

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390675 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/416* (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.07.23

(54) ИНГИБИТОРЫ RHO-АССОЦИИРОВАННОЙ, СОДЕРЖАЩЕЙ СУПЕРСПИРАЛЬ
ПРОТЕИНКИНАЗЫ

(31) 62/535,603

(72) Изобретатель:

(32) 2017.07.21

Скуцас Эдуардас, Лиу Кевин Жи.,
Ким Жи-Ин, Поюровски Маша В.,
Мо Риген, Жанг Джингиа (US)

(33) US

(62) 202090304; 2018.07.23

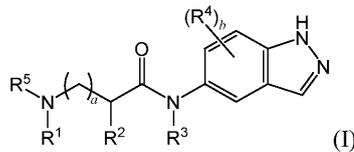
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

КАДМОН КОРПОРЕЙШН, ЛЛК (US)

Медведев В.Н. (RU)

(57) Данное изобретение относится к ингибиторам ROCK1 и/или ROCK2. Также предложены способы ингибирования ROCK1 и/или ROCK2, применимые для лечения заболевания.



A1

202390675

202390675

A1

ИНГИБИТОРЫ RHO-АССОЦИИРОВАННОЙ, СОДЕРЖАЩЕЙ СУПЕРСПИРАЛЬ ПРОТЕИНКИНАЗЫ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Данное изобретение относится к ингибиторам ROCK1 и/или ROCK2. Также предложены способы ингибирования ROCK1 и/или ROCK2, применимые для лечения заболевания.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Rho-ассоциированные содержащие суперспираль протеинкиназы (ROCK) являются представителями семейства сериновых/треониновых киназ. Были идентифицированы две изоформы — ROCK 1 и ROCK 2. Обе изоформы активируются ГТФ-связанными формами Rho-ГТФазы и при активации фосфорилируют ряд последующих субстратов. ROCK играют важные роли в многочисленных клеточных процессах, включая сокращение гладкомышечных клеток, пролиферацию, адгезию и миграцию клеток. Следовательно, ингибиторы ROCK потенциально терапевтически применимы при широком ряде патологических состояний, включая, например, астму, рак, эректильную дисфункцию, глаукому, инсулиновую резистентность, почечную недостаточность, легочную гипертензию, нейрональную дегенерацию и остеопороз.

[0003] ROCK является ключевым внутриклеточным регулятором цитоскелетной динамики и подвижности клеток. ROCK регулирует ряд последующих мишеней RhoA посредством фосфорилирования, включая например, легкую цепь миозина, связывающую субъединицу фосфатазы легкой цепи миозина и LIM-киназу 2. Эти субстраты регулируют организацию и сократимость актиновых филаментов. В гладкомышечных клетках ROCK опосредует повышение чувствительности к кальцию и сокращение гладкой мускулатуры. Ингибирование Rho-киназы блокирует 5-НТ и индуцированное адреналином сокращение мышц. При внесении в не-гладкомышечные клетки ROCK индуцирует образование стресс-волокон и необходима для клеточной трансформации, опосредованной RhoA. ROCK участвует в ряде клеточных процессов, включая, но не ограничиваясь этим, адгезию клеток, подвижность и миграцию клеток, регуляцию роста, сокращение клеток и цитокинез. ROCK также вовлечена в активацию транспортной системы с Na/H-обменом, образование стресс-волокон, активацию аддуцина и физиологические процессы, такие как сосудосужение, сокращение гладкой мускулатуры бронхов, пролиферацию клеток гладкой мускулатуры и эндотелия сосудов, агрегацию тромбоцитов и другие.

[0004] Ингибирование активности ROCK в животных моделях продемонстрировало ряд благоприятных эффектов ингибирования ROCK для лечения человеческих заболеваний. Они включают модели сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертензия, атеросклероз, рестеноз, гипертрофия сердца, внутриглазная гипертензия, ишемия головного мозга, спазм сосудов головного мозга, пенильная эректильная дисфункция, нарушения центральной нервной системы, такие как нейрональная дегенерация и повреждение спинного мозга, и неоплазию. Было показано, что ингибирование активности ROCK ингибирует рост опухолевых клеток и метастазирование, ангиогенез, артериальные тромботические нарушения, такие как агрегация тромбоцитов и агрегация лейкоцитов, астму, регуляцию внутриглазного давления и резорбцию костей. Ингибирование активности ROCK у пациентов оказывает благоприятный эффект на спазмы сосудов и ишемию головного мозга после субарахноидального кровоизлияния, снижение внутриглазного давления, повышение оттока влаги из глаз за счет релаксации ткани трабекулярной сети, улучшение притока крови к главному нерву и защиту здоровых ганглионарных клеток.

[0005] Был создан значительный массив данных *in vivo*, сфокусированных на активности ROCK в ЦНС. Аномальная активация пути ROCK была зарегистрирована при многих нарушениях центральной нервной системы. Например, рост аксонов и синаптическая пластичность зависят от структурной регуляции актинового цитоскелета. Каскад Rho-ROCK играет ключевую роль в синаптической пластичности, в дендритном морфогенезе и стабильности, а также в подвижности и коллапсе конуса роста. Кроме того, множество молекул, ингибирующих рост аксонов, скапливаются на RhoA/ROCK в нейронах, что делает его привлекательным путем для вмешательства при нарушениях ЦНС.

[0006] Nogo-рецепторы (NgR) (наряду с другими представителями комплекса, включая LINGO-1) и их лиганды, возможно, являются наиболее хорошо изученными и эффективными ингибиторами роста нейритов. Некоторые из наиболее ранних событий после активации рецептора миелин-ассоциированными ингибиторами являются повышением регуляции RhoA и ROCK. Эти события приводят к повышению сократимости и оказывают сильный ингибирующий эффект на аксональный рост в зрелых нейронах. Таким образом, возможность ингибировать этот сигнальный каскад обеспечивает очень перспективную терапевтическую стратегию при повреждениях спинного мозга и оптического нерва. Нейродегенеративные патологические состояния, такие как болезнь Хантингтона и Альцгеймера (БА), также исследовали как восприимчивые к ингибированию сигнализации NgR. Представители семейства NgR не только связаны с процессингом APP,

но также в пораженном БА мозге происходит изменение субклеточной локализации NgR и Nogo.

[0007] Болезнь Альцгеймера (БА), наиболее распространенная причина деменции у пожилых людей, является прогрессирующим нейродегенеративным нарушением, которое включает постепенное снижение многих когнитивных функций, включая нарушение памяти (Selkoe, 2001). Потеря синапсов обычно наблюдается при патологии БА и является показателем синаптической дисфункции при БА (Tanzi and Bertram, 2005). Олигомеризованные пептиды β -амилоида были связаны с потерей синаптической пластичности и дисфункцией нейронной сети. Синаптическая пластичность зависит от структурной регуляции актинового цитоскелета в дендритных шипиках. Каскад Rho-ROCK играет ключевую роль в синаптической пластичности, в дендритном морфогенезе и стабильности, а также в подвижности и коллапсе конуса роста (Govek et al., 2005; Linseman and Loucks, 2008). Несколько исследований продемонстрировали, что ROCK-киназы могут индуцировать генерацию токсического пептида β -амилоида и, кроме того, ингибирование ROCK может ингибировать процессинг токсического пептида. В механизме упреждающего нервного сигнала β -амилоид повышает активность Rho-ГТФазы, которая посредством активации ROCK ингибирует рост нейритов и образование синапсов (Petratos et al., 2008). Таким образом, ингибиторы ROCK могут иметь потенциал в отношении предотвращения синаптической и нейрональной деградации, а также в отношении стимуляции процессов регенерации при БА. В недавнем исследовании, проведенном Herskowitz et al., было показано, что нокдаун ROCK снижал уровни $a\beta$. Эти эффекты демонстрируют, что необходимы высокоселективные ингибиторы ROCK, чтобы обеспечить эффективное лечение болезни Альцгеймера (БА). Модельное соединение SR3677 исследовали в модели БА на грызунах в попытке продемонстрировать применение ингибирования ROCK в случае БА путем изменения распределения BACE-1 и перемещения белка-предшественника амилоида (APP — от англ. «amyloid precursor protein») в лизосомы. После прямой в/б инъекции в гиппокамп, вследствие своих плохих пероральных ФК-свойств (5%F и время полужизни < 1 ч) и отсутствия проникновения в головной мозг, SR3677 имело перспективный эффект снижения $sAPP\beta$.

[0008] Болезнь Хантингтона (БХ) является изнуряющим, неизлечимым, преимущественно наследуемым нейродегенеративным заболеванием, характеризуемым психическим расстройством, нарушением двигательной функции и деменцией. Неправильное сворачивание и агрегация белка Htt, продукта гена хантингтина, приводит к патологии БХ (Shao and Diamond, 2007). Было разработано очень мало терапевтических

средств на основе механизма действия для лечения БХ. Хотя научные исследования до сих пор проводят, существует множество данных, позволяющих предположить, что ингибирование ROCK может стать эффективным лечением для БХ. В мышинных моделях БХ ингибирование ROCK существенно снижало уровни растворимого Htt, обращало образование агрегатов, ретракцию нейритов и защищало от гибели нейрональных клеток (Deys et al., 2009; Li et al., 2009). Аналогичные результаты были получены в исследованиях на *Drosophila*, в которых ингибирование ROCK регулировало агрегацию Htt (Shao et al., 2008a; Shao et al., 2008b). Путь сигнализации ROCK является перспективной терапевтической мишенью в случае БХ.

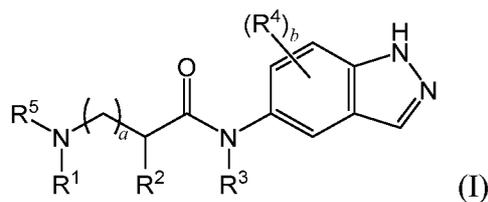
[0009] Сигнализация ROCK также была связана с болезнью Паркинсона и амиотрофическим боковым склерозом (АБС). Смотрите, например, Tönges, L. et al. (2012). “Inhibition of rho kinase enhances survival of dopaminergic neurons and attenuates axonal loss in a mouse model of Parkinson's disease.” *Brain*. 135(11):3355–70.

[0010] ROCK фосфорилируют множество последующих субстратов, включая легкую цепь миозина (MLC, в треонине 18 и серине 19) и фосфатазу легкой цепи миозина (MYPT1, в треонине 853), для запуска полимеризации глобулярного G-актина в филаментный F-актин и сборки аппарата сокращения актомиозина. Было признано, что этот путь может быть связан с патогенезом нескольких нарушений ЦНС, таких как повреждение спинного мозга, инсульт и БА. В ЦНС взрослых поврежденные аксоны плохо регенерируют из-за присутствия миелин-ассоциированных ингибиторов аксонального роста. Миелин-ассоциированные ингибиторы, такие как миелин-ассоциированный гликопротеин (MAG), Nogo, олигодендроциттно-миелиновый гликопротеин (OMgp) и отталкивающая направляющая молекула (RGM), ограничивают регенерацию аксонов в поврежденном головном мозге и спинном мозге. Обычный механизм различных миелин-ассоциированных ингибиторов состоит в том, что все они активируют Rho и ее последующие эффекторные ROCK-киназы для ингибирования роста нейритов.

[0011] Блокировка пути Rho/ROCK малой молекулой является необходимой стратегией при нарушениях центральной нервной системы (ЦНС). Однако гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), хотя и играет ключевую роль в гомеостазе головного мозга, также существенно препятствует проникновению большинства низкомолекулярных ингибиторов. С учетом растущего интереса к разработке селективных и эффективных ингибиторов для лечения заболеваний ЦНС существует насущная потребность в ингибиторах ROCK 1 и/или ROCK 2, в частности тех, которые пересекают гематоэнцефалический барьер.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0012] В одном аспекте в данном изобретении предложены соединения формулы I:



где

R^1 выбран из группы, состоящей из низшего алкила, замещенного низшего алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, $R^{10}R^{11}N(CR^{12}R^{13})_c$ -, $R^{10}O(CR^{12}R^{13})_c$ -, $W(CR^{12}R^{13})_d$ - и $R^{10}R^{11}N-C(=O)-(CR^{12}R^{13})_c$ -;

каждый R^{10} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^{11} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и низшего алкила;

каждый R^{13} независимо выбран из H и низшего алкила;

в дополнительном или альтернативном варианте R^{12} и R^{13} , присоединенные к одному атому углерода, могут вместе образовывать C_3 - C_6 циклоалкильную группу;

W представляет собой 3–7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее от 1 до 3 кольцевых гетероатомов;

c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

R^2 выбран из группы, состоящей из арила, гетероарила, аралкила и гетероциклила, каждый из которых может быть незамещенным или необязательно замещенным 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ -, $RCONR'$ -, RO_2C -, арила- O - и гетероарила- O -;

в альтернативном варианте R^1 и R^2 вместе образуют моноциклическую группу или бициклическую группу, причем моноциклическая группа имеет от 4 до 7 кольцевых атомов, в том числе до 2 кольцевых гетероатомов, а бициклическая группа имеет от 8 до 10 кольцевых атомов, в том числе до 3 кольцевых гетероатомов, и причем моноциклическая группа и бициклическая группа не замещены или необязательно замещены 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, низшего алкила, низшего алкокси, амино, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, арила и гетероарила;

R^3 выбран из H, низшего алкила, замещенного низшего алкила и $RR'N$ -(C_{2-4} алкила)-;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N-$, $RR'NCO-$, $RCONH-$, $RCONR'-$, $RR'N-(C_{2-4}$ алкила)- и $RR'N-(C_{2-4}$ алкила)-O-;

R^5 выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

a равен 0 или 1;

b равен от 0 до 2;

и

каждый R и R' независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила или, в альтернативном варианте, R и R' вместе образуют 5–6-членное гетероциклическое кольцо.

[0013] Данное изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие соединения по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

[0014] Данное изобретение включает композиции, содержащие по существу чистое соединение по изобретению и его фармацевтически приемлемые соль, стереоизомер или гидрат, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0015] В одном аспекте в изобретении предложен способ ингибирования ROCK у млекопитающего, включающий введение эффективного количества одного или более соединений формулы I. В изобретении предложен способ лечения пациента, страдающего от заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы I. В определенных таких вариантах реализации соединение формулы I ингибирует ROCK1 и/или ROCK2. В определенных таких вариантах реализации соединение формулы I селективно ингибирует ROCK1 и/или ROCK2. Неограничивающие заболевания и патологические состояния, которые можно лечить в соответствии с данным изобретением, включают нарушения центральной нервной системы, такие как нейрональная дегенерация и повреждение спинного мозга, сердечно-сосудистые заболевания, такие как гипертензия, атеросклероз, рестеноз, гипертрофия сердца, внутриглазная гипертензия, ишемия головного мозга, спазм сосудов головного мозга, пенильная эректильная дисфункция, артериальные тромботические нарушения, такие как агрегация тромбоцитов и агрегация лейкоцитов, астма, регуляция внутриглазного давления и резорбция костей. При неоплазиях ингибирование Rho-киназы ингибирует рост опухолевых клеток и метастазирование и ангиогенез.

[0016] В данном изобретении предложен способ лечения нарушения центральной нервной системы у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически

эффективного количества соединения формулы I. Нарушения центральной нервной системы включают, без ограничений, нейрональную дегенерацию или повреждение спинного мозга, а также болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз (АБС) или множественный склероз.

[0017] В данном изобретении предложен способ лечения аутоиммунного нарушения у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I. Аутоиммунные нарушения включают, без ограничений, ревматоидный артрит, (множественный склероз), системную красную волчанку (СКВ; волчанка), псориаз, болезнь Крона, атопический дерматит, экзему или болезнь «трансплантат против хозяина» (БТПХ).

[0018] В данном изобретении предложен способ лечения сердечно-сосудистого нарушения у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I. Сердечно-сосудистые нарушения включают, без ограничений, гипертензию, атеросклероз, ангину, закупорку артерий, заболевание периферических артерий, нарушение периферического кровообращения, мальформацию полостей головного мозга, рестеноз, гипертрофию сердца, внутриглазную гипертензию, ишемию головного мозга, спазм сосудов головного мозга, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) или эректильную дисфункцию.

[0019] В данном изобретении предложен способ лечения воспаления у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I. Воспаление включает, без ограничений, астму, сердечно-сосудистое воспаление, почечное воспаление или артериосклероз.

[0020] В данном изобретении предложен способ лечения артериального тромботического нарушения у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I. Неограничивающие примеры артериальных тромботических нарушений включают агрегацию тромбоцитов или агрегацию лейкоцитов.

[0021] В данном изобретении предложен способ лечения фиброзного нарушения у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I. Неограничивающими примерами фиброзных нарушений являются фиброз легких, включая кистозный и идиопатический фиброз легких, вызванное радиоактивным облучением повреждение легких, фиброз печени, включая цирроз, миокардиальный фиброз, включая артериальный фиброз, эндомиокардиальный фиброз, инфаркт миокарда, артериальная ригидность, атеросклероз, рестеноз, артрофиброз, болезнь

Крона, миелофиброз, болезнь Пейрони, нефрогенный системный фиброз, прогрессирующий массивный фиброз, забрюшинный фиброз, склеродерма/системный склероз, медиастинальный фиброз, келоидные и гипертрофические рубцы, рубцевание глиальной ткани или почечный фиброз.

[0022] В данном изобретении предложен способ поддержания эпителиальной стабильности, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I.

[0023] В данном изобретении предложен способ лечения глаукомы или регуляции внутриглазного давления у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I. Неограничивающие примеры глаукомы включают первичную открытоугольную глаукому, острую закрытоугольную глаукому, пигментную глаукому, неоваскулярную глаукому, врожденную глаукому, глаукому с нормальным давлением или вторичную глаукому.

[0024] В данном изобретении предложен способ лечения неопластического заболевания у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I. Неопластические заболевания включают, без ограничений, лимфому, карциному, лейкоз, саркому или бластому, например, плоскоклеточный рак, мелкоклеточный рак легкого, рак гипофиза, рак пищевода, астроцитому, саркому мягких тканей, немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого, плоскоклеточную карциному легкого, рак брюшины, гепатоцеллюлярный рак, рак желудочно-кишечного тракта, рак поджелудочной железы, глиобластому, рак шейки матки, рак яичника, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки, колоректальный рак, карциному эндометрия или матки, карциному слюнной железы, рак почки, рак печени, рак предстательной железы, рак вульвы, рак щитовидной железы, карциному печени, рак головного мозга, рак эндометрия, рак яичка, холангиокарциному, карциному желчного пузыря, рак желудка, меланому или рак головы и шеи.

[0025] В данном изобретении также предложен способ лечения метаболического синдрома, инсулиновой резистентности, гиперинсулинемии, диабета 2 типа или непереносимости глюкозы у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I.

[0026] Кроме того, в данном изобретении предложен способ лечения остеопороза и стимуляции костеобразования у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I.

[0027] В данном изобретении предложен способ лечения глазного заболевания, имеющего ангиогенную компоненту, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I и ингибитора ангиогенеза. Неограничивающие примеры таких глазных заболеваний включают возрастную макулярную дегенерацию (ВМД), хориоидальную неоваскуляризацию (ХНВ), диабетический макулярный отек (ДМО), неоваскуляризацию радужной оболочки, увеит, неоваскулярную глаукому или ретинит недоношенных (РН).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

[0028] Фиг. 1. Репрезентативные результаты анализа Z'-Lyte. Ингибиторы ROCK по данному изобретению демонстрируют всего лишь однозначную наномолярную эффективность в отношении обеих изоформ ROCK.

[0029] Фиг. 2. Соединения по данному изобретению ингибируют обе изоформы ROCK в клетках. Клетки НСТ116 с нокаутом ROCK1 или ROCK2 (ROCK1КО и ROCK2КО соответственно) обрабатывали ингибитором в течение 90 мин и визуализировали уровни рMурт (Т853) методом вестерн-блоттинга. Ингибитор ROCK эффективно блокировал фосфорилирование мишени ROCK МУРТ1 при 110 нМ.

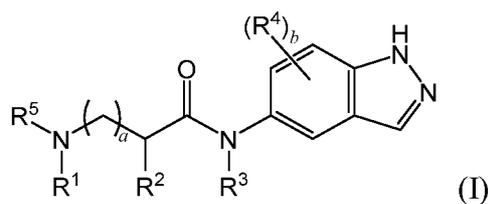
[0030] Фиг. 3. Человеческие клетки-предшественницы олигодендроцитов/нейронов культивировали *in vitro* с ингибитором ROCK или без него (соединение из примера 2) в течение 2 и 14 суток. Белки нестин и MAP2 визуализировали путем окрашивания коммерческими антителами, чтобы определить разные стадии дифференцировки нейрональных клеток. Ингибитор ROCK существенно облегчал экспрессию клеточного маркера зрелых нейронов MAP2 при улучшении роста нейритов, о чем свидетельствует сильное повышение сигнала MAP2 в клетках, дифференцированных в присутствии ингибитора ROCK.

[0031] Фиг. 4. В условиях совместного культивирования крысиных олигодендроцитов с эксплантатами крысиных дорсальных корешковых ганглиев (ДКГ) обработка ингибитором ROCK (соединением из примера 2) меняла организацию цитоскелета с образованием большого количества более коротких упорядоченных миелиновых сегментов, которые идентифицировали по окрашиванию нейрофиламентов. В то же время ингибитор ROCK также облегчал аксональную поддержку олигодендроцитов, демонстрируемую выравниванием олигодендроцитов (окрашенных в отношении МВР) вдоль направления длины аксонов (окрашенных в отношении нейрофиламентов).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0032] Ингибиторы ROCK

[0033] Соединения в соответствии с данным изобретением включают те, которые имеют формулу I:



где

R^1 выбран из группы, состоящей из низшего алкила, замещенного низшего алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, $R^{10}R^{11}N(CR^{12}R^{13})_c$, $R^{10}O(CR^{12}R^{13})_c$, $W(CR^{12}R^{13})_d$ и $R^{10}R^{11}N-C(=O)-(CR^{12}R^{13})_c$;

каждый R^{10} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^{11} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и низшего алкила;

каждый R^{13} независимо выбран из H и низшего алкила;

в дополнительном или альтернативном варианте R^{12} и R^{13} , присоединенные к одному атому углерода, могут вместе образовывать C_3 - C_6 циклоалкильную группу;

W представляет собой 3–7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее от 1 до 3 кольцевых гетероатомов;

c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

R^2 выбран из группы, состоящей из арила, гетероарила, аралкила и гетероциклила, каждый из которых может быть незамещенным или необязательно замещенным 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ -, $RCONR'$ -, RO_2C -, арила- O - и гетероарила- O -;

в альтернативном варианте R^1 и R^2 вместе образуют моноциклическую группу или бициклическую группу, причем моноциклическая группа имеет от 4 до 7 кольцевых атомов, в том числе до 2 кольцевых гетероатомов, а бициклическая группа имеет от 8 до 10 кольцевых атомов, в том числе до 3 кольцевых гетероатомов, и причем моноциклическая группа и бициклическая группа не замещены или необязательно замещены 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, амино, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, арила и гетероарила;

R^3 выбран из H, низшего алкила, замещенного низшего алкила и $RR'N$ -(C_{2-4} алкила)-;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ -, $RCONR'$ -, $RR'N$ -(C_{2-4} алкила)- и $RR'N$ -(C_{2-4} алкила)-O-;

R^5 выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

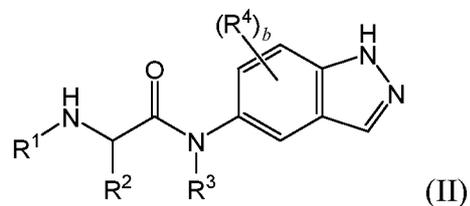
a равен 0 или 1;

b равен от 0 до 2;

и

каждый R и R' независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила или, в альтернативном варианте, R и R' вместе образуют 5–6-членное гетероциклическое кольцо.

[0034] Соединения в соответствии с данным изобретением включают те, которые имеют формулу II:



где:

R^1 выбран из группы, состоящей из низшего алкила, замещенного низшего алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, $R^{10}R^{11}N(CR^{12}R^{13})_c$ -, $R^{10}O(CR^{12}R^{13})_c$ -, $W(CR^{12}R^{13})_d$ - и $R^{10}R^{11}N-C(=O)-(CR^{12}R^{13})_c$ -;

каждый R^{10} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^{11} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и низшего алкила;

каждый R^{13} независимо выбран из H и низшего алкила;

в дополнительном или альтернативном варианте R^{12} и R^{13} , присоединенные к одному атому углерода, могут вместе образовывать C_3 - C_6 циклоалкильную группу;

W представляет собой 3–7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее от 1 до 3 кольцевых гетероатомов;

c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

R^2 выбран из группы, состоящей из арила, гетероарила, аралкила и гетероциклила, каждый из которых может быть незамещенным или необязательно замещенным 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3

перфторалкокси, карбоксила, $RR'N-$, $RR'NCO-$, $RCONH-$, $RCONR'-$, RO_2C- , арила-О- и гетероарила-О-;

в альтернативном варианте R^1 и R^2 вместе образуют моноциклическую группу или бициклическую группу, причем моноциклическая группа имеет от 4 до 7 кольцевых атомов, в том числе до 2 кольцевых гетероатомов, а бициклическая группа имеет от 8 до 10 кольцевых атомов, в том числе до 3 кольцевых гетероатомов, и причем моноциклическая группа и бициклическая группа не замещены или необязательно замещены 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, низшего алкила, низшего алкокси, амино, нитро, циано, C_1-C_3 перфторалкила, C_1-C_3 перфторалкокси, карбоксила, арила и гетероарила;

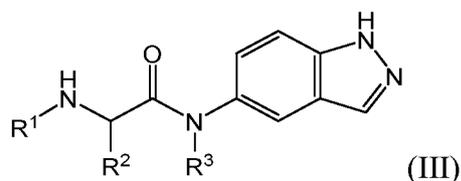
R^3 выбран из H, низшего алкила, замещенного низшего алкила и $RR'N-(C_{2-4}$ алкила)-;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксид, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1-C_3 перфторалкила, C_1-C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N-$, $RR'NCO-$, $RCONH-$, $RCONR'-$, $RR'N-(C_{2-4}$ алкила)- и $RR'N-(C_{2-4}$ алкила)-О-;

b равен от 0 до 2; и

каждый R и R' независимо выбран из H, низшего алкила и C_3-C_6 циклоалкила или, в альтернативном варианте, R и R' вместе образуют 5–6-членное гетероциклическое кольцо.

[0035] В определенных вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы III:



где:

R^1 выбран из группы, состоящей из низшего алкила, замещенного низшего алкила, C_3-C_6 циклоалкила, замещенного C_3-C_6 циклоалкила, $R^{10}R^{11}N(CR^{12}R^{13})_e-$, $R^{10}O(CR^{12}R^{13})_e-$, $W(CR^{12}R^{13})_d-$ и $R^{10}R^{11}N-C(=O)-(CR^{12}R^{13})_e-$;

каждый R^{10} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3-C_6 циклоалкила;

каждый R^{11} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3-C_6 циклоалкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и низшего алкила;

каждый R^{13} независимо выбран из H и низшего алкила;

в дополнительном или альтернативном варианте R^{12} и R^{13} , присоединенные к одному атому углерода, могут вместе образовывать C_3-C_6 циклоалкильную группу;

W представляет собой 3–7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее от 1 до 3 кольцевых гетероатомов;

c равен от 2 до 4;

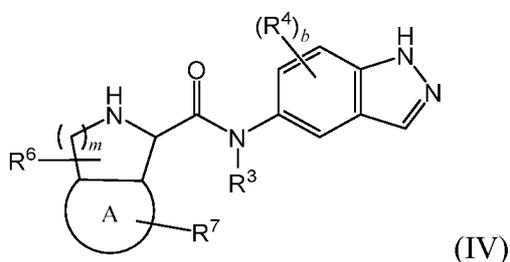
d равен от 1 до 4;

R² выбран из группы, состоящей из арила, гетероарила, аралкила и гетероциклила, каждый из которых может быть незамещенным или необязательно замещенным 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C₁-C₃ перфторалкила, C₁-C₃ перфторалкокси, карбоксила, RR'N-, RR'NCO-, RCONH-, RCONR'-, RO₂C-, арила-O- и гетероарила-O-;

в альтернативном варианте R¹ и R² вместе образуют моноциклическую группу или бициклическую группу, причем моноциклическая группа имеет от 4 до 7 кольцевых атомов, в том числе до 2 кольцевых гетероатомов, а бициклическая группа имеет от 8 до 10 кольцевых атомов, в том числе до 3 кольцевых гетероатомов, и причем моноциклическая группа и бициклическая группа не замещены или необязательно замещены 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, амино, нитро, циано, C₁-C₃ перфторалкила, C₁-C₃ перфторалкокси, карбоксила, арила и гетероарила;

R³ выбран из H, низшего алкила, замещенного низшего алкила и RR'N-(C₂₋₄ алкила)-; и каждый R и R' независимо выбран из H, низшего алкила и C₃-C₆ циклоалкила или, в альтернативном варианте, R и R' вместе образуют 5–6-членное гетероциклическое кольцо.

[0036] В определенных вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы IV:



где:

кольцо A представляет собой 5- или 6-членное ароматическое кольцо, которое необязательно содержит до 3 кольцевых гетероатомов;

R³ выбран из H, низшего алкила, замещенного низшего алкила и RR'N-(C₂₋₄ алкила)-;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ -, $RCONR'$ -, $RR'N$ -(C_{2-4} алкила)- и $RR'N$ -(C_{2-4} алкила)-O-;

b равен от 0 до 2;

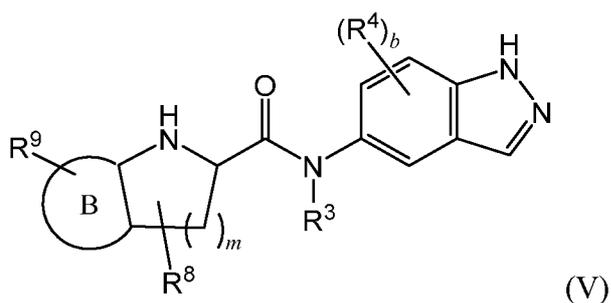
R^6 выбран из группы, состоящей из H, галогена, низшего алкила, замещенного низшего алкила, низшего алкокси, аминогруппы, гидроксигруппы и карбоксила;

R^7 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ - и $RCONR'$ -;

каждый R и R' независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила или, в альтернативном варианте, R и R' вместе образуют 5–6-членное гетероциклическое кольцо; и

m равен от 1 до 3.

[0037] В определенных вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы V:



где:

кольцо В представляет собой 5- или 6-членное ароматическое кольцо, которое необязательно содержит до 3 кольцевых гетероатомов;

R^3 выбран из H, низшего алкила, замещенного низшего алкила и $RR'N$ -(C_{2-4} алкила)-;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ -, $RCONR'$ -, $RR'N$ -(C_{2-4} алкила)- и $RR'N$ -(C_{2-4} алкила)-O-;

b равен от 0 до 2;

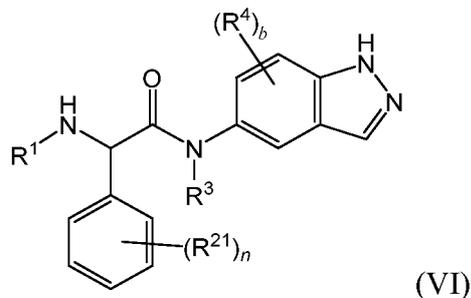
R^8 выбран из группы, состоящей из H, галогена, низшего алкила, замещенного низшего алкила, низшего алкокси, аминогруппы, гидроксигруппы и карбоксила;

R^9 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси и карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ - и $RCONR'$ -;

каждый R и R' независимо выбран из H, низшего алкила и C₃-C₆ циклоалкила или, в альтернативном варианте, R и R' вместе образуют 5–6-членное гетероциклическое кольцо; и

m равен от 1 до 3.

[0038] В определенных вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы VI:



где:

R¹ выбран из группы, состоящей из низшего алкила, замещенного низшего алкила, C₃-C₆ циклоалкила, замещенного C₃-C₆ циклоалкила, R¹⁰R¹¹N(CR¹²R¹³)_c-, R¹⁰O(CR¹²R¹³)_c-, W(CR¹²R¹³)_d- и R¹⁰R¹¹N-C(=O)-(CR¹²R¹³)_c-;

каждый R¹⁰ независимо выбран из H, низшего алкила и C₃-C₆ циклоалкила;

каждый R¹¹ независимо выбран из H, низшего алкила и C₃-C₆ циклоалкила;

каждый R¹² независимо выбран из H и низшего алкила;

каждый R¹³ независимо выбран из H и низшего алкила;

в дополнительном или альтернативном варианте R¹² и R¹³, присоединенные к одному атому углерода, могут вместе образовывать C₃-C₆ циклоалкильную группу;

W представляет собой 3–7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее от 1 до 3 кольцевых гетероатомов;

c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

R³ выбран из H, низшего алкила, замещенного низшего алкила и RR'N-(C₂₋₄ алкила)-;

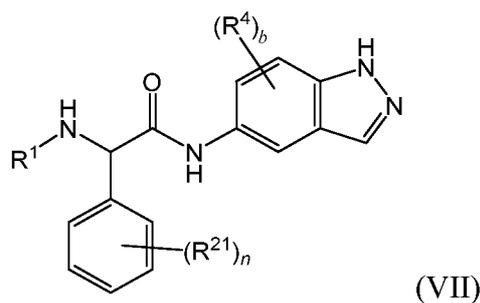
R⁴ выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C₁-C₃ перфторалкила, C₁-C₃ перфторалкокси, карбоксила, RR'N-, RR'NCO-, RCONH-, RCONR'-, RR'N-(C₂₋₄ алкила)- и RR'N-(C₂₋₄ алкила)-O-;

b равен от 0 до 2;

каждый R²¹ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C₁-C₃ перфторалкила, C₁-C₃ перфторалкокси, карбоксила, RR'N-, RR'NCO-, RCONH-, RCONR'-, RO₂C-, арила-O- и гетероарила-O-; и

n равен от 0 до 3.

[0039] В определенных вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы VII:



где:

R^1 выбран из группы, состоящей из низшего алкила, замещенного низшего алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, $R^{10}R^{11}N(CR^{12}R^{13})_c$ -, $R^{10}O(CR^{12}R^{13})_c$ -, $W(CR^{12}R^{13})_d$ - и $R^{10}R^{11}N-C(=O)-(CR^{12}R^{13})_c$ -;

каждый R^{10} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^{11} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и низшего алкила;

каждый R^{13} независимо выбран из H и низшего алкила;

в дополнительном или альтернативном варианте R^{12} и R^{13} , присоединенные к одному атому углерода, могут вместе образовывать C_3 - C_6 циклоалкильную группу;

W представляет собой 3–7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее от 1 до 3 кольцевых гетероатомов;

c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

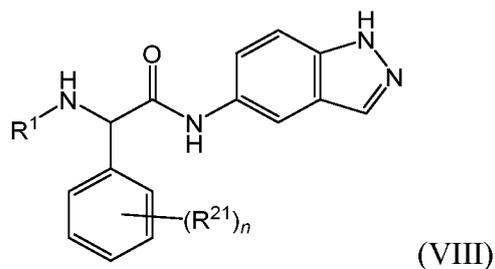
R^4 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ -, $RCONR'$ -, $RR'N-(C_{2-4}$ алкила)- и $RR'N-(C_{2-4}$ алкила)-O-;

b равен от 0 до 2;

каждый R^{21} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ -, $RCONR'$ -, RO_2C -, арила-O- и гетероарила-O-; и

n равен от 0 до 3.

[0040] В определенных вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы VIII:



где:

R^1 выбран из группы, состоящей из низшего алкила, замещенного низшего алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, $R^{10}R^{11}N(CR^{12}R^{13})_c$ -, $R^{10}O(CR^{12}R^{13})_c$ -, $W(CR^{12}R^{13})_d$ - и $R^{10}R^{11}N-C(=O)-(CR^{12}R^{13})_c$ -;

каждый R^{10} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^{11} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и низшего алкила;

каждый R^{13} независимо выбран из H и низшего алкила;

в дополнительном или альтернативном варианте R^{12} и R^{13} , присоединенные к одному атому углерода, могут вместе образовывать C_3 - C_6 циклоалкильную группу;

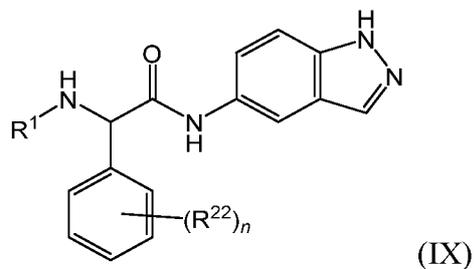
W представляет собой 3–7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее от 1 до 3 кольцевых гетероатомов;

c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

каждый R^{21} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ -, $RCONR'$ -, RO_2C -, арила-О- и гетероарила-О-; и n равен от 0 до 3.

[0041] В определенных вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы IX:



где:

R^1 выбран из группы, состоящей из низшего алкила, замещенного низшего алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, $R^{10}R^{11}N(CR^{12}R^{13})_c$ -, $R^{10}O(CR^{12}R^{13})_c$ -, $W(CR^{12}R^{13})_d$ - и $R^{10}R^{11}N-C(=O)-(CR^{12}R^{13})_c$ -;

каждый R^{10} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^{11} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и низшего алкила;

каждый R^{13} независимо выбран из H и низшего алкила;

в дополнительном или альтернативном варианте R^{12} и R^{13} , присоединенные к одному атому углерода, могут вместе образовывать C_3 - C_6 циклоалкильную группу;

W представляет собой 3–7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее от 1 до 3 кольцевых гетероатомов;

c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

каждый R^{22} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, амина, C_1 - C_3 перфторалкила и C_1 - C_3 перфторалкокси; и n равен от 0 до 3.

[0042] В предпочтительных вариантах реализации для формул I– IX R^1 выбран низшим алкилом. Более предпочтительно R^1 представляет собой C_1 - C_3 алкил и еще более предпочтительно R^1 представляет собой метил или этил.

[0043] Термин «алкил» относится к радикалу насыщенных алифатических групп, включая неразветвленные алкильные группы, разветвленные алкильные группы, циклоалкильные (алициклические) группы, алкил-замещенные циклоалкильные группы и циклоалкил-замещенные алкильные группы. В предпочтительных вариантах реализации неразветвленный или разветвленный алкил имеет 8 или менее атомов углерода в своем остове (например, C_1 - C_8 в случае неразветвленной цепи, C_3 - C_8 в случае разветвленной цепи) и, более предпочтительно, 6 или менее. Аналогично, предпочтительные циклоалкилы имеют 3–8 атомов углерода в своей кольцевой структуре и, более предпочтительно, имеют 3–6 атомов углерода кольцевой структуре.

[0044] Если число атомов углерода специально не указано, в контексте данного документа «низший алкил» означает алкильную группу по определению выше, но имеющую от одного до четырех атомов углерода и, более предпочтительно, от одного до трех атомов углерода. В предпочтительных вариантах реализации заместитель, обозначенный в данном документе как алкил, представляет собой низший алкил. Низшие

алкильные группы включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил и трет-бутил.

[0045] Термин «циклоалкил» относится к насыщенным карбоциклическим группам, имеющим 3–6 атомов углерода в кольце. Циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

[0046] Термин «замещенный алкил» относится к алкильной группе по определению выше, имеющей от одного до трех заместителей. Заместители выбраны из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, низшего алкокси, амина, низшего алкиламина, нитро, циано, низшего перфторалкила, низшего перфторалкокси и карбоксила.

[0047] «Замещенный низший алкил» относится к низшей алкильной группе по определению выше, имеющей от одного до трех заместителей. Заместители выбраны из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, низшего алкокси, амина, нитро, циано, низшего перфторалкила, низшего перфторалкокси и карбоксила.

[0048] Термин «замещенный циклоалкил», такой как «замещенный C₃-C₆ циклоалкил», относится к циклоалкильной группе по определению выше, имеющей от одного до трех заместителей. Заместители выбраны из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, амина, нитро, циано, низшего перфторалкила, низшего перфторалкокси и карбоксила.

[0049] В контексте данного документа термин «галоген» или «гало» обозначает -F, -Cl, -Br или -I и, предпочтительно, F, Cl или Br.

[0050] В контексте данного документа термины «алкоксил» или «алкокси» относятся к алкильной группе по определению выше, которая присоединена посредством атома кислорода. Репрезентативные алкоксильные группы включают метокси, этокси, пропилокси, трет-бутокси и т. п. Термин «низший алкокси» относится к заместителю алкокси, в котором низший алкил связан посредством атома кислорода, где фрагмент «низшего алкила» соответствует определению выше.

[0051] Термины «амин» и «амино» относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам, например, фрагменту, который может быть представлен общей формулой:



где R и R', каждый, независимо выбраны из H и низшего алкила.

[0052] В контексте данного документа термин «арил» включает 5- и 6-членные однокольцевые ароматические группы, которые могут содержать от нуля до четырех гетероатомов, например, бензен, пирен, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, триазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и т. п. Те арильные группы, которые содержат в кольцевой структуре гетероатомы, могут также называться «арильными гетероциклами» или «гетероарильными» группами. Ароматическое кольцо может быть замещено в одном или более положениях кольца заместителями, такими как описанные выше. Термин «арил» также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соединенных колец (кольца являются «конденсированными кольцами»), причем по меньшей мере одно из колец является ароматическим.

[0053] В контексте данного документа термин «аралкил» относится к алкильной группе, замещенной арильной группой. Предпочтительно алкильная группа представляет собой низший алкил, описанный выше.

[0054] Термин «гетероцикл» или «гетероциклил» относится к неароматическим гетероциклам, имеющим 4–7 кольцевых атомов и содержащим 1–3 кольцевых гетероатома.

[0055] В контексте данного документа термин «гетероатом» означает атом любого элемента, отличного от углерода или водорода. Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород и сера. Наиболее предпочтительными являются азот и кислород.

[0056] В контексте данного документа предполагается, что определение каждого выражения, например, алкил, m, n, R¹, R², и т. д., если оно появляется более одного раза в любой структуре, является независимым от его определения в другом месте в такой же структуре.

[0057] Следует понимать, что «замена» или «замещенный» включает непрямую оговорку, что такая замена осуществлена в соответствии с допустимой валентностью замещаемого атома и заместителя и что замена приводит к получению стабильного соединения, например, которое не подвержено спонтанным трансформациям, например, за счет перестройки, циклизации, элиминации и т. д.

[0058] В контексте данного документа подразумевается, что термин «замещенный» включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Иллюстративные заместители

включают, например, описанные выше в данном документе. Допустимые заместители могут быть представлены одним или более и могут быть одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. В целях этого изобретения гетероатомы, такие как азот, могут содержать водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанные в данном документе, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Подразумевается, что это изобретение не ограничено каким-либо образом допустимыми заместителями органических соединений.

[0059] В контексте данного документа выражение «защитная группа» означает временные заместители, которые защищают потенциально реакционноспособную функциональную группу от нежелательных химических трансформаций. Примеры таких защитных групп включают сложные эфиры карбоновых кислот, силильные эфиры спиртов, а также ацетали и кетали альдегидов и кетонов соответственно. Существует обзор области химии защитных групп (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991).

[0060] Определенные соединения по данному изобретению могут существовать в конкретной геометрической или стереоизомерной формах. Данное изобретение полагает все такие соединения, включая цис- и транс-изомеры, R- и S-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси, а также другие их смеси, входящими в объем изобретения. В заместителе, таком как алкильная группа, могут присутствовать дополнительные симметрические атомы углерода. Все такие изомеры, а также их смеси, включены в данное изобретение. Данное изобретение также подразумевает замену изотопами атомов для соединений, например, замену дейтерием водорода и т.д.

[0061] В одном аспекте в данном изобретении предложены соединения формул I–IX, которые являются ингибиторами ROCK. ROCK существует в двух формах, ROCK 1 (ROCK β ; p160-ROCK) и ROCK 2 (ROCK α). В некоторых вариантах реализации соединение формул I–IX селективно ингибирует ROCK1. В некоторых вариантах реализации соединение формул I–IX селективно ингибирует ROCK2. В некоторых вариантах реализации соединение формул I–IX является неселективным в отношении ингибирования ROCK1 и ROCK2. В контексте этого изобретения селективность означает, что ингибитор демонстрирует IC₅₀, которая по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 10 раз или по меньшей мере в 25 раз ниже для одной киназы по сравнению с IC₅₀ для другой киназы.

[0062] Способы определения ингибирования киназ известны в данной области техники. Например, киназную активность фермента и ингибирующую способность

исследуемого соединения можно определить, измеряя фермент-специфическое фосфорилирование субстрата. Для этого доступны и могут быть использованы коммерческие анализы и наборы. Например, ингибирование киназ можно определять, используя анализ IMAP® (Molecular Devices). Этот аналитический способ включает применение флуоресцентно меченного пептидного субстрата. Фосфорилирование меченного пептида представляющей интерес киназой стимулирует связывание пептида с трехвалентной металлической наночастицей за счет специфического высокоаффинного взаимодействия между фосфо-группой и трехвалентным металлом. Близость к наночастице приводит к повышению флуоресцентной поляризации. Ингибирование киназы ингибитором киназы препятствует фосфорилированию субстрата и, таким образом, ограничивает связывание флуоресцентно-меченного субстрата с наночастицей. Такой анализ может быть совместимым с микролуночным аналитическим форматом, что позволяет проводить одновременное определение IC₅₀ множества соединений.

[0063] Способы лечения заболеваний

[0064] В одном аспекте данного изобретения предложен способ лечения пациента, страдающего от заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению. В контексте данного документа выражение «терапевтически эффективное количество» означает количество соединения, материала или композиции, содержащей соединение по данному изобретению, которое является эффективным для оказания некоторого желаемого терапевтического эффекта по меньшей мере в субпопуляции клеток в организме животного при приемлемом соотношении польза/риск, применимо к любому медицинскому лечению, например, при приемлемых побочных эффектах, применимо к любому медицинскому лечению.

[0065] Нарушения ЦНС

[0066] Соединения формул I–IX демонстрируют эффективное проникновение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и распределение по тканям центральной нервной системы. Таким образом, соединения по изобретению применимы для лечения нарушений центральной нервной системы, а также нарушений, таких как определенные глазные нарушения, в случае которых полезна способность пересекать ГЭБ. Такие нарушения могут включать нейрональную дегенерацию или физическое повреждение нервной ткани, включая, без ограничений, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз (АБС), болезнь Баттена, деменцию, спинальную мышечную атрофию, заболевания двигательных нейронов,

спиноцеребеллярную атаксию, острую или хроническую боль, деменцию, нейрональную дегенерацию, повреждение спинного мозга, спазм сосудов головного мозга или множественный склероз.

[0067] Сердечно-сосудистые и другие заболевания

[0068] Соединения по изобретению, которые ингибируют ROCK и/или опосредованное ROCK фосфорилирование, применимы для лечения пациентов, страдающих от сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых заболеваний, в которых играет роль функция Rho-киназы, таких как гипертензия, легочная гипертензия, атеросклероз, рестеноз, коронарная болезнь сердца, гипертрофия сердца, внутриглазная гипертензия, ретинопатия, ишемические заболевания, ишемия головного мозга, спазм сосудов головного мозга, пенильная эректильная дисфункция, нарушение периферического кровообращения, окклюзионное заболевание периферических артерий, глаукома (например, влияющая на внутриглазное давление), пневмофиброз, фиброз печени, фиброз почки, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), респираторный дистресс-синдром взрослых, нарушения центральной нервной системы, такие как нейрональная дегенерация и повреждение спинного мозга. Кроме того, ингибиторы ROCK по изобретению можно использовать для лечения артериальных тромботических нарушений, таких как агрегация тромбоцитов и агрегация лейкоцитов, а также резорбция костей.

[0069] В варианте реализации изобретения соединения применяют для лечения мальформации полостей головного мозга (МППМ). МППМ представляют собой сосудистые поражения, состоящие из кластеров пропотевających, расширенных капилляров, и связаны с нарушениями центральной нервной системы (ЦНС), включая судороги и инсульт. Считается, что потеря сосудистой целостности связана с активацией RhoA и активацией ROCK, приводящими к изменениям в цитоскелетной стабильности и повышенной проницаемости сосудов. Соединения согласно изобретению ингибируют активацию ROCK и восстанавливают функцию сосудистого эндотелия.

[0070] Глаукома

[0071] В варианте реализации изобретения соединения формул I–IX применяют для лечения глаукомы. Два наиболее распространенных варианта, первичная открытоугольная глаукома и острая закрытоугольная глаукома, характеризуются высоким внутриглазным давлением. Пигментная глаукома и врожденная глаукома также характеризуются сниженным оттоком жидкости и высоким внутриглазным давлением (ВГД). Считается, что глаукома с нормальным давлением связана с другим механизмом, в частности, плохим притоком крови к зрительному нерву. Вторичная глаукома может быть результатом

повреждения, инфекции, воспаления, опухоли или катаракты и также связана с длительным приемом стероидов, системной гипертензией, диабетической ретинопатией и окклюзией центральной вены сетчатки. При глаукомах, которые имеют неоваскулярный компонент, может быть польза от введения ингибитора ангиогенеза в дополнение к ингибитору ROCK.

[0072] Воспаление

[0073] В данном изобретении предложен способ лечения воспаления у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул I–IX. Воспаление включает, без ограничений, астму, сердечно-сосудистое воспаление, почечное воспаление, атеросклероз и артериосклероз и сепсис. Другие воспалительные патологические состояния, которые можно лечить способами согласно изобретению, включают фиброзные состояния (включая, например, идиопатический фиброз легких, НАСГ, склеродерму, системный склероз и цирроз).

[0074] Аутоиммунные нарушения

[0075] В данном изобретении предложен способ лечения аутоиммунного нарушения у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул I–IX. Аутоиммунные нарушения включают, без ограничений, ревматоидный артрит, множественный склероз, системную красную волчанку (СКВ; волчанка), псориаз, болезнь Крона, атопический дерматит, экзему или болезнь «трансплантат против хозяина» (БТПХ), острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), острый некротизирующий геморрагический лейкоэнцефалит, болезнь Аддисона, агаммаглобулинемию, круговую алопецию, амилоидоз, анкилозирующий спондилит, анти-БМК (базальная мембрана клубочков)/анти-БМК (базальная мембрана канальцев) нефрит, антифосфолипидный синдром (АФС), аутоиммунную ангиоэдему, аутоиммунную апластическую анемию, аутоиммунную вегетативную дистонию, аутоиммунный гепатит, аутоиммунную гиперлипидемию, аутоиммунный иммунодефицит, аутоиммунную болезнь внутреннего уха (АБВУ), аутоиммунный миокардит, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный панкреатит, аутоиммунную ретинопатию, аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру (АТП), аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунную крапивницу, аксональные и нейрональные нейропатии, болезнь Бало, болезнь Бехчета, буллезный пемфигоид, кардиомиопатию, болезнь Кастлемена, глютенную болезнь, болезнь Шагаса, синдром хронической усталости, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (ХВДП), хронический рецидивирующий множественный остеомиелит (ХРМО), синдром Черджа — Стросс, рубцующийся пемфигоид/доброкачественный пемфигоид слизистой оболочки, болезнь Крона, синдром

Когана, болезнь холодových агглютининов, врожденную блокаду сердца, миокардит Коксаки, синдром CREST (кальциноз, болезнь Рейно, эзофагит, склеродактилия и телеангиэктазия), первичную криоглобулинемию смешанного типа, демиелинизирующие нейропатии, герпетиформный дерматит, дерматомиозит, болезнь Девика (нейромиелит зрительного нерва), дискоидную волчанку, синдром Дресслера, эндометриоз, эозинофильный эзофагит, эозинофильный фасциит, узловатую эритему, экспериментальный аллергический энцефаломиелит, синдром Эванса, фибромиалгию, фиброзирующий альвеолит, гигантоклеточный артериит (височный артериит), гигантоклеточный миокардит, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, гранулематоз с полиангиитом (ГПА) (ранее называемый гранулематозом Вегенера), болезнь Грейвса, синдром Гийена — Барре, энцефалит Хашимото, тиреоидит Хашимото, гемолитическую анемию, пурпуру Шенлейна — Геноха, гестационный герпес, гипогаммаглобулинемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), IgA-нефропатию, IgG4-связанное склерозирующее заболевание, иммунорегуляторные липопротейны, миозит с тельцами-включениями, интерстициальный цистит, ювенильный артрит, ювенильный диабет (диабет 1 типа), ювенильный миозит, синдром Кавасаки, синдром Ламберта — Итона, лейкоцитокластический васкулит, плоский лишай, склерозирующий лишай, деревянистый конъюнктивит, IgA-зависимый линейный дерматоз (АЗЛД), волчанку (СКВ), болезнь Лайма, хроническую болезнь Менъера, микроскопический полиангиит, смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ), язву Мурена, болезнь Мухи — Габерманна, множественный склероз, миастению гравис, миозит, нарколепсию, нейромиелит зрительного нерва (Девика), нейтропению, глазной рубцующийся пемфигоид, неврит зрительного нерва, палиндромный ревматизм, PANDAS (детские аутоиммунные нервно-психические расстройства, ассоциированные со стрептококковыми инфекциями), паранеопластическую мозжечковую дегенерацию, пароксизмальную ночную гемоглобинурию (ПНГ), синдром Парри — Ромберга, синдром Персонейджа — Тернера, парспланит (периферический увеит), пемфигус, периферическую нейропатию, перивенозный энцефаломиелит, пернициозную анемию, ROEMS-синдром (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, наличие М-протеина и поражения кожи), узелковый полиартериит, аутоиммунные полигландулярные синдромы I, II и III типа, ревматическую полимиалгию, полимиозит, постинфарктный синдром, постперикардотомный синдром, прогестероновый дерматит, первичный биллиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, псориаз, псориатический артрит, идиопатический легочный фиброз, гангренозную пиодермию, истинную эритроцитарную аплазию, феномен Рейно, реактивный артрит, рефлекторную симпатическую дистрофию,

синдром Рейтера, рецидивирующий полихондрит, синдром беспокойных ног, забрюшинный фиброз, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром Шмидта, склерит, склеродерму, синдром Шегрена, аутоиммунность к тестикулярным сперматозоидам, синдром мышечной скованности, подострый бактериальный эндокардит (ПБЭ), синдром Сусака, симпатическую офтальмию, артериит Такаясу, височный артериит/гигантоклеточный артериит, тромбоцитопеническую пурпуру (ТП), синдром Толоса — Ханта, поперечный миелит, диабет 1 типа, язвенный колит, недифференцированное заболевание соединительной ткани (НЗСТ), увеит, васкулит, везикулобуллезный дерматоз и витилиго.

[0076] В соответствии с изобретением нацеливание на клетки Th17 (IL-17-секретирующие) за счет ингибирования ROCK обеспечивает способ лечения опосредованных клетками Th17 заболеваний, включая, но не ограничиваясь этим, аутоиммунные заболевания, такие как РА, МС, СКВ, псориаз и болезнь Крона, и БТПХ у людей. В варианте реализации изобретения ингибитор ROCK представляет собой соединение формулы I.

[0077] Развитие и функция Treg зависит от активации специфических путей передачи сигнала. TGF- β и IL-2 активируют экспрессию транскрипционных факторов Foxp3 и STAT5, которые оба играют важную роль в регуляции супрессивной функции Treg. С другой стороны, провоспалительные цитокины ингибируют экспрессию Foxp3 посредством повышающей регуляции фосфорилирования STAT3. В соответствии с изобретением фармакологическое ингибирование ROCK2 может регулировать функцию Treg.

[0078] Неопластические заболевания

[0079] Ингибиторы ROCK по изобретению ингибируют рост опухолевых клеток и метастазирование, а также ангиогенез, и применимы для лечения неопластических заболеваний. Неопластические заболевания включают любые злокачественный рост или опухоль, вызванные аномальным или неконтролируемым делением клеток, и могут распространяться в другие части организма через лимфатическую систему или кровотока. Неопластические заболевания включают, без ограничений, лимфому (новообразование лимфатической ткани, которое обычно является злокачественным), карциному (любую злокачественную опухоль из эпителиальной ткани), лейкоз (злокачественное новообразование кровяных тканей, характеризуется аномальной пролиферацией лейкоцитов), саркому (обычно злокачественную опухоль, возникающую из соединительной ткани (костной или мышечной, и т. д.) и бластому (злокачественное

образование из клеток-предшественниц). Неограничивающие примеры включают плоскоклеточный рак, мелкоклеточный рак легкого, рак гипофиза, рак пищевода, астроцитому, саркому мягких тканей, немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого, плоскоклеточную карциному легкого, рак брюшины, гепатоцеллюлярный рак, рак желудочно-кишечного тракта, рак поджелудочной железы, глиобластома, рак шейки матки, рак яичника, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки, колоректальный рак, карциному эндометрия или матки, карциному слюнной железы, рак почки, рак печени, рак предстательной железы, рак вульвы, рак щитовидной железы, карциному печени, рак головного мозга, рак эндометрия, рак яичка, холангиокарциному, карциному желчного пузыря, рак желудка, меланому и различные типы рака головы и шеи.

[0080] Набор/потеря массы

[0081] В соответствии с изобретением ингибиторы ROCK применяют для эффекта потери массы и/или ограничения набора массы. Ингибиторы ROCK стимулируют потерю массы у нормальных субъектов и ограничивают набор массы у субъектов, предрасположенных к ожирению.

[0082] Инсулиновая резистентность

[0083] В варианте реализации изобретения ингибитор ROCK применяют для снижения или предотвращения инсулиновой резистентности или восстановления чувствительности к инсулину. Соответственно, в одном варианте реализации соединения по изобретению применяют для стимуляции или восстановления инсулинозависимого поглощения глюкозы. В другом варианте реализации изобретения ингибиторы ROCK по изобретению применяют для стимуляции или восстановления переносимости глюкозы. В другом варианте реализации изобретения ингибитор ROCK по изобретению применяют для лечения метаболического синдрома. В другом варианте реализации ингибиторы ROCK по изобретению применяют для снижения или предотвращения гиперинсулинемии. В варианте реализации изобретения ингибитор ROCK применяют для лечения диабета (в частности, диабета 2 типа). Ингибиторы ROCK по изобретению также можно применять для стимуляции или восстановления опосредованной инсулином релаксации клеток гладкой мускулатуры сосудов (КГМС).

[0084] Ангиогенез

[0085] В данном изобретении предложены способы и соединения для лечения заболеваний и нарушений с ангиогенной компонентой. В соответствии с изобретением, в

определенных вариантах реализации такие заболевания и нарушения лечат путем введения субъекту эффективного количества ингибитора ROCK. В соответствии с изобретением такие заболевания и нарушения также можно лечить путем введения эффективного количества ингибитора rho-киназы и эффективного количества ингибитора ангиогенеза. В соответствии с изобретением таким образом лечат глазные заболевания и нарушения, имеющие ангиогенную компоненту. В одном варианте реализации в данном изобретении предложен способ лечения возрастной макулярной дегенерации (ВМД), которая может быть в «сухой» и «влажной» формах. «Влажная» форма ВМД приводит к потере зрения вследствие аномального разрастания кровеносных сосудов (неоваскуляризации). Кровотечение, пропотевание и рубцевание этих кровеносных сосудов сетчатки в конечном итоге приводит к необратимому повреждению фоторецепторов. Сухая форма возникает вследствие атрофии слоя пигментного эпителия сетчатки, что приводит к потере зрения за счет потери фоторецепторов (палочек и колбочек) в центральной части глаза. В другом варианте реализации в данном изобретении предложен способ лечения хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ). Хориоидальная неоваскуляризация представляет собой процесс роста новых кровеносных сосудов в сосудистой оболочке глаза, через мембрану Бруха и прорастания в субретиальное пространство, и является симптомом, помимо прочего, возрастной макулярной дегенерации, миопии и травматического повреждения глаза. В другом варианте реализации в данном изобретении предложен способ лечения диабетического макулярного отека (ДМО). В другом варианте реализации в данном изобретении предложен способ лечения отека, который является вторичным для окклюзии ветки вены сетчатки (ОВВС) или окклюзии центральной вены сетчатки (ОЦВС). В других вариантах реализации подлежащие лечению заболевания включают, без ограничений, неоваскуляризацию сетчатки, инфекционную и неинфекционную, неоваскуляризацию роговицы, инфекционную и неинфекционную, неоваскуляризацию радужной оболочки, увеит, неоваскулярную глаукому и ретинит недоношенных (РН). Способ лечения может быть профилактическим, например, для предупреждения неоваскуляризации роговицы после трансплантации роговицы или для модуляции процесса заживления ран при операции трабекулэктомии. Эти заболевания и нарушения могут характеризоваться ангиогенной компонентой. В соответствии с изобретением такие нарушения лечат путем введения ингибитора ROCK и ингибитора ангиогенеза.

[0086] Соответственно, в одном таком варианте реализации заболевание или нарушение представляет собой ВМД, а субъекту, нуждающемуся в лечении ВМД, вводят количество ингибитора ROCK, эффективное для лечения ВМД. В другом варианте реализации субъекту вводят ингибитор ROCK и ингибитор ангиогенеза в количестве,

эффективном для лечения ВМД. В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза является антагонистом VEGFR2. В определенных таких вариантах реализации антагонист VEGFR2 связывается с VEGF. В других таких вариантах реализации антагонист VEGFR2 связывается с VEGFR2. Такие VEGFR2-связывающие ингибиторы включают агенты, которые связываются с внеклеточным доменом VEGFR2, включая, но не ограничиваясь этим, антитела и их VEGFR2-связывающие фрагменты, и агенты, которые взаимодействуют с внутриклеточным доменом VEGFR2 и блокируют активацию VEGFR2-зависимой передачи сигнала. Антагонисты VEGFR2 дополнительно включают агенты, которые взаимодействуют с другими клеточными компонентами с блокированием VEGFR2-зависимой передачи сигнала. В других вариантах реализации изобретения аналогичным образом лечат другие глазные заболевания и нарушения, имеющие ангиогенную компоненту, например такие, как указаны выше.

[0087] В соответствии с изобретением ингибитор ROCK и ингибитор ангиогенеза вводят субъекту в количествах, эффективных для лечения или предотвращения патологического состояния, характеризуемого избыточным ангиогенезом. Такие патологические состояния, в которые вовлечены, например, васкуляризация и/или воспаление, включают атеросклероз, ревматоидный артрит (РА), гемангиомы, ангиофибромы и псориаз. Другими неограничивающими примерами ангиогенных заболеваний являются ретинопатия недоношенных (ретролентальная фибропластическая), отторжение трансплантата роговицы, неоваскуляризация роговицы, связанная с осложнениями после рефракционной хирургии, неоваскуляризация роговицы, связанная с осложнениями от ношения контактных линз, неоваскуляризация роговицы, связанная с птеригиумом и рецидивирующим птеригиумом, язва роговицы и неспецифическое заболевание оболочки глаза, инсулин-зависимый сахарный диабет, множественный склероз, миастения гравис, болезнь Крона, аутоиммунный нефрит, первичный биллиарный цирроз, острый панкреатит, отторжение аллографа, аллергическое воспаление, контактный дерматит и реакция гиперчувствительности замедленного типа, воспалительное заболевание кишечника, септический шок, остеопороз, остеоартрит, нарушения когнитивной деятельности, индуцированные нейрональным воспалением, синдром Ослера — Вебера, рестеноз и грибковые, паразитарные и вирусные инфекции, включая цитомегаловирусные инфекции.

[0088] В данном изобретении предложены пан-ингибиторы ROCK (т. е. соединения, которые ингибируют ROCK1 и ROCK2). В одном исследовании наблюдали, что ROCK2 часто сверхэкспрессируется при гепатоцеллюлярном раке по сравнению с печенью без

опухолей, тогда как экспрессия ROCK1 остается неизменной. Другие виды рака, при которых селективные ингибиторы ROCK2 могут приносить пользу, включают, но не ограничиваются этим, рак толстой кишки и мочевого пузыря. В противоположность этому, наблюдали, что уровни экспрессии ROCK1 повышены при опухолях молочной железы. Любой вид рака можно исследовать, чтобы определить, присутствует ли сверхэкспрессия ROCK1 и/или ROCK2, и лечить его соответствующим образом. В определенных обстоятельствах изоформы ROCK1 и ROCK2 демонстрируют аналогичные результаты в отношении регуляции определенных последующих мишеней и ни одна из изоформ не является доминантной. В таких случаях предпочтительным может быть пан-ингибитор ROCK.

[0089] Комбинации с другими агентами

[0090] Соединения по изобретению можно преимущественно вводить нуждающимся в этом пациентам со вторыми агентами. Когда ингибитор ROCK вводят со вторым агентом, ингибитор ROCK и второй агент можно вводить последовательно или параллельно. «Последовательно» означает, что один агент вводят в течение определенного времени с последующим введением другого агента, за которым может последовать введение первого агента. Когда агенты вводят последовательно, уровень одного агента может не поддерживаться на терапевтически эффективном уровне, когда вводят второй агент, и наоборот. «Параллельно» означает, что первый и второй агенты вводят в соответствии со схемой, которая обеспечивает поддержание обоих агентов по существу на терапевтически эффективном уровне, даже если агенты не вводят одновременно. Каждый агент можно вводить в одной или в нескольких дозах, а дозы можно вводить по любой схеме, включая, без ограничений, дважды в сутки, ежедневно, еженедельно, каждые две недели и ежемесячно.

[0091] Данное изобретение также включает вспомогательное введение. Вспомогательное введение означает, что второй агент вводят пациенту в дополнение к первому агенту, который уже вводится для лечения заболевания или симптома заболевания. В некоторых вариантах реализации вспомогательное введение включает введение второго агента пациенту, у которого введение первого агента не лечит заболевание или симптом заболевания в достаточной мере. В других вариантах реализации вспомогательное введение включает введение второго агента пациенту, чье заболевание эффективно лечили введением первого агента, в ожидании, что вспомогательное лечение улучшит результат лечения. В некоторых вариантах реализации эффект введения первого и второго агентов является синергетическим. В некоторых вариантах реализации введение первого и второго

агентов предотвращает рецидив или продлевает время до него по сравнению с введением любого из агентов отдельно. В некоторых вариантах реализации введение первого и второго агентов позволяет применять сниженную дозировку и/или частоту введения первого и второго агентов.

[0092] Противовоспалительные средства и иммуносупрессанты, которые можно вводить в комбинации с соединениями по данному изобретению, включают стероидные препараты, такие как глюкокортикоиды (например, дексаметазон), FK506 (такролимус), циклоспорин, финголимод, интерферон, такой как $IFN\beta$ или $IFN\gamma$, белок, связывающий фактор некроза опухоли альфа ($TNF-\alpha$), инфликсимаб (Ремикейд), этанерцепт (Энбрел) или адалимумаб (Хумира), микофеноловую кислоту, ММФ, метотрексат, НПВП, статины, сиролимус/темсиролимус/эверолимус, абатасепт (Оренция), анакинру (Кинерет), цертолизумаб (Симзия), голимумаб (Симпони), иксекизумаб (Тальтц), натализумаб (Тизабри), ритуксимаб (Ритуксан), секукинумаб (Козэнтикс), тоцилизумаб (Актемра), устекинумаб (Стелара), ведолизумаб (Энтивио), базиликсимаб (Симулект), даклизумаб (Зинбрита), муромонаб (Ортоклон ОКТ3), Джакафи (руксолитиниб), Ксельянц (тофацитиниб) и Отезла (апремиласт).

[0093] В варианте реализации изобретения нуждающемся в этом субъекту вводят ингибитор ρ h-киназы по изобретению и антинеопластический агент. В другом варианте реализации изобретения нуждающемся в этом субъекту вводят ингибитор ρ h-киназы по изобретению и ингибитор ангиогенеза. В другом варианте реализации изобретения нуждающемся в этом субъекту вводят ингибитор ρ h-киназы по изобретению и противовоспалительный агент. В другом варианте реализации изобретения вводят ингибитор ROCK по изобретению и иммуносупрессант. Второй агент может представлять собой, без ограничений, малую молекулу, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или излучение.

[0094] Антинеопластические агенты включают, без ограничений, цитотоксические химиотерапевтические агенты, нацеленные малые молекулы и биологические молекулы, а также излучение. Соединения и агенты, которые можно вводить для лечения онкологии в дополнение к ингибитору ρ h-киназы по изобретению, включают следующие: иринотекан, этопозид, камптотecin, 5-фторурацил, гидроксимочевину, тамоксифен, паклитаксел, капецитабин, карбоплатин, цисплатин, блеомицин, дактомицин, гемцитабин, доксорубицин, даунорубицин, циклофосфамид и лучевую терапию, которая может быть внешней (например, наружная дистанционная лучевая терапия (НДЛТ)) или внутренней (например, брахитерапия (БТ)).

[0095] Нацеленные малые молекулы и биологические молекулы включают, без ограничений, ингибиторы компонентов путей передачи сигнала, такие как модуляторы тирозинкиназ и ингибиторы рецепторных тирозинкиназ, а также агенты, которые связывают опухолеспецифические антигены. Примеры включают ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), включая гефитиниб, эрлотиниб и цетуксимаб, ингибиторы HER2 (например, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин (трастузумаб-DM1; T-DM1) и пертузумаб), анти-VEGF антитела и фрагменты (например, бевацизумаб), антитела, которые ингибируют CD20 (например, ритуксимаб, ибритутомаб), анти-VEGFR антитела (например, рамуцирумаб (IMC-1121B), IMC-1C11 и CDP791), анти-PDGFR антитела и иматиниб. Низкомолекулярные ингибиторы киназ могут быть специфическими в отношении конкретной тирозинкиназы или быть ингибиторами двух или более киназ. Например, соединение N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-7-({[(3aR,6aS)-2-метилоктагидроциклопента[с]пиррол-5-ил]метил}окси)-6-(метилокси)хиназолин-4-амин (также известное как XL647, EXEL-7647 и KD-019) является *in vitro* ингибитором нескольких рецепторных тирозинкиназ (PTK), включая EGFR, EphB4, KDR (VEGFR), Flt4 (VEGFR3) и ErbB2, и также ингибитором SRC-киназы, которая участвует в путях, которые приводят к невосприимчивости опухолей к определенным ИТК. В варианте реализации изобретения лечение нуждающегося в этом субъекта включает введение ингибитора ROCK формул I–IX и введение KD-019.

[0096] Дазатиниб (BMS-354825; Bristol-Myers Squibb, New York) является другим перорально доступным, АТФ-сайт-конкурентным ингибитором Src. Дазатиниб также нацелен на Bcr-Abl (одобренный FDA для применения пациентами с хроническим миелогенным лейкозом (ХМЛ) или положительным в отношении филадельфийской хромосомы (Ph⁺) острым лимфобластным лейкозом (ALL)), а также c-Kit, PDGFR, c-FMS, EphA2 и киназы семейства Src. Двумя другими ингибиторами тирозинкиназ Src и Bcr-Abl являются бозутиниб (SKI-606) и саракатиниб (AZD0530).

[0097] В соответствии с изобретением ингибиторы ангиогенеза можно вводить субъекту в сочетании с соединениями по изобретению. Ингибиторы ангиогенеза включают любое вещество, которое ингибирует рост новых кровеносных сосудов. Например, ингибиторы ангиогенеза включают антагонисты рецепторов VEGF, PlGF и VEGF, включая антитела, описанные в данном документе. Антагонист VEGF снижает или блокирует функцию в клетке, которая связана с VEGF. Антагонист VEGF может действовать на VEGF путем связывания с VEGF и блокирования связывания с его рецепторами и/или может действовать на другой клеточный компонент, участвующий в опосредованной VEGF

передаче сигнала. Аналогично, антагонист VEGFR2 представляет собой агент, который снижает или блокирует опосредованную VEGFR2 передачу сигнала путем связывания с VEGFR2 и блокирования связывания или взаимодействия лиганда с субстратом VEGFR2, или действует на другой клеточный компонент со снижением или блокировкой опосредованной VEGFR2 передачи сигнала. Таким образом, ингибиторы ангиогенеза включают анти-VEGFR2 антитела и антагонисты, без ограничений, VEGF, VEGFR1, VEGFR2, PDGF, PDGFR- β , нейропилина-1 (NRP1) и комплемента.

[0098] Ингибиторы ангиогенеза включают агенты, которые блокируют передачу сигнала, опосредованную, например, VEGF, PDGF, лигандами рецепторов VEGF или PDGF или комплементом. Внутриклеточные агенты, которые ингибируют ангиогенез, включают следующие, без ограничений. Сунитиниб (Сутент; SU11248) является панспецифическим низкомолекулярным ингибитором VEGFR1–VEGFR3, PDGFR α и PDGFR β , рецептора фактора стволовых клеток (сKIT), Flt-3 и рецептора колониестимулирующего фактора-1 (CSF-1R). Акситиниб (AG013736; Инлита) является другим низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназ, который ингибирует VEGFR-1-VEGFR-3, PDGFR и сKIT. Цедираниб (AZD2171) является ингибитором VEGFR-1-VEGFR-3, PDGFR β и сKIT. Сорафениб (Нексавар) является другим низкомолекулярным ингибитором нескольких тирозин-протеинкиназ, включая VEGFR, PDGFR и Raf-киназы. Пазопаниб (Вотриент; GW786034) ингибирует VEGFR-1, -2 и -3, сKIT и PDGFR. Форетиниб (GSK1363089; XL880) ингибирует VEGFR2 и MET. CP-547632 является эффективным ингибитором VEGFR-2 и киназ основного фактора роста фибробластов (FGF). E-3810 ((6-(7-((1-аминоциклопропил) метокси)-6-метоксихинолин-4-илокси)-N-метил-1-нафтамид) ингибирует VEGFR-1, -2 и -3 и киназы FGFR-1 и -2 в наномолярном диапазоне. Бриваниб (BMS-582664) является ингибитором VEGFR-2, который также ингибирует сигнализацию рецептора FGF. СТ-322 (аднектин) представляет собой малый белок на основе человеческого домена фибронектина, который связывает и ингибирует активацию VEGFR2. Вандетаниб (Капрелса; Зактима; ZD6474) является ингибитором VEGFR2, EGFR и тирозинкиназ RET. X-82 (Xcovery) является низкомолекулярным индолиноновым ингибитором сигнализации посредством рецепторов фактора роста VEGFR и PDGFR.

[0099] Фармацевтические композиции

[00100] В одном аспекте в данном изобретении предложены фармацевтически приемлемые композиции, которые содержат терапевтически эффективное количество одного или более соединений формул I–IX, приготовленных вместе с одним или более фармацевтическими эксципиентами. Как описано ниже, фармацевтические композиции по

данному изобретению могут быть приготовлены, в частности, в твердой или жидкой форме, включая адаптированные для следующего: (1) перорального введения, например, жидкие лекарственные формы (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки, например, предназначенные для буккального, подъязычного и системного всасывания, болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык; (2) парентерального введения, например, путем подкожной, внутримышечной, внутривенной или эпидуральной инъекции в виде, например, стерильного раствора или суспензии, или формы с замедленным высвобождением; (3) местного применения, например, в виде крема, мази или пластыря с контролируемым высвобождением или спрея, наносимого на кожу; (4) интравагинального или интравектального применения, например, в виде пессария, крема или пены; (5) подъязычного применения; (6) глазного применения; (7) трансдермального применения; или (8) назального применения.

[00101] Выражение «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных и характеризуются токсичностью, раздражением, аллергическими реакциями или другими проблемами или осложнениями, соответствующими приемлемому соотношению польза/риск.

[00102] В контексте данного документа выражение «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или базовый раствор, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, вспомогательное вещество при производстве (например, лубрикант, тальк на основе силиката магния, стеарат кальция или цинка или стеариновая кислота) или инкапсулирующий растворитель материал, участвующий в переносе или транспорте данного соединения из одного органа или части тела в другой орган или другую часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами лекарственной формы и не приносить вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетатцеллюлоза; (4) порошковый трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) эксципиенты, такие как кокосовое масло и воски для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло;

(10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) pH-буферные растворы; (21) сложные полиэфиры, поликарбонаты и/или полиангидриды; и (22) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических формах.

[00103] Как указано выше, некоторые варианты реализации представленных соединений могут содержать основную функциональную группу, такую как amino или алкиламино, и следовательно, способны образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми кислотами. В этом отношении термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к относительно нетоксичным, неорганическим и органическим солям присоединения кислот соединений по данному изобретению. Эти соли можно готовить *in situ* в процессе производства базового раствора для введения или дозированной формы или проводя отдельно реакцию очищенного соединения по изобретению в его свободной основной форме с подходящей органической или неорганической кислотой и выделяя полученную таким образом соль во время последующей очистки. Репрезентативные соли включают бромистоводородные, хлористоводородные, сульфатные, бисульфатные, фосфатные, нитратные, ацетатные, валератные, олеатные, пальмитатные, стеаратные, лауратные, бензоатные, лактатные, фосфатные, тозилатные, цитратные, малеатные, fumarатные, сукцинатные, тартратные, нафтилатные, мезилатные, глюкогептонатные, лактобионатные и лаурилсульфонатные соли и т. п. (смотрите, например, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19).

Фармацевтически приемлемые соли рассматриваемых соединений включают традиционные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли соединений, например, из нетоксичных органических или неорганических кислот. Например, такие традиционные нетоксичные соли включают полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и т. п.; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, пальмитиновая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаминовая, 2-ацетоксибензойная, fumarовая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изотионовая и т. п.

В других случаях соединения по данному изобретению могут содержать одну или более кислотных функциональных групп и, следовательно, способны образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми основаниями. В этих случаях термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к относительно нетоксичным, неорганическим и органическим солям присоединения оснований соединений по данному изобретению. Эти соли аналогично можно готовить *in situ* в процессе производства базового раствора для введения или дозированной формы или проводя отдельно реакцию очищенного соединения по изобретению в его свободной кислой форме с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла, с аммонием или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным или третичным амином. Репрезентативные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли лития, натрия, калия, кальция, магния и алюминия и т. п. Репрезентативные органические амины, пригодные для образования солей присоединения оснований, включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и т. п. (смотрите, например, Verge et al., выше).

Также в композициях могут присутствовать смачивающие агенты, эмульсификаторы и лубриканты, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, разделительные агенты, агенты для покрытия, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, цистеингидрохлорид, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т. п.; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (БГА), бутилированный гидрокситолуол (БГТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т. п.; и (3) металлохелаторы, такие как уксусная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТК), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т. п.

Лекарственные формы по данному изобретению включают подходящие для перорального, назального, местного (включая буккальное и подъязычное), ректального, вагинального и/или парентерального введения. Лекарственные формы могут быть удобным образом представлены в единичной дозированной форме и их можно готовить любыми способами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом носителя для получения единичной дозированной формы, будет варьироваться в зависимости от хозяина, лечение

которого проводят, конкретного режима введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом носителя для получения единичной дозированной формы, в общем случае будет тем количеством соединения, которое дает терапевтический эффект. В общем случае из ста процентов это количество будет находиться в диапазоне от около 0,1 процента до около девяносто девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от около 5 процентов до около 70 процентов, наиболее предпочтительно от около 10 процентов до около 30 процентов.

В определенных вариантах реализации лекарственная форма по данному изобретению содержит эксципиент, выбранный из группы, состоящей из циклодекстринов, целлюлоз, липосом, образующих мицеллы агентов, например, желчных кислот, и полимерных носителей, например, сложных полиэфиров и полиангидридов; и соединение по данному изобретению. В определенных вариантах реализации вышеуказанная лекарственная форма делает соединение по данному изобретению перорально биодоступным.

Способы приготовления лекарственных форм или композиций включают этапы объединения соединения по данному изобретению с носителем и, необязательно, одним или более вспомогательными ингредиентами. В общем случае лекарственные формы готовят путем равномерного и аккуратного объединения соединения по данному изобретению с жидкими носителями или измельченными твердыми носителями, или и теми и другими, и затем, при необходимости, формования продукта.

Лекарственные формы по изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в форме капсул, крахмальных капсул, пилюль, таблеток, леденцов, порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии типа «масло в воде» или «вода в масле», или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин или глицерин, или сахарозы и аравийской камеди) и/или в виде ополаскивателей для рта и т. п., которые все содержат заданное количество соединения по данному изобретению в качестве активного ингредиента. Соединение по данному изобретению также можно вводить в виде болюса, электуария или пасты.

В твердых дозированных формах по изобретению для перорального введения (капсулах, таблетках, пилюлях, драже, порошках, гранулах, таблетках для рассасывания и т. п.) активный ингредиент смешан с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами, включая фармацевтически приемлемый носитель, такой как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любым из следующего: (1) наполнители или расширители,

такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхляющие агенты, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия; (5) замедлители застывания раствора, такие как парафин; (6) ускорители всасывания, такие как четвертичные соединения аммония, и поверхностно-активные вещества, такие как полоксамер и лаурилсульфат натрия; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт, глицеринмоностеарат и неионные поверхностно-активные вещества; (8) абсорбенты, такие как каолиновая и бентонитовая глина; (9) лубриканты, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, стеарат цинка, стеарат натрия, стеариновая кислота и их смеси; (10) красители; и (11) агенты для контролируемого высвобождения, такие как кросповидон или этилцеллюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль фармацевтические композиции могут также содержать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа также можно применять в качестве наполнителей в желатиновых капсулах с мягкой и твердой оболочкой, используя такие эксципиенты, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

Таблетку можно получать путем прессования или формования, необязательно, с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно готовить, используя связующее вещество (например, желатин или гидроксипропилметилцеллюлозу), лубрикант, инертный разбавитель, консервант, разрыхлитель (например, натрия крахмалгликолят или сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия), поверхностно-активный или диспергирующий агент. Формованные таблетки можно получать путем формования в подходящем устройстве смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

На таблетки и другие твердые дозированные формы фармацевтических композиций по данному изобретению, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, необязательно, можно наносить бороздки или готовить их с покрытиями или оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области приготовления фармацевтических лекарственных форм. Их также можно готовить так, чтобы обеспечить замедленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента, используя, например, гидроксипропилметилцеллюлозу в разных пропорциях, чтобы обеспечить необходимый профиль высвобождения, другие полимерные матрицы,

липосомы и/или микрокапсулы. Их можно готовить для быстрого высвобождения, например, лиофилизировать. Их можно стерилизовать, например, путем фильтрации через задерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов, в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворять в стерильной воде или какой-либо другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед применением. Эти композиции также могут необязательно содержать замутнители и могут иметь такой состав, что они высвобождают только активный(е) ингредиент(ы) или, предпочтительно, в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, замедленным образом. Примеры капсулирующих композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может присутствовать в микроинкапсулированной форме, в случае необходимости, с одним или более из вышеописанных эксципиентов.

Жидкие дозированные формы для перорального введения соединений по изобретению включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Кроме активного ингредиента, жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода и другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси.

Помимо разбавителей пероральные композиции могут также содержать дополнительные эксципиенты, такие как смачивающие агенты, эмульсифицирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, и их смеси.

Лекарственные формы фармацевтических композиций по изобретению для ректального или вагинального введения могут быть представлены в виде суппозитория, который можно готовить, смешивая одно или более соединений по изобретению с одним или более подходящими нераздражающими эксципиентами или носителями,

содержащими, например, кокосовое масло, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, и который является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре тела и, следовательно, тает в ректальной или вагинальной полости и высвобождает активное соединение.

Лекарственные формы по данному изобретению, которые подходят для вагинального введения, также включают пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или спреи, содержащие такие носители, которые являются подходящими, как известно в данной области техники.

Дозированные формы для местного или трансдермального применения соединения по этому изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Активное соединение можно смешивать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут быть необходимы.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, помимо активного соединения по изобретению, эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка, или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, помимо соединения по этому изобретению, эксципиенты, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок, или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать традиционные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество обеспечения контролируемой доставки соединения по данному изобретению в организм. Такие дозированные формы можно получать путем растворения или диспергирования соединения в надлежащей среде. Также можно использовать усилители всасывания для повышения потока соединения через кожу. Скорость такого потока можно контролировать, устанавливая контролируемую скорость мембрану или диспергируя соединение в полимерной матрице или геле.

Офтальмологические лекарственные формы, глазные мази, порошки, растворы и т. п. также подразумеваются как входящие в объем этого изобретения.

Фармацевтические композиции по этому изобретению, подходящие для парентерального введения, содержат одно или более соединений по изобретению в

комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые можно восстанавливать в виде стерильных растворов или дисперсий для инъекции непосредственно перед применением, которые могут содержать сахара, спирты, антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства, растворенные вещества, которые придают лекарственной форме изотоничность с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно применять в фармацевтических композициях по изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, используя материалы для покрытия, такие как лецитин, поддерживая необходимый размер частиц в случае дисперсий и используя поверхностно-активные вещества.

Эти композиции также могут содержать дополнительные эксципиенты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульсифицирующие агенты и диспергирующие агенты. Предотвращение воздействия микроорганизмов на рассматриваемые соединения можно гарантировать включением различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и т. п. Может возникнуть необходимость включения в композиции изотонических агентов, таких как сахара, хлорид натрия и т. п. Кроме того, продленное всасывание инъекционной фармацевтической формы можно обеспечивать путем включения агентов, которые замедляют всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях, чтобы продлить эффект лекарственного препарата, необходимо замедлить всасывание лекарственного препарата после подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно осуществить, используя жидкую суспензию кристаллического или аморфного материала, имеющего плохую растворимость в воде. Следовательно, скорость всасывания лекарственного препарата зависит от скорости растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В альтернативном варианте замедленное всасывание парентерально вводимого лекарственного препарата обеспечивают путем растворения или суспендирования лекарственного препарата в масляном носителе.

Инъекционные депо-формы получают путем формования микрокапсульных матриц рассматриваемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-

полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного препарата к полимеру и природы конкретного применяемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного препарата. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэферы) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-формы также готовят путем заключения лекарственного препарата в липосомах или микроэмульсиях, которые являются совместимыми с тканями организма.

Когда соединения по данному изобретению вводят в виде фармацевтических средств людям и животным, их можно использовать сами по себе или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99% (более предпочтительно от 10 до 30%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Пути введения и дозы

Препараты по данному изобретению можно применять перорально, парентерально, местно или ректально. Конечно, их применяют в формах, подходящих для каждого пути введения. Например, их вводят в форме таблеток или капсул, путем инъекции, ингаляции, в форме глазного лосьона, мази, суппозитория и т. д., введения путем инъекции, инфузии или ингаляции; местного введения посредством лосьона или мази; и ректального введения посредством суппозитория. Предпочтительным является пероральное введение.

В контексте данного документа выражения «парентеральное введение» и «вводимый парентерально» означают режимы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно посредством инъекции, и включают, без ограничений, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, интрадермальную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и внутригрудинную инъекцию и инфузию.

В контексте данного документа выражения «системное введение», «вводимый системно», «периферическое введение» и «вводимый периферически» означают введение соединения, лекарственного препарата или другого материала иначе, чем непосредственно в центральную нервную систему, так, чтобы они попадали в систему пациента и, таким образом, становились объектом метаболизма и подобных процессов, например, как в случае подкожного введения.

Эти соединения можно вводить людям и другим животным для терапии любым подходящим путем введения, включая, пероральный, назальный, например, с помощью спрея, ректальный, интравагинальный, парентеральный, интрацестернальный и местный, например, с помощью порошков, мазей или капель, в том числе буккальный и подъязычный.

Вне зависимости от выбранного пути введения соединения по данному изобретению, которые можно использовать в подходящей гидратированной форме, и/или фармацевтические композиции по данному изобретению готовят в виде фармацевтически приемлемых дозированных форм традиционными способами, известными специалистам в данной области техники.

Фактические уровни дозировок активных ингредиентов в фармацевтических композициях по этому изобретению можно варьировать так, чтобы получить количество активного ингредиента, которое является эффективным для достижения необходимого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и режима введения, без токсичности для пациента.

Выборный уровень дозировки будет зависеть от ряда факторов, включая активность конкретного применяемого соединения по данному изобретению или его сложного эфира, соли или амида, путь введения, время введения, скорость выведения или метаболизма конкретного применяемого соединения, скорость и степень всасывания, длительность лечения, другие лекарственные препараты, соединения и/или материалы, применяемые в комбинации с конкретным применяемым соединением, возраст, пол, массу, патологическое состояние, общее состояние здоровья и анамнез пациента, лечение которого проводят, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

Врач или ветеринар, имеющий соответствующую квалификацию в данной области техники, может легко определить и прописать необходимое эффективное количество фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать с доз соединений по изобретению, используемых в фармацевтической композиции, на уровнях ниже необходимого, чтобы получить желаемый терапевтический эффект, и постепенно повышать дозировку до достижения желаемого эффекта.

В общем случае подходящая суточная доза соединения по изобретению будет таким количеством соединения, которое является самой низкой дозой, эффективной для оказания терапевтического эффекта. Такая эффективная доза в общем случае будет зависеть от факторов, описанных выше. В общем случае пероральные, внутривенные, интрацеребровентрикулярные и подкожные дозы соединений по этому изобретению для

пациента, в случае применения для указанного анальгетического эффекта, будут находиться в диапазоне от около 0,0001 до около 100 мг на килограмм массы тела в сутки.

В определенных вариантах реализации дозу соединения или композиции вводят субъекту каждые сутки, через сутки, через двое суток, через трое суток, один раз в неделю, дважды в неделю, трижды в неделю или один раз каждые две недели. При необходимости эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде двух, трех, четырех, пяти, шести или более частей дозы, вводимых отдельно через соответствующие интервалы в течение суток, необязательно, в единичных дозированных формах. В некоторых вариантах реализации дозу(ы) соединения или композиции вводят в течение 2 суток, 3 суток, 5 суток, 7 суток, 14 суток или 21 суток. В определенных вариантах реализации дозу соединения или композиции вводят в течение 1 месяца, 1,5 месяца, 2 месяцев, 2,5 месяца, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев или более.

Вышеописанные схемы введения приведены исключительно в иллюстративных целях и не должны считаться ограничивающими. Специалисту в данной области техники понятно, что все дозы входят в объем данного изобретения.

Пациент, получающий такое лечение, представляет собой любое животное, нуждающееся в нем, включая приматов, в частности, людей, и других млекопитающих, таких как лошади, крупный рогатый скот, свиньи и овцы; а также домашняя птица и домашние животные в целом.

Соединения для применения в способах по данному изобретению можно вводить сами по себе или в виде смесей с фармацевтически приемлемыми носителями, и также можно вводить в сочетании с противомикробными агентами, такими как пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды и гликопептиды. Таким образом, комбинированная терапия включает последовательное, одновременное и отдельное введение активного соединения таким образом, чтобы терапевтический эффект первого вводимого компонента полностью не исчезал во время введения последующего.

Добавление активного соединения по изобретению в корм для животных предпочтительно осуществляют путем приготовления соответствующей предварительной кормовой смеси, содержащей активное соединение в эффективном количестве, и включения предварительной кормовой смеси в полный рацион.

В альтернативном варианте в корм можно подмешивать промежуточный концентрат или кормовую добавку, содержащие активный ингредиент. Способ, которым можно готовить и применять такие предварительные кормовые смеси и полные рационы,

описан в книгах (таких как "Applied Animal Nutrition", W.H. Freedman and CO., San Francisco, U.S.A., 1969 или "Livestock Feeds and Feeding" O and B books, Corvallis, Ore., U.S.A., 1977).

Можно применять технологию микроэмульгации для улучшения биодоступности липофильных (нерастворимых в воде) фармацевтических агентов. Примеры включают Trimetrine (Dordunoo, S. K., et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 17(12), 1685-1713, 1991) и REV 5901 (Sheen, P. C., et al., J Pharm Sci 80(7), 712-714, 1991). Помимо прочего, микроэмульгация обеспечивает повышение биодоступности за счет преимущественного всасывания в лимфатической системе вместо системы кровообращения, что позволяет миновать печень и предотвращает разложение соединений в гепатобилиарной системе циркуляции.

Контролируемое высвобождение

Характеристики высвобождения лекарственной формы по данному изобретению зависят от инкапсулирующего материала, концентрации инкапсулированного лекарственного препарата и присутствия веществ, модифицирующих высвобождение. Высвобождение можно сделать зависимым от pH, например, используя чувствительное к pH покрытие, которое обеспечивает высвобождение только при низком pH, таком как в желудке, или более высоком pH, таком как в кишечнике. Можно использовать кишечнорастворимое покрытие, чтобы предотвратить высвобождение ранее, чем после прохождения через желудок. Несколько типов покрытия или смеси цианомида, инкапсулированного в разных материалах, можно использовать для обеспечения начального высвобождения в желудке с последующим высвобождением в кишечнике. Высвобождение также можно регулировать путем включения солей или порообразующих агентов, которые могут повышать поглощение воды или высвобождение лекарственного препарата посредством диффузии из капсулы. Также можно использовать в эксципиенты, которые модифицируют растворимость лекарственного препарата, чтобы контролировать скорость высвобождения. Также можно включать агенты, которые усиливают распад матрицы или высвобождение из матрицы. Их можно добавлять к лекарственному препарату, добавлять в виде отдельной фазы (т. е. в виде частиц) или совместно растворять в полимерной фазе в зависимости от соединения. Некоторые типы усилителей распада включают неорганические соли, такие как сульфат аммония и хлорид аммония, органические кислоты, такие как лимонная кислота, бензойная кислота и аскорбиновая кислота, неорганические основания, такие как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цинка и гидроксид цинка, и органические основания, такие как протаминсульфат, спермин,

холин, этаноламин, диэтаноламин и триэтаноламин, а также поверхностно-активные вещества, такие как Твин® и Плуороник®. Порообразующие агенты, которые придают матрицам микроструктуру (т. е. водорастворимые соединения, такие как неорганические соли и сахара) добавляют в виде частиц. Их диапазон должен составлять от одного до тридцати процентов (масс./масс. полимера).

Поглощение также можно регулировать, изменяя время нахождения частиц в кишечнике. Это можно обеспечивать, например, путем покрытия частиц мукоадгезивным полимером или выбора его в качестве инкапсулирующего материала. Примеры включают большинство полимеров со свободными карбоксильными группами, такие как хитозан, целлюлозы и, в особенности, полиакрилаты (в контексте данного документа полиакрилаты относятся к полимерам, содержащим акрилатные группы и модифицированные акрилатные группы, таким как цианоакрилаты и метакрилаты).

Следует понимать и ожидать, что специалист в данной области техники может осуществлять вариации принципов описанного в данном документе изобретения, и подразумевается, что такие модификации включены в объем данного изобретения. Следующие примеры дополнительно иллюстрируют данное изобретение, но их не следует воспринимать, как ограничивающие каким-либо образом объем данного изобретения. Все ссылки, цитируемые в данном документе, в полном объеме включены посредством ссылки.

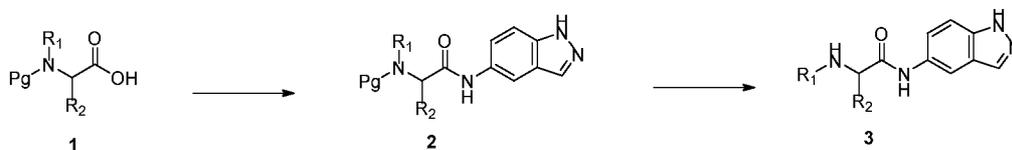
ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1

Все растворители и реагенты получали на коммерческой основе и использовали в том виде, в котором они были получены. Спектры ¹H ЯМР записывали на приборе Bruker (300 МГц или 400 МГц) в указанных дейтерированных растворителях. Значения химического сдвига приведены в м. д., а константы взаимодействия приведены в герцах. Все конечные соединения очищали методом флэш-хроматографии, используя силикагель с номером сита 220–400, или обращенно-фазовой ВЭЖХ с CH₃CN/водой в качестве растворителей. Тонкослойную хроматографию проводили на силикагелевых планшетах 60 F-254 (толщиной 0,25 мм). Визуализацию осуществляли с помощью УФ-света и/или 10% фосфорномолибденовой кислоты в этаноле. Номинальные (низкого разрешения) масс-спектры снимали на масс-спектрометре Waters LCT или Applied Biosystems API 3000. Масс-спектры высокого разрешения (МСВР) снимали на масс-спектрометре Waters LCT или Agilent TOF. Все остальные ЖХ-МС эксперименты проводили на ВЭЖХ-системе Agilent 1100, сопряженной с одноквадрупольным масс-спектрометром Agilent. Чистоту

соединения определяли методом ЖХ-МС с длинами волн 230 нм и 254 нм. Все конечные соединения, приведенные в данном документе, имеют чистоту $\geq 95\%$.

Общая процедура А

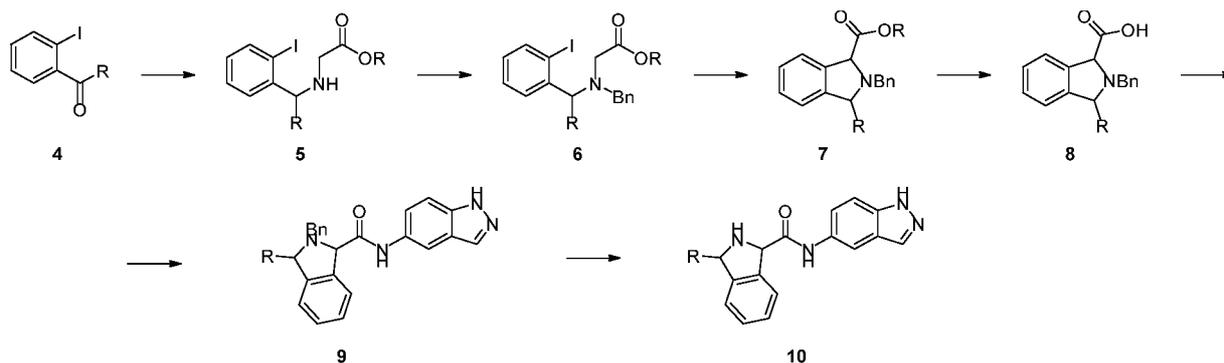


ЭДКИ-сопряжение: соединение общей структуры **1** (1 экв.), ЭДКИ (1 экв.), НОВt (0,2 экв.) и ДИЭА (2 экв.) растворяли в ДМФ, перемешиваемом при 25 °С, в течение 5 мин. Затем к смеси добавляли амин (1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Смесь вливали в воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Этот остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением соединения общей структуры **2**.

НАТУ-сопряжение: соединение общей структуры **1** (1 экв.), НАТУ (1,25 экв.) и ДИПЭА (1,5 экв.) растворяли в ДМФ, перемешиваемом при 23 °С, в течение 15 минут. В реакционную смесь вносили 1*H*-индазол-5-амин (1 экв.) и продолжали перемешивать раствор при 23 °С еще в течение 16 часов. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали на силикагеле с получением необходимого соединения общей структуры **2**.

Вос-удаление защиты: соединение общей структуры **2** растворяли в ДХМ и вносили в раствор 4 Н НСl в диоксане. Реакционную смесь перемешивали при 23 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной реакционной смеси, которую очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением необходимого соединения общей структуры **3**.

Удаление бензиловой группы: соединение общей структуры **2** (1 экв.) и конц. НСl (1,2 экв.) растворяли в MeOH и добавляли 10% сухой Pd/C. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм.) при 50°С в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением необходимого соединения общей структуры **3**.

Общая процедура В

Аминную соль HCl (2 эквив.) растворяли в метаноле и добавляли триэтиламин (2 эквив.). Реакционный раствор перемешивали в течение 15 мин после чего добавляли кетон или альдегид общей структуры **4** (1 эквив.) вместе с HOAc (4 эквив.). Перемешивание продолжали еще в течение 15 мин и добавляли NaBH₃CN. Температуру реакции поднимали до 60 °С и продолжали перемешивание в течение 16 часов. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали на силикагеле с получением необходимого соединения общей структуры **5**.

K₂CO₃ (2 эквив.), LiI (0,05 эквив.) и бензилбромид добавляли в раствор соединения общей структуры **5** (1 эквив.) в MeCN при комнатной температуре. Температуру реакции поднимали до 60°С и продолжали перемешивание в течение 16 часов. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали на силикагеле с получением необходимого соединения общей структуры **6**.

Раствор соединения общей структуры **6** (1 эквив.), Pd(PPh₃)₄ (0,15 эквив.), K₃PO₄ (3 эквив.) в ТГФ продували азотом в течение пяти минут при комнатной температуре. Температуру реакции поднимали до 120°С и продолжали перемешивание в течение 48 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали остаток методом хроматографии на силикагеле с получением необходимого соединения общей структуры **7**.

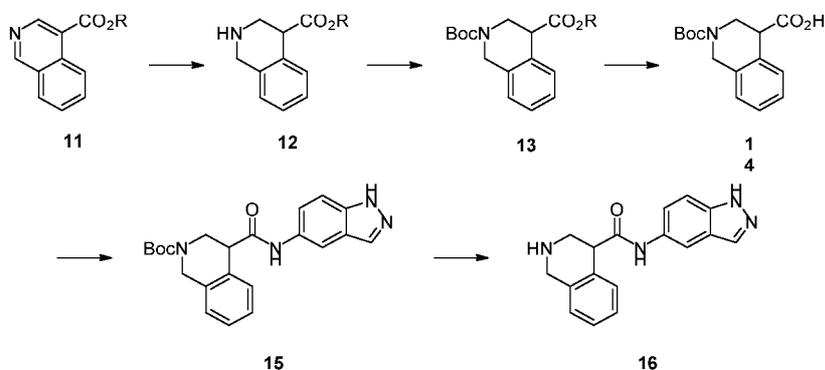
Соединение общей структуры **7** (1 эквив.) растворяли в водной смеси метанола и добавляли NaOH (2 эквив.). Реакционную смесь продолжали перемешивать при 30°С в течение 16 часов. Реакционный раствор подкисляли до pH = 5. Очистку неочищенного

остатка осуществляли методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением необходимого соединения общей структуры **8**.

Соединение общей структуры **8** (1 эквив.), НАТУ (1,25 эквив.) и ДИПЭА (1,5 эквив.) растворяли в ДМФ и перемешивали при 23°C в течение 15 минут. В реакционную смесь вносили 1*H*-индазол-5-амин (1 эквив.) и продолжали перемешивать раствор при 23 °С еще в течение 16 часов. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали на силикагеле с получением необходимого соединения общей структуры **9**.

Соединение общей структуры **9** (1 экв.) и конц. HCl (1,2 экв.) растворяли в MeOH и добавляли 10% сухого Pd/C. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм.) при 50 °С в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением необходимого соединения общей структуры **10**.

Общая процедура С



Соединение общей структуры **11** (1 эквив.) растворяли в уксусной кислоте и добавляли PtO₂ (0,1 эквив.). Реакционный раствор перемешивали в атмосфере водорода (1 атм.) при комнатной температуре в течение 16 часов. Полученный в результате раствор отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подщелачивали с помощью 2 Н NaOH до pH = 9 и экстрагировали смесь EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали на силикагеле с получением необходимого соединения общей структуры **12**.

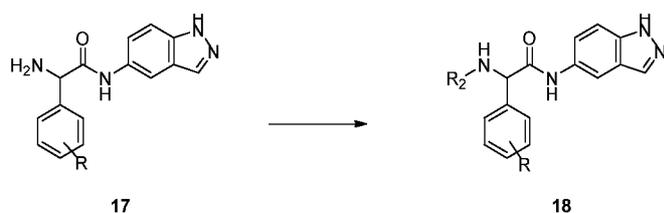
Соединение общей структуры **12** (1 эквив.) растворяли в ДХМ и добавляли Vos_2O (1,5 эквив.), ДИПЭА (2 эквив.). Реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали на силикагеле с получением необходимого соединения общей структуры **13**.

Соединение общей структуры **13** (1 эквив.) растворяли в водной смеси метанола и добавляли NaOH (2 эквив.). Реакционную смесь продолжали перемешивать при 30°C в течение 16 часов. Реакционный раствор подкисляли до $\text{pH} = 5$. Очистку неочищенного остатка осуществляли методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением необходимого соединения общей структуры **14**.

Соединение общей структуры **14** (1 эквив.), NATU (1,25 эквив.) и ДИПЭА (1,5 эквив.) растворяли в ДМФ и перемешивали при 23°C в течение 15 минут. В реакционную смесь вносили 1*H*-индазол-5-амин (1 эквив.) и продолжали перемешивать раствор при 23°C еще в течение 16 часов. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали на силикагеле с получением необходимого соединения общей структуры **15**.

Соединение общей структуры **15** растворяли в ДХМ и вносили в раствор 4 н. HCl в диоксане. Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной реакционной смеси, которую очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением необходимого соединения общей структуры **16**.

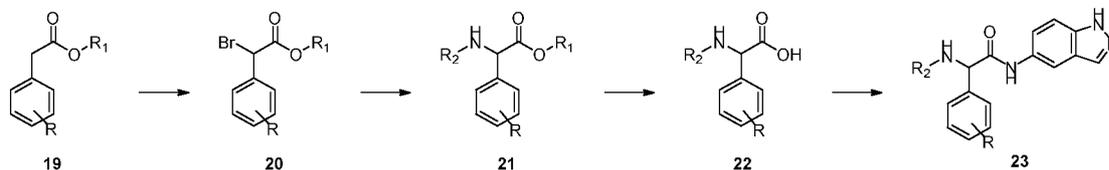
Общая процедура D



Раствор соединения общей структуры **17** (1 экв.) и альдегид или кетон (1 экв.) в MeOH (3,00 мл) перемешивали при 23°C в течение 16 ч. Через 16 часов добавляли NaBH_3CN (1,2 эквив.) и перемешивали смесь в течение дополнительных 3 часов.

Реакционную смесь гасили добавлением воды, а полученную в результате смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением соединения общей структуры **18**.

Общая процедура E



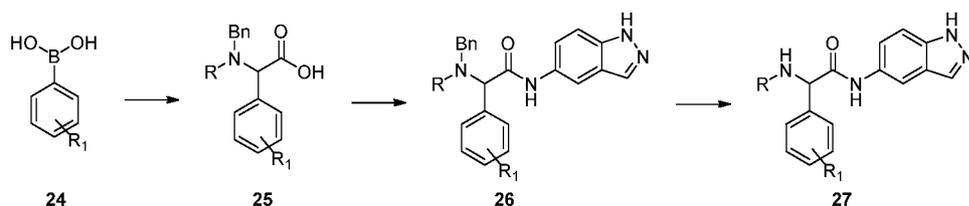
Соединение общей структуры **19** (1 эквив.) растворяли в CCl₄ и добавляли AIBN (0,1 эквив.), а затем NBS (1,2 эквив.) при комнатной температуре. Температуру реакции поднимали до 60 °С и продолжали перемешивание в течение 16 часов. Реакционную смесь отфильтровывали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный материал **20** использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Соединение общей структуры **20** (1 эквив.) и алкиламин (2 эквив.) в ТГФ перемешивали при 70 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали материал методом хроматографии на силикагеле с получением соединения общей структуры **21**.

NaOH (2 экв.) вносили в реакционный сосуд, содержащий соединение общей структуры **21** (1 экв.), растворенное в смеси MeOH/H₂O. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в воде (10 мл) и аккуратно нейтрализовали 6 Н HCl до pH = 8. Суспензию фильтровали, а твердые вещества собирали и сушили с получением соединения общей структуры **22**.

Соединение общей структуры **22** (1 эквив.), NATU (1,25 эквив.) и ДИПЭА (2 эквив.) растворяли в ДМФ и перемешивали при 20 °С в течение 15 минут. В реакционную смесь вносили 1*H*-индазол-5-амин (1 эквив.) и перемешивали при 20 °С в течение 15,8 часа. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением соединения общей структуры **23**.

Общая процедура F



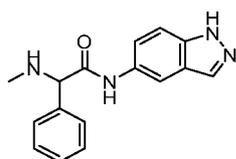
Бензиламин (1 эквив.) растворяли в дихлорметане. В реакционную смесь добавляли соответствующую арилборную кислоту **24** (1 эквив.), а затем глиоксиловую кислоту (1 эквив.) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 40 °С и поддерживали температуру в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением соединения общей структуры **25**.

Соединение общей структуры **25** (1 эквив.), НАТУ (1,25 эквив.) и ДИПЭА (2 эквив.) растворяли в ДМФ и перемешивали при 20 °С в течение 15 минут. В реакционную смесь вносили 1*H*-индазол-5-амин (1 эквив.) и перемешивали при 20 °С в течение 16 часа. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали методом нормально-фазовой хроматографии на силикагеле с получением соединения общей структуры **26**.

Соединение общей структуры **26** (1 экв.) и конц. HCl (1,2 экв.) растворяли в MeOH и добавляли 10% сухого Pd/C. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм.) при 60 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением необходимого соединения общей структуры **27**.

ПРИМЕР 2

N-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(метиламино)-2-фенилацетамид

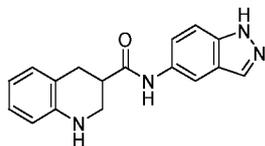


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(метиламино)-2-фенилацетамида в виде грязно-белого твердого вещества (80%). ¹H ЯМР

(400 МГц, CD₃OD) δ 8,34 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,68–7,65 (м, 2H), 7,60–7,53 (м, 5H), 5,1 (с, 1H), 2,69 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 281,1 (M+H).

ПРИМЕР 3

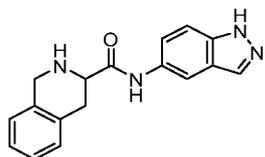
N-(1*H*-индазол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1*H*-индазол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (23%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*₃) δ 13,75 (с, 1H), 10,84 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,26 (м, 2H), 7,71 (м, 2H), 7,28 (м, 2H), 6,63 (с, 1H), 4,21 (м, 1H), 3,97 (м, 1H), 3,65 (м, 3H). МС (ЭР+) m/e 293,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 4

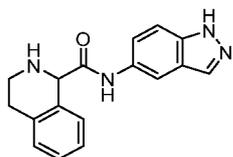
N-(1*H*-индазол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1*H*-индазол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (51%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,99 (шир. с, 1H), 9,96 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,53–7,48 (м, 2H), 7,20–7,12 (м, 3H), 7,10–7,08 (м, 1H), 4,10–3,93 (м, 3H), 3,75–3,64 (м, 1H), 3,07–3,02 (м, 1H), 2,93–2,91 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 293,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 5

N-(1*H*-индазол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамид

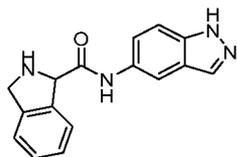


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1*H*-индазол-5-ил)-

1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамид в виде белого твердого вещества (18%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,97 (с, 1H), 10,16 (с, 1H), 8,21(с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,52–7,46 (м, 2H), 7,37–7,35 (м, 1H), 7,18–7,13 (м, 3H), 4,64 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 3,25–3,22 (м, 1H), 2,97–2,81 (м, 2H), 2,75–2,65 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 293,1 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 6

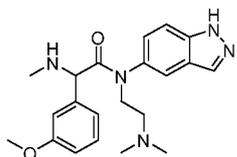
N-(1*H*-индазол-5-ил)изоиндолин-1-карбоксамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу В. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1*H*-индазол-5-ил)изоиндолин-1-карбоксамид в виде белого твердого вещества (10%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,99 (шир. с, 1H), 10,09 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,56–7,44 (м, 3H), 7,34–7,20 (м, 3H), 4,96 (шир. с, 1H), 4,40–4,26 (м, 2H), 3,79 (шир. с, 1H). МС (ЭР+) m/e 279,1 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 7

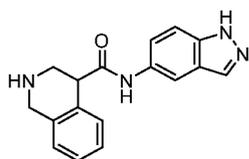
N-(2-(диметиламино)этил)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(3-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(2-(диметиламино)этил)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(3-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (50%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,28 (шир. с, 1H), 8,07 (шир. с, 1H), 7,78–6,91 (м, 5H), 6,54 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,01–3,67 (м, 3H), 3,61 (с, 3H), 2,32–2,11 (м, 3H), 2,11–2,10 (м, 9H). МС (ЭР+) m/e 382,1 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 8

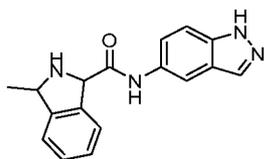
N-(1*H*-индазол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-карбоксамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **С**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1*H*-индазол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-карбоксамид в виде светло-коричневого твердого вещества (46%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,01 (шир. с, 1H), 10,59 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,50–7,48 (м, 1H), 7,44–7,42 (м, 1H), 7,29–7,22 (м, 1H), 7,20–7,13 (м, 3H), 4,05–4,00 (м, 1H), 3,95–3,85 (м, 1H), 3,79–3,75 (м, 1H), 3,37–3,33 (м, 1H), 3,22–3,19 (м, 1H). МС (ЭР+) *m/e* 293,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 9

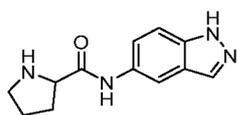
N-(1*H*-индазол-5-ил)-3-метилизоиндолин-1-карбоксамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1*H*-индазол-5-ил)-3-метилизоиндолин-1-карбоксамид в виде белого твердого вещества (29%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,99 (шир. с, 1H), 10,04 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,53–7,42 (м, 3H), 7,35–7,21 (м, 3H), 4,89 (с, 1H), 4,58–4,57 (м, 1H), 4,01 (с, 1H), 1,47 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 293,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 10

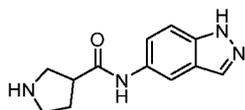
N-(1*H*-индазол-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **А**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1*H*-индазол-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества (33%). МС (ЭР+) *m/e* 231,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 11

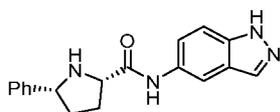
N-(1*H*-индазол-5-ил)пирролидин-3-карбоксамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **A**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1*H*-индазол-5-ил)пирролидин-3-карбоксамид в виде белого твердого вещества (41%). МС (ЭР+) *m/e* 231,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 12

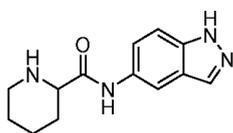
(2*S*,5*R*)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-5-фенилпирролидин-2-карбоксамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **A**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением (2*S*,5*R*)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-5-фенилпирролидин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества (26%). МС (ЭР+) *m/e* 307,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 13

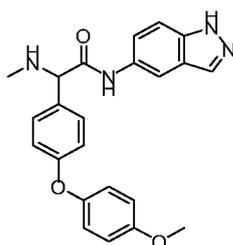
N-(1*H*-индазол-5-ил)пиперидин-2-карбоксамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **A**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1*H*-индазол-5-ил)пиперидин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества (39%). МС (ЭР+) *m/e* 245,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 14

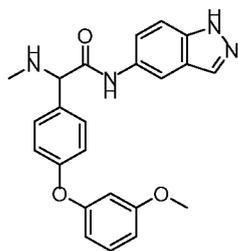
N-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(4-(4-метоксифенокси)фенил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **A**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(4-(4-метоксифенокси)фенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (7%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,97 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,47 (с, 2H), 7,45 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,00–6,93 (м, 4H), 6,89 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,20 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,60 (м, 1H), 2,30 (д, *J* = 4,8 Гц, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 403,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 15

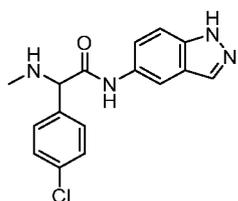
N-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(4-(3-метоксифенокси)фенил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **A**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(4-(3-метоксифенокси)фенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (8%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,98 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,51–7,48 (м, 4H), 7,27 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,00 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,72 (дд, *J* = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 6,58 (т, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,53 (дд, *J* = 8,0, 2,4 Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,31 (с, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 403,1 (M+H)⁺.

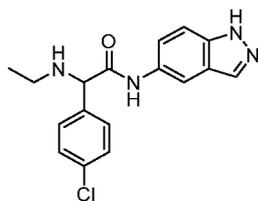
ПРИМЕР 16

2-(4-хлорфенил)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(метиламино)ацетамид

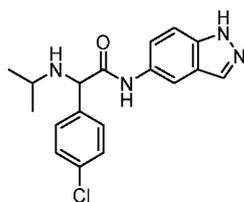


Реакцию проводили, следуя общему протоколу **D**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(4-хлорфенил)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (7%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,98 (с, 1H), 10,10 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,52–7,40 (м, 6H), 4,24 (с, 1H), 2,72 (м, 1H), 2,28 (с, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 315,0 (M+H)⁺.

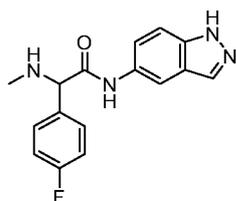
ПРИМЕР 17

2-(4-хлорфени)-2-(этиламино)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)ацетамид

Реакцию проводили, следуя общему протоколу **D**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(4-хлорфени)-2-(этиламино)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)ацетамида в виде белого твердого вещества (12%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,97 (с, 1H), 10,13 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,52 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,49–7,39 (м, 4H), 4,39 (с, 1H), 2,51–2,50 (м, 2H), 1,08 (т, *J* = 6,4 Гц, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 329,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 182-(4-хлорфенил)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(изопропиламино)ацетамид

Реакцию проводили, следуя общему протоколу **D**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(4-хлорфенил)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(изопропиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (49%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,99 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,09 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,00 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,52–7,45 (м, 3H), 7,44–7,39 (м, 3H), 4,51 (с, 1H), 2,70–2,66 (м, 1H), 1,03 (т, *J* = 6,4 Гц, 1H). МС (ЭР+) *m/e* 343,1 (M+H)⁺.

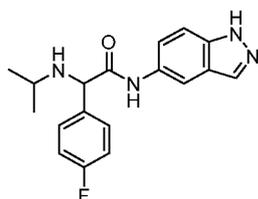
ПРИМЕР 192-(4-фторфенил)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(метиламино)ацетамид

Реакцию проводили, следуя общему протоколу **D**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(4-фторфенил)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (11%). ¹H ЯМР

(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,08 (с, 1H), 10,64 (с, 1H), 9,59–9,31 (м, 2H), 8,07 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 7,67–7,64 (м, 2H), 7,52 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,41–7,34 (м, 3H), 5,04 (с, 1H), 2,52 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 299,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 20

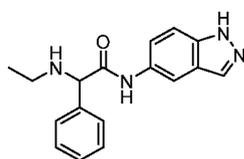
2-(4-фторфенил)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(изопропиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **D**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(4-фторфенил)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(изопропиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (54%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,99 (с, 1H), 10,17 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,10 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,52 (дд, $J = 8,4, 5,6$ Гц, 2H), 7,49–7,39 (м, 2H), 7,17 (т, $J = 8,8$ Гц, 2H), 4,51 (с, 1H), 2,72–2,66 (м, 1H), 1,04 (т, $J = 6,8$ Гц, 6H). МС (ЭР+) m/e 327,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 21

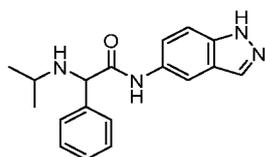
2-(этиламино)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-фенилацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **D**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(этиламино)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-фенилацетамида в виде белого твердого вещества (39%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,00 (с, 1H), 10,17 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,52–7,45 (м, 4H), 7,35 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,30–7,28 (м, 1H), 4,43 (с, 1H), 2,63–2,52 (м, 2H), 1,09 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 295,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 22

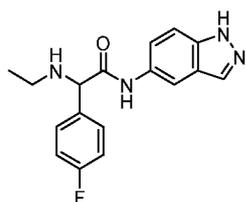
N-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(изопропиламино)-2-фенилацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **D**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(изопропиламино)-2-фенилацетамида в виде белого твердого вещества (63%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,99 (с, 1H), 10,17 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,11 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,00 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,52–7,41 (м, 4H), 7,34 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,30–7,27 (м, 1H), 4,51 (с, 1H), 2,72–2,69 (м, 1H), 1,04 (дд, *J* = 7,6, 6,4 Гц, 6H). МС (ЭР+) *m/e* 309,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 23

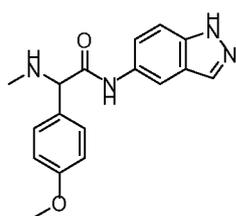
2-(этиламино)-2-(4-фторфенил)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **D**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(этиламино)-2-(4-фторфенил)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)ацетамида в виде белого твердого вещества (8%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,45 (с, 1H), 8,09 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,67–7,61 (м, 2H), 7,50 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,42 (дд, *J* = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,26–7,19 (м, 2H), 4,82 (с, 1H), 2,96–2,88 (м, 2H), 1,29 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 313,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 24

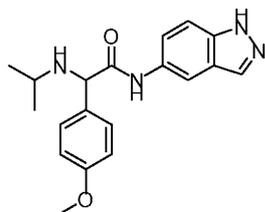
N-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(4-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **D**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(4-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (4%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,96 (с, 1H), 10,01 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,46 (с, 2H), 7,39 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6,90 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 4,15 (с, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,28 (с, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 311,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 25

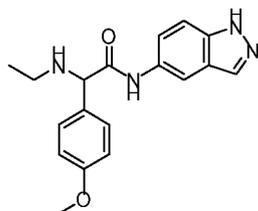
N-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(изопропиламино)-2-(4-метоксифенил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **D**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(изопропиламино)-2-(4-метоксифенил)ацетамида в виде белого твердого вещества (52%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,98 (с, 1H), 10,11 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,48–7,39 (м, 4H), 6,90 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,45 (с, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,72–2,68 (м, 1H), 1,05 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1,02 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 339,1 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 26

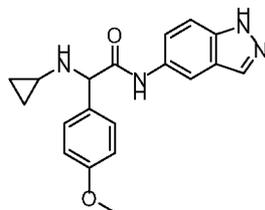
2-(этиламино)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(4-метоксифенил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **D**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(этиламино)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(4-метоксифенил)ацетамида в виде белого твердого вещества (5%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,97 (с, 1H), 10,10 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,50–7,41 (м, 4H), 6,91 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 4,37 (с, 1H), 3,73 (с, 1H), 2,60–2,53 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,08 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 325,1 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 27

2-(циклопропиламино)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(4-метоксифенил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **D**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(циклопропиламино)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(4-метоксифенил)ацетамида в виде белого твердого вещества (10%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,95 (с, 1H), 10,07 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,99 (д,

$J = 0,8$ Гц, 1H), 7,49–7,41 (м, 2H), 7,39 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,89 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 4,39 (с, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,05–2,00 (м, 1H), 0,42–0,33 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 337,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 28

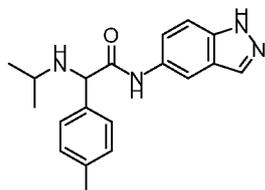
N-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(метиламино)-2-(*n*-толил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **D**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(метиламино)-2-(*n*-толил)ацетамида в виде белого твердого вещества (7%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,97 (с, 1H), 10,04 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,46 (с, 2H), 7,36 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,14 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 4,19 (с, 1H), 2,28 (д, $J = 7,2$ Гц, 6H). МС (ЭР+) m/e 295,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 29

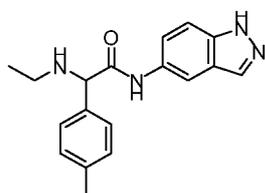
N-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(изопропиламино)-2-(*n*-толил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **D**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(изопропиламино)-2-(*n*-толил)ацетамида в виде белого твердого вещества (44%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,98 (с, 1H), 10,17 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,48–7,37 (м, 4H), 7,16 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 4,51 (с, 1H), 2,76–2,70 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 1,05 (дд, $J = 8,4, 6,4$ Гц, 6H). МС (ЭР+) m/e 323,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 30

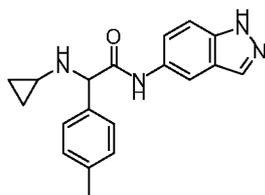
2-(этиламино)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(*n*-толил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **D**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(этиламино)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(*n*-толил)ацетамида в виде белого твердого вещества (13%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,97 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,48–7,44 (м, 2H), 7,37 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,15 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 4,34 (с, 1H), 2,59–2,51 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,07 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 309,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 31

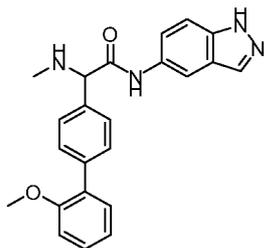
2-(циклопропиламино)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(*n*-толил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **D**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(циклопропиламино)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(*n*-толил)ацетамида в виде белого твердого вещества (23%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,96 (с, 1H), 10,07 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,48–7,42 (м, 2H), 7,35 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,13 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 4,40 (с, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,07–1,99 (м, 1H), 0,42–0,29 (м, 4H). МС (ЭР+) *m/e* 321,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 32

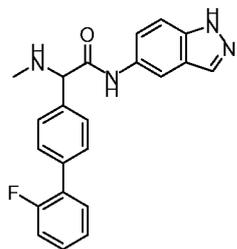
N-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **D**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(2'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-(метиламино)ацетамида в виде желтого твердого вещества (16%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,00 (шир. с, 1H), 10,13 (с, 2H), 8,28 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,53–7,43 (м, 6H), 7,33–7,30 (м, 1H), 7,27 (дд, *J* = 7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,01 (т, *J* = 6,4 Гц, 1H), 4,27 (с, 1H), 2,34 (с, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 387,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 33

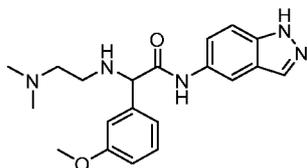
2-(2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **D**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (10%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,98 (с, 1H), 10,14 (с, 1H), 8,31 (с, 2H), 8,14 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,60 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,54–7,48 (м, 5H), 7,42–7,38 (м, 1H), 7,33–7,26 (м, 2H), 4,30 (с, 1H), 2,33 (с, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 375,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 34

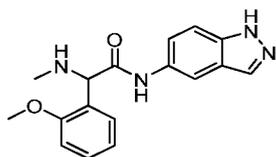
2-((2-(диметиламино)этил)амино)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(3-метоксифенил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **D**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-((2-(диметиламино)этил)амино)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(3-метоксифенил)ацетамида в виде белого твердого вещества (27%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,01 (шир. с, 1H), 10,19 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,49–7,43 (м, 2H), 7,27 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,07–7,04 (м, 2H), 6,86 (дд, *J* = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 4,36 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,65–2,57 (м, 2H), 2,55–2,53 (м, 2H), 2,25 (с, 6H). МС (ЭР+) *m/e* 368,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 35

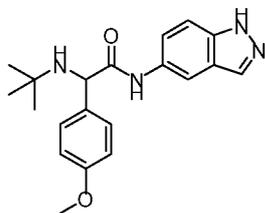
N-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(2-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **D**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(2-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде розового твердого вещества (10%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,03 (шир. с, 1H), 9,99 (шир. с, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,13 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,52–7,46 (м, 2H), 7,40 (дд, *J* = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,32–7,27 (м, 1H), 7,03 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,96 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,59 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,34 (с, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 311,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 36

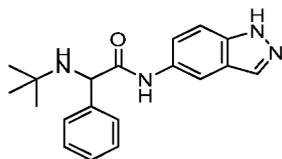
2-(*трет*-бутиламино)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(4-метоксифенил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **E**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(*трет*-бутиламино)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(4-метоксифенил)ацетамида в виде светло-коричневого твердого вещества (35%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,69 (с, 1H), 9,14 (м, 2H), 8,06 (с, 2H), 7,60 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,53 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,34 (дд, *J* = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,07 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 5,20–5,18 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 1,32 (с, 9H). МС (ЭР+) *m/e* 353,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 37

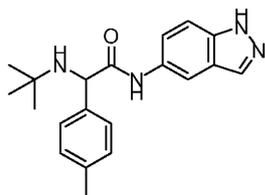
2-(*трет*-бутиламино)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-фенилацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **E**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(*трет*-бутиламино)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-фенилацетамида в виде пурпурного твердого вещества (4%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,99 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,49–7,46 (м, 4H), 7,32 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,26–7,22 (м, 1H), 4,50 (с, 1H), 1,10 (с, 9H). МС (ЭР+) *m/e* 323,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 38

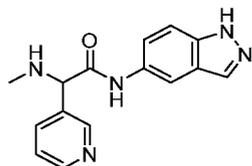
2-(*трет*-бутиламино)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(*n*-толил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу Е. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(*трет*-бутиламино)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(*n*-толил)ацетамида в виде белого твердого вещества (12%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,98 (с, 1H), 10,20 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,49–7,43 (м, 2H), 7,34 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,12 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 4,44 (с, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,09 (с, 9H). МС (ЭР+) *m/e* 337,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 39

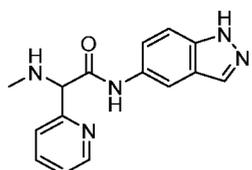
N-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(метиламино)-2-(пиридин-3-ил)ацетамида



Реакцию проводили, следуя общему протоколу Е. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(метиламино)-2-(пиридин-3-ил)ацетамида в виде белого твердого вещества (9%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,02 (шир. с, 1H), 10,21 (с, 1H), 8,69 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,50 (дд, *J* = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,90–7,88 (м, 1H), 7,50–7,45 (м, 2H), 7,41–7,39 (м, 1H), 4,34 (с, 1H), 2,32 (с, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 282,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 40

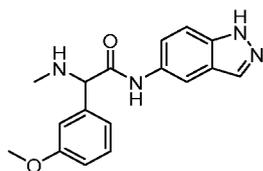
N-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(метиламино)-2-(пиридин-2-ил)ацетамида



Реакцию проводили, следуя общему протоколу Е. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(метиламино)-2-(пиридин-2-ил)ацетамида в виде грязно-белого твердого вещества (15%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,98 (шир. с, 1H), 10,19 (с, 1H), 8,54 (дд, *J* = 4,8, 0,8 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,14 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,84–7,79 (м, 1H), 7,60 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,34–7,30 (м, 1H), 4,44 (с, 1H), 2,36 (с, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 282,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 41

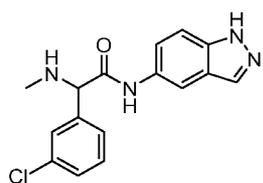
N-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(3-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу Е. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(3-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде грязно-белого твердого вещества (42%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,99 (с, 1Н), 10,11 (с, 1Н), 8,23 (с, 1Н), 8,12 (с, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,48–7,44 (м, 2Н), 7,27 (т, *J* = 8,0 Гц, 1Н), 7,11–7,04 (м, 2Н), 6,88–6,83 (м, 1Н), 4,26 (с, 1Н), 3,76 (с, 3Н), 2,31 (с, 3Н). МС (ЭР+) *m/e* 311,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 42

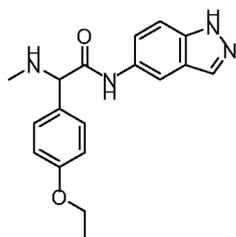
2-(3-хлорфенил)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу Е. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфенил)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(метиламино)ацетамида в виде грязно-белого твердого вещества (63%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,00 (шир. с, 1Н), 10,16 (шир. с, 1Н), 8,19 (с, 1Н), 8,12 (с, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,59 (с, 1Н), 7,51–7,43 (м, 3Н), 7,42–7,31 (м, 2Н), 4,31 (с, 1Н), 2,30 (с, 3Н). МС (ЭР+) *m/e* 315,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 43

2-(4-этоксифенил)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(метиламино)ацетамид

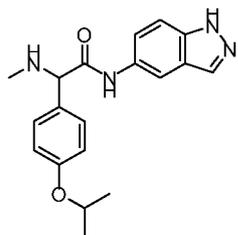


Реакцию проводили, следуя общему протоколу Е. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(4-этоксифенил)-*N*-

(1*H*-индазол-5-ил)-2-(метиламино)ацетамида в виде грязно-белого твердого вещества (59%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,02 (шир. с, 1H), 10,11 (шир. с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,49–7,43 (м, 2H), 7,40 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6,90 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 4,26 (с, 1H), 4,00 (кв, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,31 (т, *J* = 6,8 Гц, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 324,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 44

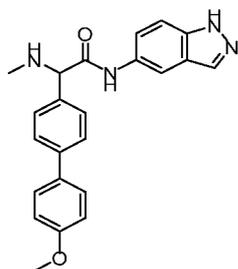
N-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(4-изопропоксифенил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу Е. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(4-изопропоксифенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде грязно-белого твердого вещества (67%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,99 (шир. с, 1H), 10,10 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,14–8,13 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,47 (с, 2H), 7,38 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6,89 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 4,61–4,54 (м, 1H), 4,23 (с, 1H), 2,31 (с, 3H), 1,24 (д, *J* = 6,0 Гц, 6H). МС (ЭР+) *m/e* 339,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 45

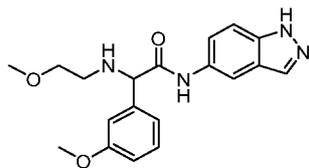
N-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу Е. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (34%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,99 (шир. с, 1H), 10,14 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,14 (т, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,62–7,54 (м, 6H), 7,48–7,46 (м, 2H), 7,03–7,00 (м, 2H), 4,31 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,34 (с, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 387,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 46

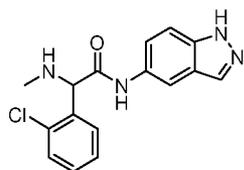
N-(1*H*-индазол-5-ил)-2-((2-метоксиэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **Е**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-((2-метоксиэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамида в виде грязно-белого твердого вещества (16%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,07 (с, 1H), 10,61 (с, 1H), 9,55 (с, 2H), 8,07 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,52 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,45–7,36 (м, 2H), 7,25–7,21 (м, 2H), 7,07–7,04 (м, 1H), 5,07 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,78–3,59 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,11 (м, 1H), 2,99 (м, 1H). МС (ЭР+) *m/e* 355,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 47

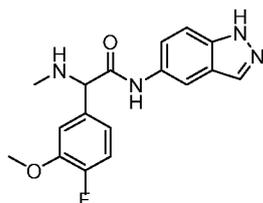
2-(2-хлорфенил)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **Е**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(2-хлорфенил)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(метиламино)ацетамида в виде грязно-белого твердого вещества (32%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,03 (шир. с, 1H), 10,14 (с, 1H), 8,17–8,14 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,61–7,58 (м, 1H), 7,50–7,46 (м, 3H), 7,37–7,30 (м, 2H), 4,67 (с, 1H), 2,35 (с, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 315,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 48

2-(4-фтор-3-метоксифенил)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(метиламино)ацетамид

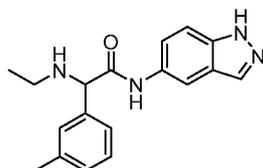


Реакцию проводили, следуя общей процедуре **Г**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(4-фтор-3-метоксифенил)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого

вещества (49%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,00 (с, 1H), 10,15 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,50–7,44 (м, 2H), 7,34 (дд, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,21–7,16 (м, 1H), 7,07–7,03 (м, 1H), 4,31 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,32 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 329,1 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 49

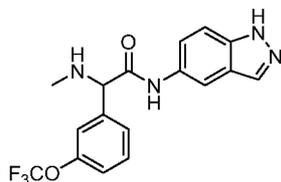
2-(этиламино)-N-(1H-индазол-5-ил)-2-(m-толил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **Г**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(этиламино)-N-(1H-индазол-5-ил)-2-(m-толил)ацетамида в виде желтого твердого вещества (30%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,08 (с, 1H), 10,66 (с, 1H), 9,44–9,37 (м, 2H), 8,10–8,06 (м, 2H), 7,52 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,47–7,36 (м, 4H), 7,31 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,04 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 2,98–2,84 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,23 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 309,1 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 50

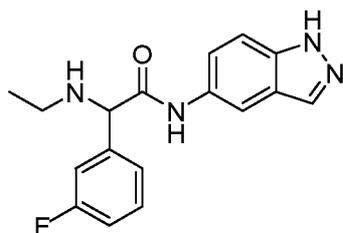
N-(1H-индазол-5-ил)-2-(метиламино)-2-(3-(трифторметокси)-фенил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **Г**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(1H-индазол-5-ил)-2-(метиламино)-2-(3-(трифторметокси)-фенил)ацетамида в виде белого твердого вещества (27%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,00 (шир. с, 1H), 10,18 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,54–7,44 (м, 5H), 7,30–7,28 (м, 1H), 4,34 (с, 1H), 2,30 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 365,0 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 51

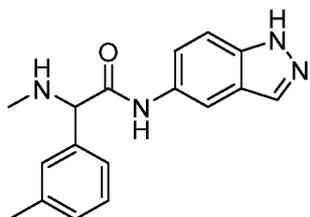
2-(этиламино)-2-(3-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **Г**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(этиламино)-2-(3-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)ацетамида в виде белого твердого вещества (21%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,99 (с, 1H), 10,16 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,50–7,33 (м, 5H), 7,14–7,09 (м, 1H), 4,43 (с, 1H), 2,60–2,53 (м, 2H), 1,09 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 313,1 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 52

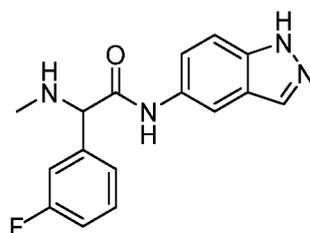
N-(1H-индазол-5-ил)-2-(метиламино)-2-(*m*-толил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **Г**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1H-индазол-5-ил)-2-(метиламино)-2-(*m*-толил)ацетамида в виде белого твердого вещества (11%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,99 (с, 1H), 10,11 (с, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,13 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,49–7,45 (м, 2H), 7,32–7,23 (м, 3H), 7,11 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 2,31 (с, 6H). МС (ЭР+) m/e 295,1 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 53

2-(3-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-2-(метиламино)ацетамид

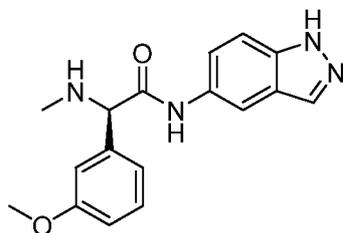


Реакцию проводили, следуя общей процедуре **Г**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-фторфенил)-N-(1H-индазол-5-ил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (11%). ^1H ЯМР

(400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,99 (с, 1H), 10,14 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,50–7,32 (м, 5H), 7,14–7,10 (м, 1H), 4,30 (с, 1H), 2,30 (с, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 299,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 54

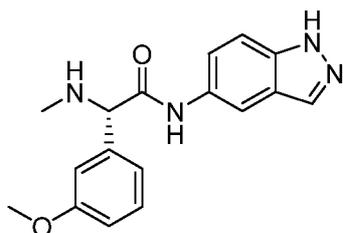
(*R*)-N-(1H-индазол-5-ил)-2-(3-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **F**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением (*R*)-N-(1H-индазол-5-ил)-2-(3-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (17%). Энантиомеры разделяли методом СФХ (колонка DAICEL CHIRALPAK AD). Подвижная фаза: 55% EtOH с 0,1% NH₄OH в CO₂, скорость потока 70 г/мин с получением необходимого соединения с 99% энантиомерной чистоты. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,97 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,47 (с, 2H), 7,26 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,09–7,05 (м, 2H), 6,85 (дд, *J* = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,30 (с, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 311,1 (M+H)⁺. [α]^{25°C}_D = +98,86 (с = 0,2 в MeOH).

ПРИМЕР 55

(*S*)-N-(1H-индазол-5-ил)-2-(3-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамид

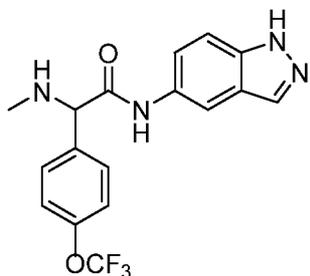


Реакцию проводили, следуя общей процедуре **F**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением (*S*)-N-(1H-индазол-5-ил)-2-(3-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (12%). Энантиомеры разделяли методом СФХ (колонка DAICEL CHIRALPAK AD). Подвижная фаза: 55% EtOH с 0,1% NH₄OH в CO₂, скорость потока 70 г/мин с получением необходимого соединения с 99% энантиомерной чистоты. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,97 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,47 (с, 2H), 7,26 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H),

7,09–7,05 (м, 2H), 6,85 (дд, $J = 8,0, 2,4$ Гц, 1H), 4,20 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,30 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 311,1 (M+H)⁺. $[\alpha]^{25^\circ\text{C}}_{\text{D}} = -96,44$ (с = 0,2 в MeOH).

ПРИМЕР 56

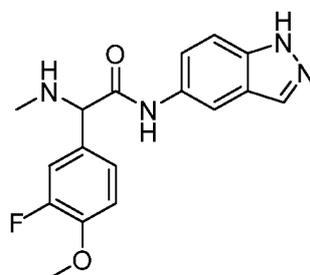
N-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(метиламино)-2-(4-(трифторметокси)фенил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **F**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(метиламино)-2-(4-(трифторметокси)фенил)ацетамида в виде коричневого твердого вещества (19%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,99 (с, 1H), 10,15 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,62 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,50–7,45 (м, 2H), 7,36 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,30 (с, 1H), 2,30 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 365,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 57

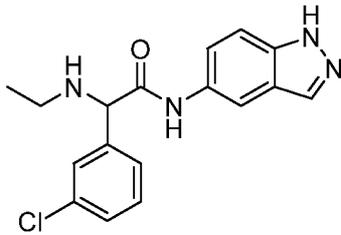
2-(3-фтор-4-метоксифенил)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **F**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-фтор-4-метоксифенил)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (29%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,99 (с, 1H), 10,07 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,49–7,44 (м, 2H), 7,35 (дд, $J = 12,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,16–7,12 (м, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,28 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 329,0 (M+H)⁺.

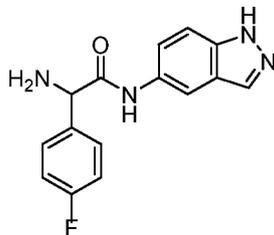
ПРИМЕР 58

2-(3-хлорфенил)-2-(этиламино)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)ацетамид

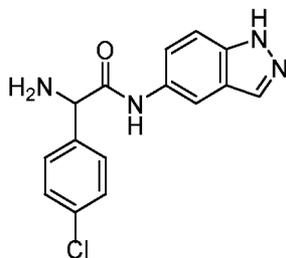


Реакцию проводили, следуя общей процедуре **F**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-хлорфени)-2-(этиламино)-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)ацетамида в виде коричневого твердого вещества (19%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,53 (с, 1H), 8,08 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,53–7,39 (м, 5H), 4,55 (с, 1H), 2,83–2,68 (м, 2H), 1,24 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 329,1 (M+H) $^+$.

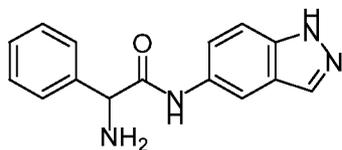
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 1



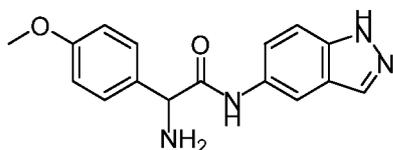
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 2



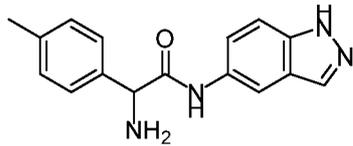
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 3



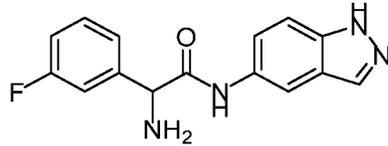
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 4



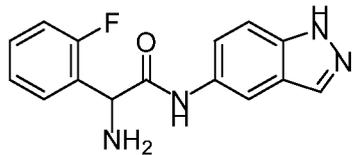
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 5



СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 6



СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 7



ПРИМЕР 59

Определение ингибирующей ROCK активности соединений *in vitro* (анализ Z'lyte): рекомбинантные белки ROCK1 (аминокислоты 1–535) и ROCK2 (аминокислоты 1–552) приобретали у ThermoFisher Scientific. Активность соединений определяли с помощью набора киназ Z'lyte (ThermoFisher Scientific) и рассчитывали IC₅₀.

Определение ингибирующей ROCK активности соединений в клетках A7R5: клетки A7R5 линии клеток гладкой мускулатуры аорты крыс поддерживали в среде DMEM с 10% фетальной бычьей сыворотки. Клетки высевали при плотности 5000 клеток/лунка в 96-луночные планшеты на 24 часа и после этого обрабатывали 90 мин исследуемыми соединениями. Затем клетки фиксировали и обрабатывали в соответствии с руководством набора для внутриклеточного колориметрического определения методом ИФА (Thermo Scientific). Клеточные уровни легких цепей фосфо-миозина (ppMlc, Thr18/Ser19) определяли после обработки контрольным ДМСО или исследуемыми соединениями, используя набор для внутриклеточного ИФА-анализа. Процентный уровень ингибирования рассчитывали, подставляя данные, полученные для 1 мкМ (или 10 мкМ) соединения, в формулу $[1 - (\text{соединение}/\text{ДМСО})] \times 100\%$. Данные ppMlc, полученные при 9-точечном 2-кратном серийном разведении соединений, подставляли в подобранную функцию нелинейной регрессионной кривой программного обеспечения GraphPad Prism, чтобы рассчитать IC₅₀ в клетках.

Анализ клеток NIH3T3 с помощью управляемого промотором Acta2 репортерного гена люциферазы: Создавали линию клеток NIH3T3, стабильно экспрессирующую репортерный ген люциферазы, управляемый промотором человеческого гена ACTA2 (-1000-1 п. о.) (NIH3T3-Acta2-люцифераза). Клетки высевали до конfluence и обрабатывали исследуемыми соединениями плюс TGF β 1 в течение 24 ч. Затем клетки лизировали и измеряли активность люциферазы, используя набор для люциферазы LightSwitch от Active Motif.

Ингибиторы ROCK эффективно ингибируют активность ROCK-киназы in vitro и в клетках. Как проиллюстрировано на Фиг. 1, ингибиторы ROCK по изобретению в наномолярной концентрации менее 20 эффективно ингибировали активность обеих изоформ ROCK-киназ in vitro согласно измерениям с помощью набора Z'-Lyte.

Соединения по изобретению ингибировали ROCK в клетках согласно измерениям методом внутриклеточного ИФА-анализа для A7R5. Клетки A7R5 обрабатывали 9-точечным 2-кратным серийным разведением соединений и определяли уровни pMlc (T18/S19), чтобы рассчитать клеточные значения IC50 соединений. Результаты приведены в таблице 1 ниже.

Таблица 1

Соединение	IC50 pMlc (нМ)
ПРИМЕР 2	304
ПРИМЕР 14	207
ПРИМЕР 15	124
ПРИМЕР 47	461

Ингибиторы ROCK по данному изобретению ингибируют обе изоформы ROCK. Использовали систему CRISPR/CAS9 для создания клеток HCT116 с нокаутом ROCK1 или ROCK2. Клетки ROCK1KO и ROCK2KO обрабатывали соединением из примера 2 в течение 90 мин и визуализировали уровни pMyr1 (T853) методом вестерн-блоттинга. Ингибитор ROCK эффективно блокировал фосфорилирование мишени ROCK MYR1 при 110 нМ. *Смотрите* Фиг. 2.

В таблице 2, ниже, приведены данные по in vitro и клеточному ингибированию ROCK соединениями по изобретению. Активность соединений определяли с помощью набора киназ Z'-lyte (ThermoFisher Scientific). Процентный уровень ингибирования рассчитывали путем нормализации значения киназной активности, полученного при

обработке 1 мкМ соединения, относительно значения ДМСО-контроля. IC50 рассчитывали, используя программное обеспечение GraphPad Prism и данные по киназной активности, которые были получены при обработке соединениями с 9-точечным серийным разведением. Ингибирование ROCK в клетках A7R5 и клетках NIH3T3 (Acta2-Luc) осуществляли, как описано выше.

Два этапа измерений адаптировали для pMLC/A7R5 IC50. Процентные уровни ингибирования рассчитывали при обработке одной дозой (1 мкМ или 10 мкМ) соединений, чтобы провести скрининг в отношении активных соединений, а клеточные значения IC50 измеряли затем только для соединений, которые имели уровни ингибирования более 50%.

Таблица 2

Экс. №	% инг. ROCK2 (3 мкМ)*	IC ₅₀ ROCK2 (нМ)	% инг. ROCK1 (3 мкМ)*	IC ₅₀ ROCK1 (нМ)	% инг. pMLC или IC ₅₀ (нМ) A7R5	NIH3T3, Acta2-luc, IC ₅₀ (нМ)
24	98,8	3,6	99	3,892	224	321
29	98,8	6,3	99	65,7	934	
25	98,8	9,7	99	10,6	633	
36	98,8	9,9	99	24,7	766	
15		10		13	124	219
26	98,8	12	99	24	261	845
30	98,8	13	99	16	502	960
16	99 @ 1 мкМ	15	93,2	3,8	252	915
42		16		8,8	454	882
41	99,5 @ 1 мкМ	17		3,2	304	539
2	98,7	21	98,8	25	304,0	885
50	93 @ 0,5 мкМ	21	93 @ 0,5 мкМ			
28	98,8	21,2	99	17,78	834	
38	100	27,4	100	61,44	1342	
23	95,3	43	94,3	495	1056	

27		66		79	2977	
48	76 @ 0,5 мкМ	71	87 @ 0,5 мкМ			
43	98 @ 1 мкМ	73			4% инг. @ 10 мкМ	
37	98,8	74,3	99	98,1	2601	
5		77		38	35810	
49	76 @ 0,5 мкМ	87	88 @ 0,5 мкМ			
47		135		8,3	461	659
20	94,6	152	18,4	561	2507	
19	96,6	160	21,4	173	1604	
39		213		250	4205	
17	96,3	248	93,3	< 10	556	
34		438			49% инг. @ 10 мкМ	
40		453		143	37% инг. @ 10 мкМ	
44		455			42% инг. @ 10 мкМ	
7	11 @ 1 мкМ	1628	16 @ 0,5 мкМ		2% инг. @ 1 мкМ	
4		> 1000		> 1000	18% инг. @ 10 мкМ	
31		> 1000		228	35% инг. @ 10 мкМ	
6		> 1000		421	1% инг. @ 10 мкМ	
32		> 1000		310	5% инг. @ 10 мкМ	
21	95,8		91,5		2386	

22	96,7		94,3		1802	
18	94,1		89,6		2507	
8	76,7 @ 1 мкМ				2620	
33	66,5 @ 1 мкМ				48% инг. @ 10 мкМ	
45	22 @ 1 мкМ				4% инг. @ 10 мкМ	
46	67 @ 1 мкМ				27% инг. @ 10 мкМ	
14	100 @ 0,5 мкМ			32,6	207	678
35	71 @ 1 мкМ				16% инг. @ 1 мкМ	
3	0		0		25% инг. @ 10 мкМ	
13					11% инг. @ 1 мкМ	
9					4% инг. @ 1 мкМ	
10					1% инг. @ 1 мкМ	
11					1% инг. @ 1 мкМ	
12					1% инг. @ 1 мкМ	
51		53			1660	5453
52		34			532	1512
53		41			914	1159
54		14			200	268
55		30			589	773
56		46			546	666

57	95% @ 0,5 мкМ	25			339	473
58	61% @ 0,5 мкМ	64	85% @ 0,5 мкМ		722	1090
Соедин. 1	85,7 @ 1 мкМ		10,6		34% инг. @ 10 мкМ	
Соедин. 2	97,5		92,2		4410	
Соедин. 3	97,4		91,5		10920	
Соедин. 4	96,5 @ 1 мкМ		95,8		6158	
Соедин. 5	96,2 @ 1 мкМ	33	99		1310	
Соедин. 6	98,8	41,76	99	41,32	6990	
Соедин. 7	100	303	100	166	18390	

* % ингибирования в анализе ROCK1/ROCK2 исследовали при 3 мкМ, если не указано иное.

В сравнительных примерах отсутствует алкильный заместитель в 2-аминогруппе (т. е. в сравнительных соединениях 2-аминогруппа представляет собой NH₂), который присутствует в соединениях по изобретению. Добавление 2-алкиламино (т. е. R¹ представляет собой алкил и т. д.) связано с повышением клеточной активностью ROCK, в частности, для низших алкильных аминов в 2-положении (т. е. R¹ представляет собой низший алкил). Сравните, например, сравнительный пример 2 (с первичным 2-амино) с примерами 16, 17 и 18, которые имеют вторичный 2-алкиламино и, в частности, в которых алкильная группа является небольшой. Все четыре соединения демонстрируют сильное ингибирование ROCK1 и ROCK 2 *in vitro*, но примеры 16, 17 и 18 характеризуются повышенным клеточным ингибированием ROCK согласно измерениям по фосфорилированию мишени ROCK pMLC в клетках A7R5. Например, пример 2 обеспечивает клеточное ингибирование ROCK с IC₅₀, более чем в 17 раз меньшей, чем

сравнительный пример 1 (IC50 252 и 4410 соответственно). Аналогично, клеточные IC50 для примеров 24, 25, 26, 27 и 36 ниже, чем для сравнительного примера 4, который имеет первичную 2-аминогруппу.

ПРИМЕР 59

Ингибиторы ROCK улучшают олигодендроцитный процесс в человеческих клетках-предшественницах олигодендроцитов/нейронов в культуре. Человеческие клетки-предшественницы олигодендроцитов/нейронов культивировали *in vitro* с ингибитором ROCK или без него в течение 2 и 14 суток. Белки нестин и MAP2 визуализировали путем окрашивания коммерческими антителами, чтобы определить разные стадии дифференцировки нейрональных клеток. Ингибиторы ROCK по данному изобретению существенно облегчали экспрессию клеточного маркера зрелых нейронов MAP2 при улучшении роста нейритов, о чем свидетельствует сильное повышение сигнала MAP2 в клетках, дифференцированных в присутствии ингибитора ROCK (соединения из примера 2). *Смотрите* Фиг. 3.

ПРИМЕР 60

Ингибитор ROCK улучшал удлинение нейритов и аксональную оболочку в олигодендроцитах в совместной культуральной системе с эксплантатами крысиных дорсальных корешковых ганглиев (ДКГ). В условиях совместного культивирования крысиных олигодендроцитов с эксплантатами крысиных дорсальных корешковых ганглиев (ДКГ) обработка ингибитором ROCK, как проиллюстрировано на Фиг. 4, меняла организацию цитоскелета с образованием большого количества более коротких упорядоченных миелиновых сегментов, которые идентифицировали по окрашиванию нейрофиламентов. В то же время ингибитор ROCK также облегчал аксональную поддержку олигодендроцитов упорядоченным образом, что визуализировали путем окрашивания маркера зрелых олигодендроцитов MBP.

ПРИМЕР 61

Ингибиторы ROCK проникают через гематоэнцефалический барьер.

В исследованиях фармакокинетики на мышях через 2 часа после дозирования собирали ткани животных, чтобы определить распределение соединения. Как продемонстрировано в таблице 3, соединение из примера 2 имело превосходные свойства проникновения через ГЭБ.

Таблица 3.

ИД соединения	Путь	Доза (мг активного вещества/кг)	Концентрация в плазме [нг/мл]*	Концентрация в головном мозге [нг/г]*	Соотношение головной мозг/плазма
ПРИМЕР 2	в/в	10	211	699	3,31
	п/о	10	405	700	1,73
	п/о	30	1400	2856	2,04
	п/о	100	9288	19363	2,08

* Плазму и ткани головного мозга получали через 2 часа после введения дозы

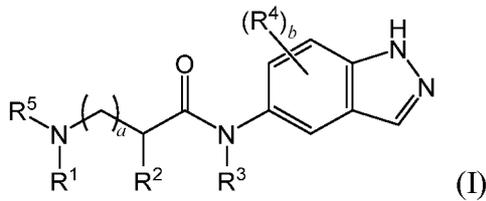
Концентрации выбранных ингибиторов ROCK в головном мозге и плазме также оценивали у мышей методом ВЭЖХ/МС/МС через 15 мин и 2 ч после в/в введения 2,5 мг/кг лекарственного препарата. Результаты приведены в таблице 4 ниже.

Таблица 4.

ИД соединения	Уровень дозы	Путь	Место	Средняя конц. через 0,25 ч (нг/мл) или (нг/г)	Средняя конц. через 2 ч (нг/мл) или (нг/г)	Среднее соотношение головной мозг/плазма через 0,25 ч	Среднее соотношение головной мозг/плазма через 2 ч
ПРИМЕР 15	2,5	в/в	Плазма	394	41,4	2,17	6,99
			Головной мозг	853	288		
ПРИМЕР 41	2,5	в/в	Плазма	427	2,14	1,33	8,41
			Головной мозг	566	17,7		
			Головной мозг	541	76,6		

Настоящая заявка охватывает следующие аспекты изобретения:

1. Соединение, имеющее формулу I:



где:

R^1 выбран из группы, состоящей из низшего алкила, замещенного низшего алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, $R^{10}R^{11}N(CR^{12}R^{13})_c$ -, $R^{10}O(CR^{12}R^{13})_c$ -, $W(CR^{12}R^{13})_d$ - и $R^{10}R^{11}N-C(=O)-(CR^{12}R^{13})_c$ -;

каждый R^{10} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^{11} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и низшего алкила;

каждый R^{13} независимо выбран из H и низшего алкила;

в дополнительном или альтернативном варианте R^{12} и R^{13} , присоединенные к одному атому углерода, могут вместе образовывать C_3 - C_6 циклоалкильную группу;

W представляет собой 3–7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее от 1 до 3 кольцевых гетероатомов;

c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

R^2 выбран из группы, состоящей из арила, гетероарила, аралкила и гетероциклила, каждый из которых может быть незамещенным или необязательно замещенным 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ -, $RCONR'$ -, RO_2C -, арила- O - и гетероарила- O -;

в альтернативном варианте R^1 и R^2 вместе образуют моноциклическую группу или бициклическую группу, причем моноциклическая группа имеет от 4 до 7 кольцевых атомов, в том числе до 2 кольцевых гетероатомов, а бициклическая группа имеет от 8 до 10 кольцевых атомов, в том числе до 3 кольцевых гетероатомов, и причем моноциклическая группа и бициклическая группа не замещены или необязательно замещены 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, низшего алкила, низшего алкокси, amino, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, арила и гетероарила;

R^3 выбран из H, низшего алкила, замещенного низшего алкила и $RR'N$ -(C_{2-4} алкила)-;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ -, $RCONR'$ -, $RR'N$ -(C_{2-4} алкила)- и $RR'N$ -(C_{2-4} алкила)-O-;

R^5 выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

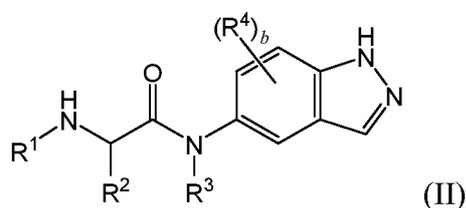
a равен 0 или 1;

b равен от 0 до 2;

и

каждый R и R' независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила или, в альтернативном варианте, R и R' вместе образуют 5–6-членное гетероциклическое кольцо.

2. Соединение по п. 1, имеющее формулу II:



где:

R^1 выбран из группы, состоящей из низшего алкила, замещенного низшего алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, $R^{10}R^{11}N(CR^{12}R^{13})_c$ -, $R^{10}O(CR^{12}R^{13})_c$ -, $W(CR^{12}R^{13})_d$ - и $R^{10}R^{11}N-C(=O)-(CR^{12}R^{13})_c$;

каждый R^{10} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^{11} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и низшего алкила;

каждый R^{13} независимо выбран из H и низшего алкила;

в дополнительном или альтернативном варианте R^{12} и R^{13} , присоединенные к одному атому углерода, могут вместе образовывать C_3 - C_6 циклоалкильную группу;

W представляет собой 3–7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее от 1 до 3 кольцевых гетероатомов;

c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

R^2 выбран из группы, состоящей из арила, гетероарила, аралкила и гетероциклила, каждый из которых может быть незамещенным или необязательно замещенным 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ -, $RCONR'$ -, RO_2C -, арила-O- и гетероарила-O-;

в альтернативном варианте R^1 и R^2 вместе образуют моноциклическую группу или бициклическую группу, причем моноциклическая группа имеет от 4 до 7 кольцевых атомов, в том числе до 2 кольцевых гетероатомов, а бициклическая группа имеет от 8 до 10 кольцевых атомов, в том числе до 3 кольцевых гетероатомов, и причем моноциклическая группа и бициклическая группа не замещены или необязательно замещены 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, амино, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, арила и гетероарила;

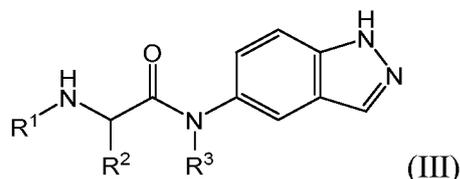
R^3 выбран из H, низшего алкила, замещенного низшего алкила и $RR'N$ -(C_{2-4} алкила)-;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ -, $RCONR'$ -, $RR'N$ -(C_{2-4} алкила)- и $RR'N$ -(C_{2-4} алкила)-O-;

b равен от 0 до 2; и

каждый R и R' независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила или, в альтернативном варианте, R и R' вместе образуют 5–6-членное гетероциклическое кольцо.

3. Соединение по п. 1, имеющее формулу III:



где:

R^1 выбран из группы, состоящей из низшего алкила, замещенного низшего алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, $R^{10}R^{11}N(CR^{12}R^{13})_c$ -, $R^{10}O(CR^{12}R^{13})_c$ -, $W(CR^{12}R^{13})_d$ - и $R^{10}R^{11}N-C(=O)-(CR^{12}R^{13})_c$ -;

каждый R^{10} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^{11} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и низшего алкила;

каждый R^{13} независимо выбран из H и низшего алкила;

в дополнительном или альтернативном варианте R^{12} и R^{13} , присоединенные к одному атому углерода, могут вместе образовывать C_3 - C_6 циклоалкильную группу;

W представляет собой 3–7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее от 1 до 3 кольцевых гетероатомов;

c равен от 2 до 4;

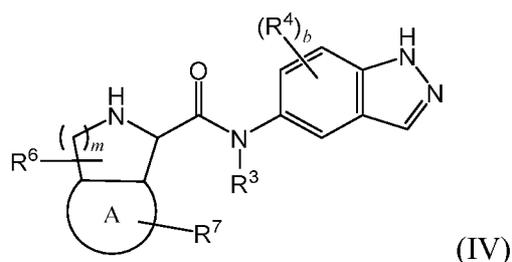
d равен от 1 до 4;

R^2 выбран из группы, состоящей из арила, гетероарила, аралкила и гетероциклила, каждый из которых может быть незамещенным или необязательно замещенным 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ -, $RCONR'$ -, RO_2C -, арила- O - и гетероарила- O -;

в альтернативном варианте R^1 и R^2 вместе образуют моноциклическую группу или бициклическую группу, причем моноциклическая группа имеет от 4 до 7 кольцевых атомов, в том числе до 2 кольцевых гетероатомов, а бициклическая группа имеет от 8 до 10 кольцевых атомов, в том числе до 3 кольцевых гетероатомов, и причем моноциклическая группа и бициклическая группа не замещены или необязательно замещены 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, амино, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, арила и гетероарила;

R^3 выбран из H , низшего алкила, замещенного низшего алкила и $RR'N$ -(C_{2-4} алкила)-; и каждый R и R' независимо выбран из H , низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила или, в альтернативном варианте, R и R' вместе образуют 5–6-членное гетероциклическое кольцо.

4. Соединение по п. 1, имеющее формулу IV:



где:

кольцо A представляет собой 5- или 6-членное ароматическое кольцо, которое необязательно содержит до 3 кольцевых гетероатомов;

R^3 выбран из H , низшего алкила, замещенного низшего алкила и $RR'N$ -(C_{2-4} алкила)-;

R^4 выбран из группы, состоящей из H , галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ -, $RCONR'$ -, $RR'N$ -(C_{2-4} алкила)- и $RR'N$ -(C_{2-4} алкила)- O -;

b равен от 0 до 2;

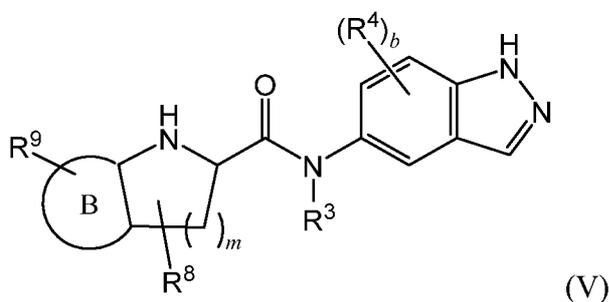
R^6 выбран из группы, состоящей из H, галогена, низшего алкила, замещенного низшего алкила, низшего алкокси, амина, гидроксила и карбоксила;

R^7 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксид, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ - и $RCONR'$ -;

каждый R и R' независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила или, в альтернативном варианте, R и R' вместе образуют 5–6-членное гетероциклическое кольцо; и

m равен от 1 до 3.

5. Соединение по п. 1, имеющее формулу V:



где:

кольцо B представляет собой 5- или 6-членное ароматическое кольцо, которое необязательно содержит до 3 кольцевых гетероатомов;

R^3 выбран из H, низшего алкила, замещенного низшего алкила и $RR'N$ -(C_{2-4} алкила)-;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксид, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ -, $RCONR'$ -, $RR'N$ -(C_{2-4} алкила)- и $RR'N$ -(C_{2-4} алкила)-O-;

b равен от 0 до 2;

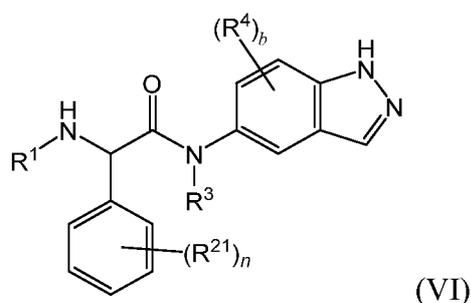
R^8 выбран из группы, состоящей из H, галогена, низшего алкила, замещенного низшего алкила, низшего алкокси, амина, гидроксид и карбоксила;

R^9 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксид, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси и карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ - и $RCONR'$ -;

каждый R и R' независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила или, в альтернативном варианте, R и R' вместе образуют 5–6-членное гетероциклическое кольцо; и

m равен от 1 до 3.

6. Соединение по п. 1, имеющее формулу VI:



где:

R^1 выбран из группы, состоящей из низшего алкила, замещенного низшего алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, $R^{10}R^{11}N(CR^{12}R^{13})_c$, $R^{10}O(CR^{12}R^{13})_c$, $W(CR^{12}R^{13})_d$ и $R^{10}R^{11}N-C(=O)-(CR^{12}R^{13})_c$;

каждый R^{10} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^{11} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и низшего алкила;

каждый R^{13} независимо выбран из H и низшего алкила;

в дополнительном или альтернативном варианте R^{12} и R^{13} , присоединенные к одному атому углерода, могут вместе образовывать C_3 - C_6 циклоалкильную группу;

W представляет собой 3–7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее от 1 до 3 кольцевых гетероатомов;

c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

R^3 выбран из H, низшего алкила, замещенного низшего алкила и $RR'N-(C_{2-4}$ алкила)-;

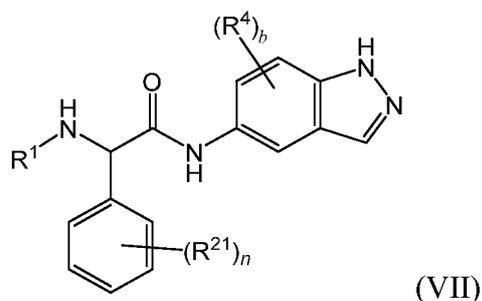
R^4 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N-$, $RR'NCO-$, $RCONH-$, $RCONR'-$, $RR'N-(C_{2-4}$ алкила)- и $RR'N-(C_{2-4}$ алкила)-O-;

b равен от 0 до 2;

каждый R^{21} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N-$, $RR'NCO-$, $RCONH-$, $RCONR'-$, RO_2C- , арила-O- и гетероарила-O-; и

n равен от 0 до 3.

7. Соединение по п. 1, имеющее формулу VII:



где:

R^1 выбран из группы, состоящей из низшего алкила, замещенного низшего алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, $R^{10}R^{11}N(CR^{12}R^{13})_c$, $R^{10}O(CR^{12}R^{13})_c$, $W(CR^{12}R^{13})_d$ и $R^{10}R^{11}N-C(=O)-(CR^{12}R^{13})_c$;

каждый R^{10} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^{11} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и низшего алкила;

каждый R^{13} независимо выбран из H и низшего алкила;

в дополнительном или альтернативном варианте R^{12} и R^{13} , присоединенные к одному атому углерода, могут вместе образовывать C_3 - C_6 циклоалкильную группу;

W представляет собой 3–7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее от 1 до 3 кольцевых гетероатомов;

c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

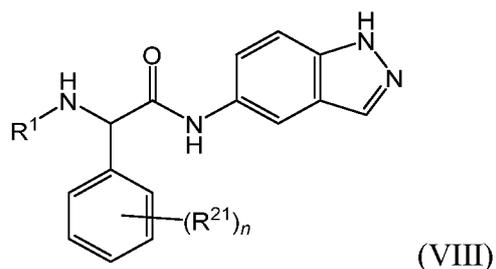
R^4 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ -, $RCONR'$ -, $RR'N-(C_{2-4}$ алкила)- и $RR'N-(C_{2-4}$ алкила)-O-;

b равен от 0 до 2;

каждый R^{21} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ -, $RCONR'$ -, RO_2C -, арила-O- и гетероарила-O-; и

n равен от 0 до 3.

8. Соединение по п. 1, имеющее формулу VIII:



где:

R^1 выбран из группы, состоящей из низшего алкила, замещенного низшего алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, $R^{10}R^{11}N(CR^{12}R^{13})_c$ -, $R^{10}O(CR^{12}R^{13})_c$ -, $W(CR^{12}R^{13})_d$ - и $R^{10}R^{11}N-C(=O)-(CR^{12}R^{13})_c$ -;

каждый R^{10} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^{11} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и низшего алкила;

каждый R^{13} независимо выбран из H и низшего алкила;

в дополнительном или альтернативном варианте R^{12} и R^{13} , присоединенные к одному атому углерода, могут вместе образовывать C_3 - C_6 циклоалкильную группу;

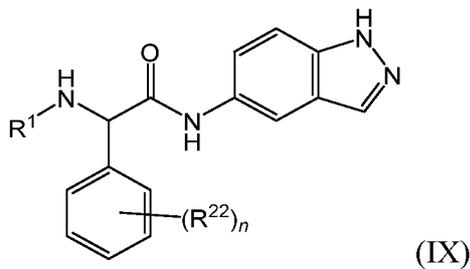
W представляет собой 3–7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее от 1 до 3 кольцевых гетероатомов;

c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

каждый R^{21} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ -, $RCONR'$ -, RO_2C -, арила- O - и гетероарила- O -; и n равен от 0 до 3.

9. Соединение по п. 1, имеющее формулу IX:



где:

R^1 выбран из группы, состоящей из низшего алкила, замещенного низшего алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, $R^{10}R^{11}N(CR^{12}R^{13})_c$ -, $R^{10}O(CR^{12}R^{13})_c$ -, $W(CR^{12}R^{13})_d$ - и $R^{10}R^{11}N-C(=O)-(CR^{12}R^{13})_c$ -;

каждый R^{10} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^{11} независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и низшего алкила;

каждый R^{13} независимо выбран из H и низшего алкила;

в дополнительном или альтернативном варианте R^{12} и R^{13} , присоединенные к одному атому углерода, могут вместе образовывать C_3 - C_6 циклоалкильную группу;

W представляет собой 3–7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее от 1 до 3 кольцевых гетероатомов;

c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

каждый R²² независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, амина, C₁-C₃ перфторалкила и C₁-C₃ перфторалкокси; и

n равен от 0 до 3.

10. Способ лечения фиброзного нарушения у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–9.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что фиброзное нарушение выбрано из группы, состоящей из фиброза легких, включая кистозный и идиопатический фиброз легких, вызванного радиоактивным облучением повреждения легких, фиброза печени, включая цирроз, миокардиального фиброза, включая артериальный фиброз, эндомиокардиального фиброза, инфаркта миокарда, артериальной ригидности, атеросклероза, рестеноза, артрофиброза, болезни Крона, миелофиброза, болезни Пейрони, нефрогенного системного фиброза, прогрессирующего массивного фиброза, абдоминального фиброза, склеродермы/системного склероза, медиастинального фиброза, келоидных и гипертрофических рубцов, рубцевания глиальной ткани или почечного фиброза.

12. Способ лечения нарушения центральной нервной системы у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–9.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что нарушение центральной нервной системы выбрано из группы, состоящей из болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, амиотрофического бокового склероза (АБС), болезни Баттена, деменции, спинальной мышечной атрофии, заболевания двигательных нейронов, спиноцереbellлярной атаксии, острой или хронической боли, деменции, нейрональной дегенерации, повреждения спинного мозга, спазма сосудов головного мозга или множественного склероза.

14. Способ лечения глаукомы у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–9.

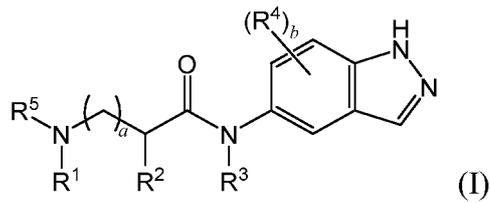
15. Способ лечения воспаления у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1

Список литературы:

- Deys, C., Galan-Rodriguez, B., Martin, E., Bouveyron, N., Roze, E., Charvin, D., Caboche, J., and Betuing, S. (2009). Dopamine D2 receptor stimulation potentiates PolyQ-Huntingtin-induced mouse striatal neuron dysfunctions via Rho/ROCK-II activation. *PLoS One* 4, e8287.
- Govek, E.E., Newey, S.E., and Van Aelst, L. (2005). The role of the Rho GTPases in neuronal development. *Genes Dev* 19, 1-49.
- Li, M., Huang, Y., Ma, A.A., Lin, E., and Diamond, M.I. (2009). Y-27632 improves rotarod performance and reduces huntingtin levels in R6/2 mice. *Neurobiol Dis* 36, 413-420.
- Linseman, D.A., and Loucks, F.A. (2008). Diverse roles of Rho family GTPases in neuronal development, survival, and death. *Front Biosci* 13, 657-676.
- Petratos, S., Li, Q.X., George, A.J., Hou, X., Kerr, M.L., Unabia, S.E., Hatzinisiriou, I., Maksel, D., Aguilar, M.I., and Small, D.H. (2008). The beta-amyloid protein of Alzheimer's disease increases neuronal CRMP-2 phosphorylation by a Rho-GTP mechanism. *Brain* 131, 90-108.
- Selkoe, D.J. (2001). Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev* 81, 741-766.
- Shao, J., and Diamond, M.I. (2007). Polyglutamine diseases: emerging concepts in pathogenesis and therapy. *Hum Mol Genet* 16 Spec No. 2, R115-123.
- Shao, J., Welch, W.J., and Diamond, M.I. (2008a). ROCK and PRK-2 mediate the inhibitory effect of Y-27632 on polyglutamine aggregation. *FEBS Lett* 582, 1637-1642.
- Shao, J., Welch, W.J., Diprospero, N.A., and Diamond, M.I. (2008b). Phosphorylation of profilin by ROCK1 regulates polyglutamine aggregation. *Mol Cell Biol* 28, 5196-5208.
- Tanzi, R.E., and Bertram, L. (2005). Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell* 120, 545-555.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу I:



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R^1 и R^2 вместе образуют моноциклическую группу или бициклическую группу, причем моноциклическая группа имеет от 4 до 7 кольцевых атомов, в том числе до 2 кольцевых гетероатомов, а бициклическая группа имеет от 8 до 10 кольцевых атомов, в том числе до 3 кольцевых гетероатомов, и причем моноциклическая группа и бициклическая группа не замещены или необязательно замещены 1–3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, амино, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, арила и гетероарила;

R^3 выбран из H, низшего алкила, замещенного низшего алкила и $RR'N-(C_{2-4}$ алкила)-;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ -, $RCONR'$ -, $RR'N-(C_{2-4}$ алкила)- и $RR'N-(C_{2-4}$ алкила)-O-;

R^5 выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

a равен 0 или 1;

b равен от 0 до 2;

и

каждый R и R' независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила или, в альтернативном варианте, R и R' вместе образуют 5–6-членное гетероциклическое кольцо;

и где соединение не является N-(1H-индазол-5-ил)изоиндолин-1-карбоксамидом, N-(1H-индазол-5-ил)пирролидин-2-карбоксамидом, N-(1H-индазол-5-ил)пирролидин-3-карбоксамидом или N-(1H-индазол-5-ил)пиперидин-2-карбоксамидом.

2. Соединение по п. 1, где:

R^1 и R^2 вместе образуют моноциклическую группу или бициклическую группу, причем моноциклическая группа имеет 4 атома углерода, а бициклическая группа имеет от 8 до 9 атомов углерода, причем моноциклическая группа и бициклическая группа не

замещены или необязательно замещены одним заместителем, независимо выбранными из группы, состоящей из низшего алкила и арила;

R^3 и R^5 каждый представляет собой H;

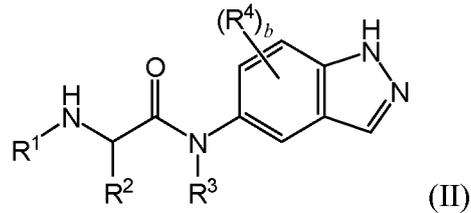
R^4 отсутствует;

a равен 0 или 1;

b равен 0; или

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1, имеющее формулу II:



или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 3, где

R^1 и R^2 вместе образуют моноциклическую группу или бициклическую группу, причем моноциклическая группа имеет 4 атома углерода, а бициклическая группа имеет от 8 до 9 атомов углерода, причем моноциклическая группа и бициклическая группа не замещены или необязательно замещены одним заместителем, независимо выбранными из группы, состоящей из низшего алкила и арила;

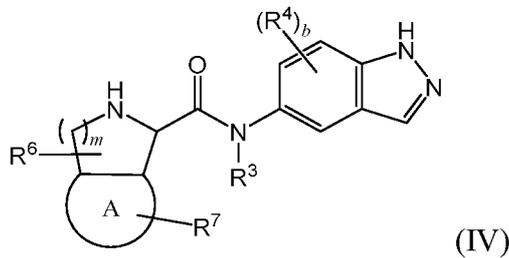
R^3 представляет собой H;

R^4 отсутствует;

b равен 0; или

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п. 1, имеющее формулу IV:



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

кольцо А представляет собой 5- или 6-членное ароматическое кольцо, которое необязательно содержит до 3 кольцевых гетероатомов;

R^3 выбран из H, низшего алкила, замещенного низшего алкила и $RR'N-(C_{2-4}$ алкила)-;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ -, $RCONR'$ -, $RR'N$ -(C_{2-4} алкила)- и $RR'N$ -(C_{2-4} алкила)-O-;

b равен от 0 до 2;

R^6 выбран из группы, состоящей из H, галогена, низшего алкила, замещенного низшего алкила, низшего алкокси, аминогруппы, гидроксигруппы и карбоксила;

R^7 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ - и $RCONR'$ -;

каждый R и R' независимо выбран из H, низшего алкила и C_3 - C_6 циклоалкила или, в альтернативном варианте, R и R' вместе образуют 5–6-членное гетероциклическое кольцо;

и

m равен от 1 до 3.

6. Соединение по п. 5, где

R^3 представляет собой H;

R^4 отсутствует;

b равен 0;

R^6 выбран из группы, состоящей из H и низшего алкила;

R^7 представляет собой H; и

m равно 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль,

7. Соединение по п. 1, выбранное из:

N-(1H-индазол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксамид;

N-(1H-индазол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамид; а

N-(1H-индазол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамид;

N-(1H-индазол-5-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-карбоксамид;

N-(1H-индазол-5-ил)-3-метилизоиндолин-1-карбоксамид; и

(2S,5R)-N-(1H-индазол-5-ил)-5-фенилпирролидин-2-карбоксамид.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемую соль, составленное с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8, составленная в виде твердой лекарственной формы для перорального введения.

10. Применение композиции по п. 8 или 9 для приготовления лекарственного средства для лечения фиброзного нарушения у субъекта.

11. Применение по п. 10, где фиброзное нарушение выбрано из группы, состоящей из фиброза легких, кистозного фиброза, идиопатического фиброза легких, вызванного радиоактивным облучением повреждения легких, фиброза печени, цирроза печени, кардиального фиброза, артериального фиброза, эндомикардиального фиброза, миелофиброза, болезни Пейрони, нефрогенного системного фиброза, прогрессирующего массивного фиброза, забрюшинного фиброза, склеродермии, системного склероза, медиастинального фиброза, келоидных рубцов, гипертрофических рубцов, , рубцевания глиальной ткани, артрофиброза и почечного фиброза.

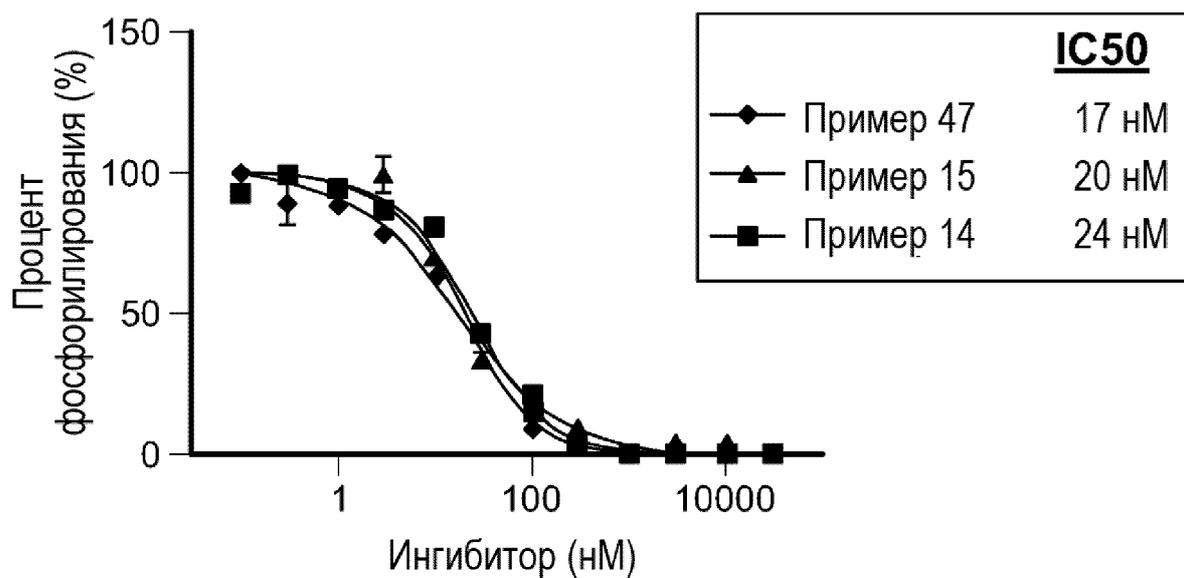
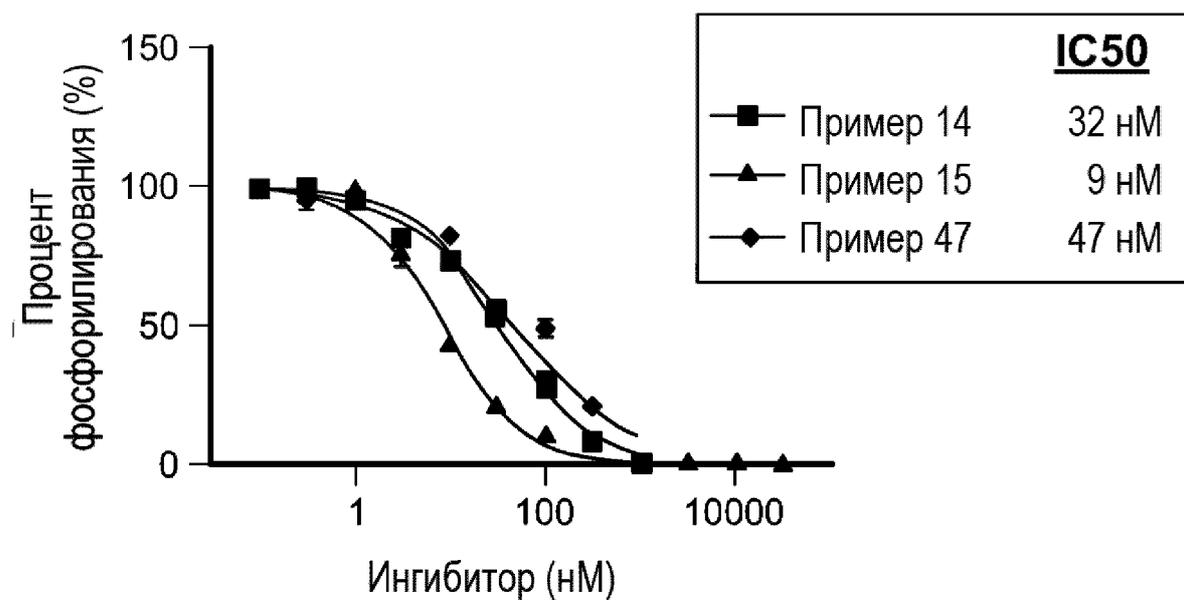
12. Применение композиции по п. 8 или 9 для приготовления лекарственного средства для аутоиммунного заболевания, сердечно-сосудистого заболевания или нарушения центральной нервной системы у субъекта.

13. Применение по п. 12, где аутоиммунное расстройство, сердечно-сосудистое расстройство или расстройство центральной нервной системы выбрано из болезни Крона, старого инфаркта миокарда, жесткости артерий, атеросклероза, рестеноза, церебрального вазоспазма, болезни Гентингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза (БАС), болезни Баттена, деменции, спинальной мышечной атрофии, заболевания двигательных нейронов, спиноцеребеллярной атаксии, острой боли, хронической боли, нейрональной дегенерации, повреждения спинного мозга и множественного склероза.

14. Применение композиции по п. 8 или 9 при производстве лекарственного средства для лечения глаукомы у субъекта.

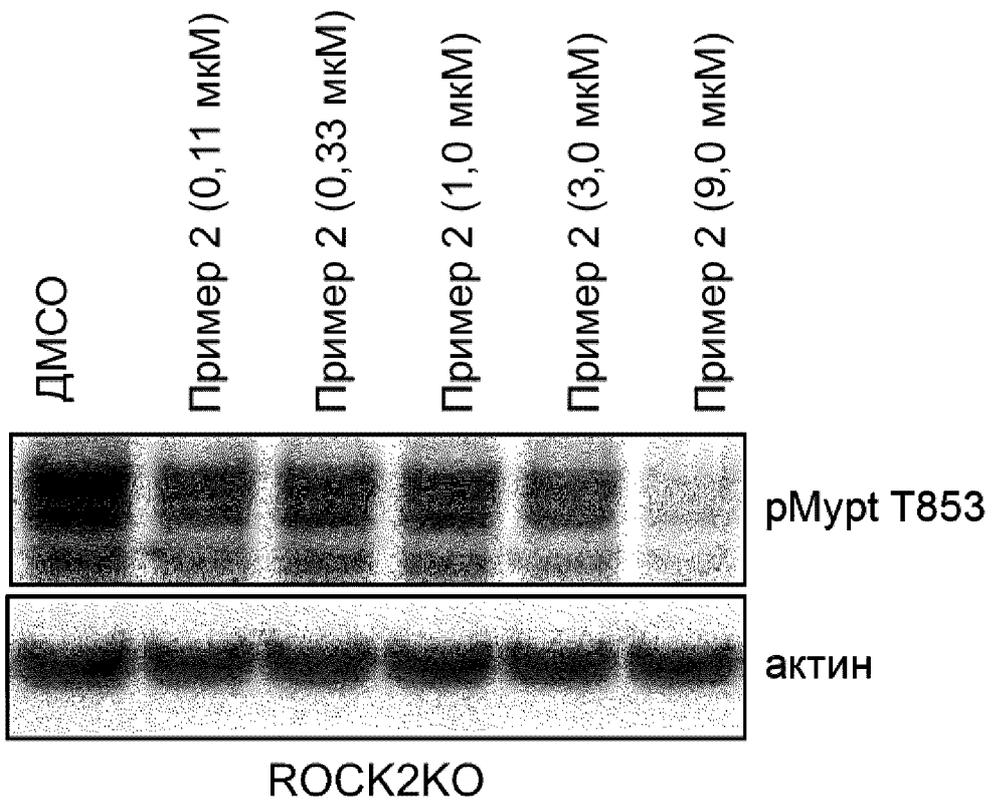
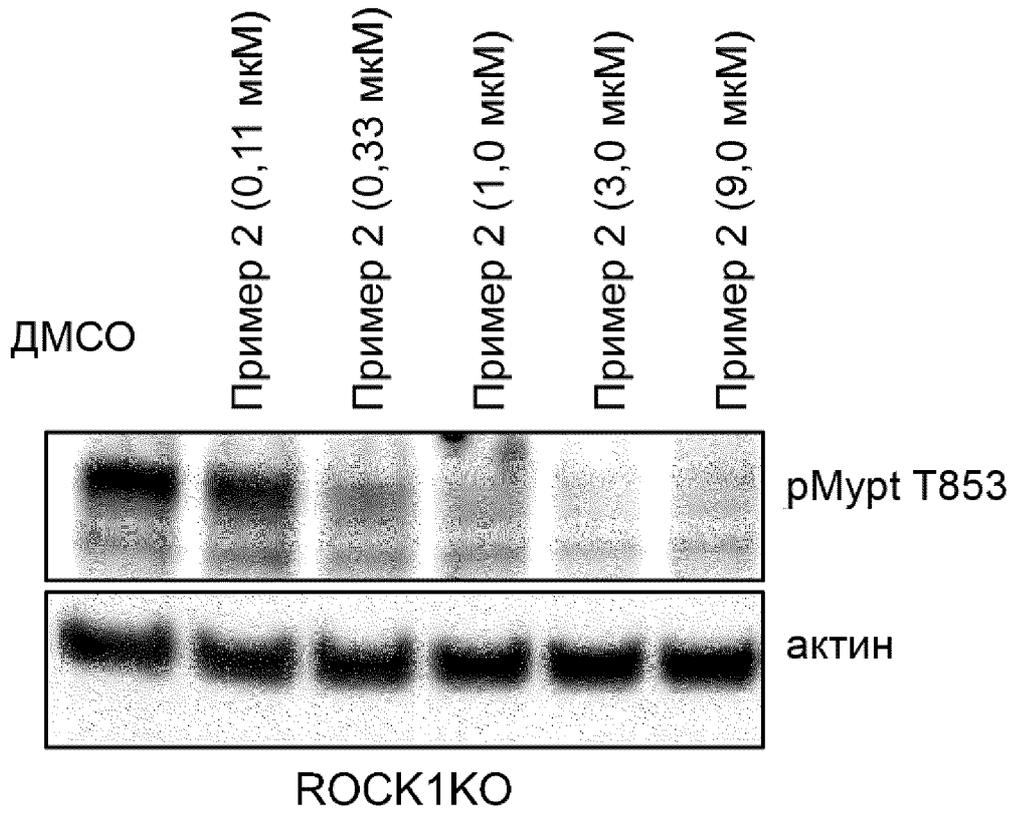
15. Применение композиции по п. 8 или 9 при производстве лекарственного средства для лечения воспаления у субъекта.

По доверенности

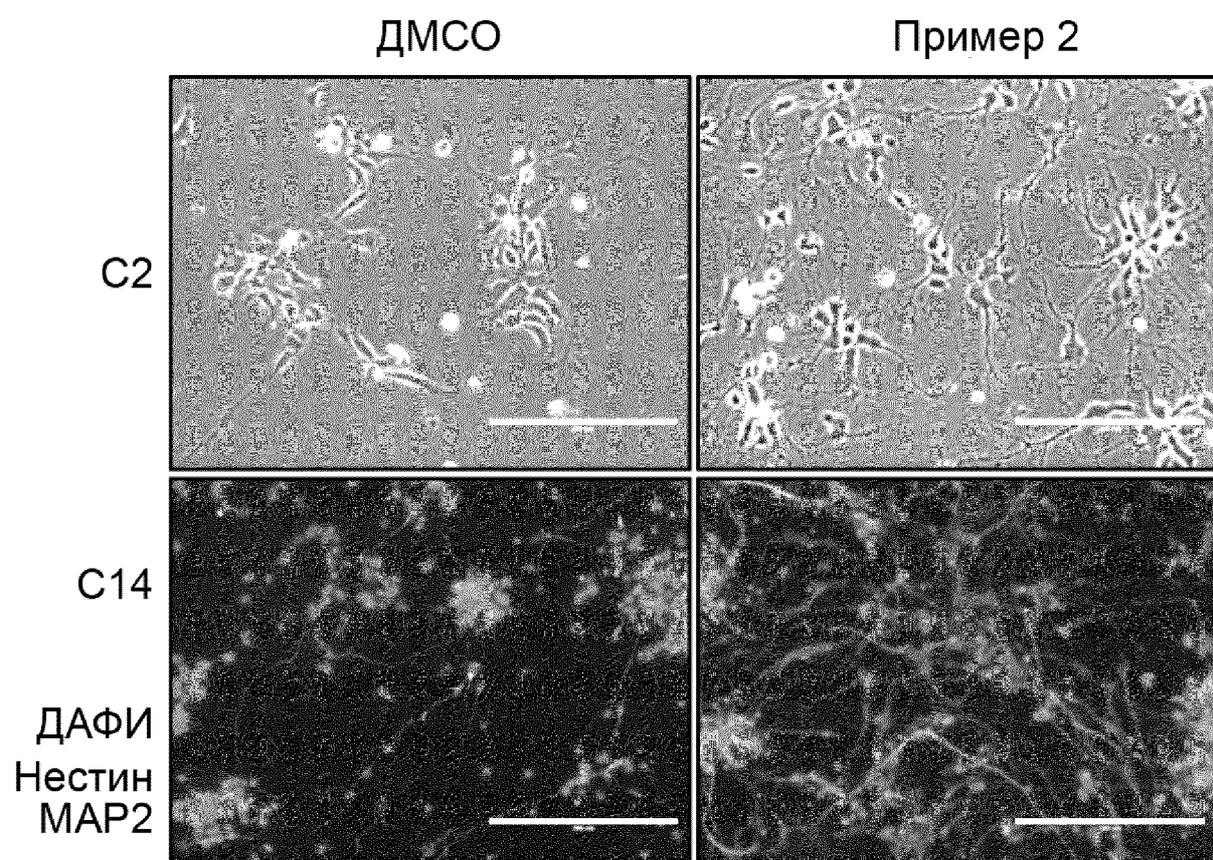
IC50 ROCK1, ГЭБ**IC50 ROCK2, ГЭБ**

Фиг. 1

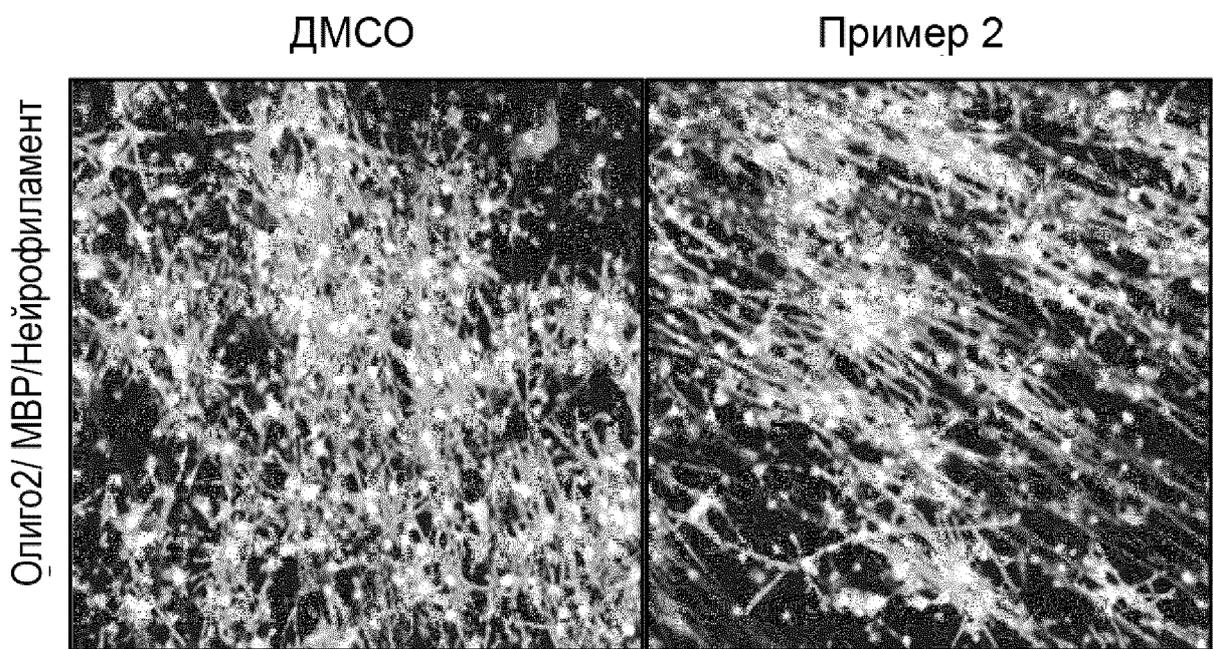
2/4



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 18/43331

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC(8) - A61K 31/416; C07D 231/56; A61P 9/00; A61P 25/28 (2018.01)
 CPC - C07D 231/56; A61K 31/416

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History Document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History Document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History Document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 7,041,687 B2 (BINCH et al.) 09 May 2006 (09.05.2006) col 1, ln 13-18; col 8, ln 49 to col 10, ln 11; col 98, ln 26-50; col 99, ln 27-39; col 100, ln 6-9; col 100, ln 58-67; col 101, ln 1-7; col 112, ln 10-20, Example 5	1-3, 6-9, (10-13, 15)/(1-3,6-9) ----- 4-5, (10-15)/(4-5), 14/(1-3,6-9)
Y	US 2011/0038835 A1 (FENG et al.) 17 February 2011 (17.02.2011) para [0092], [0108], [0195], [0384]	4-5, (10-15)/(4-5), 14/(1-3,6-9)
A	US 7,560,467 B2 (DREWRY et al.) 14 July 2009 (14.07.2009) Entire Document	1-15
A	US 7,429,664 B2 (XIE et al.) 30 September 2008 (30.09.2008) Entire Document	1-15
A	US 2016/0237095 A1 (KADMON CORPORATION, LLC.) 18 August 2016 (18.08.2016) Entire Document	1-15
A	US 6,858,638 B2 (DAMOUR et al.) 22 February 2005 (22.02.2005) Entire Document	1-15

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

06 September 2018

Date of mailing of the international search report

15 OCT 2018

Name and mailing address of the ISA/US
 Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
 Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer:
 Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
 PCT OSP: 571-272-7774