулярная дегенерация, рубцевание роговицы и конъюнктивы, посткатарактный фиброз, пролиферативная витреоретинопатия и пролиферативная диабетическая ретинопатия, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного соединения по любому из пп. 1-10.

22. Способ по п. 21, в котором заболевание выбрано из группы, включающей респираторное заболевание, выбранное из следующих: рак легкого, респираторный

дистресс-синдром взрослых, идиопатический легочный фиброз, интерстициальный легочный фиброз, астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и легочная артериальная гипертензия, и при этом введение соединения осуществляют посредством перорального введения.

23. Способ по п. 22, в котором пероральное введение представляет собой ингаляционное введение.