

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 046543

(13) B1

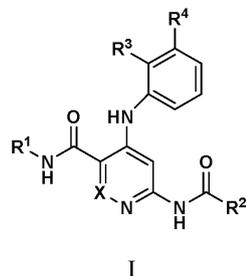
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | |
|--|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.03.26</p> <p>(21) Номер заявки
202192134</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2020.01.28</p> | <p>(51) Int. Cl. C07D 213/82 (2006.01)
C07D 237/24 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)</p> |
|--|---|

(54) АМИДЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

- | | |
|---|--|
| <p>(31) 62/798,566</p> <p>(32) 2019.01.30</p> <p>(33) US</p> <p>(43) 2021.11.03</p> <p>(86) PCT/US2020/015291</p> <p>(87) WO 2020/159904 2020.08.06</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)</p> <p>(72) Изобретатель:
Шервуд Тревор С., Янг Майкл Г.,
Гилмор Джон Л., Чжанг Янлей, Сяо
Цзили, Лю Цинци (US)</p> <p>(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Гизатуллина Е.М.,
Джермакян Р.В. (RU)</p> | <p>(56) WO-A1-2014074661
WO-A1-2015069310
WO-A1-2018071794</p> |
|---|--|

(57) Соединения, имеющие следующую формулу I:



или его фармацевтически приемлемая соль, применимые для модулирования IL-12, IL-23 и/или IFN α путем воздействия на Тук-2 для обеспечения ингибирования передачи сигналов.

B1

046543

046543

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

В изобретении испрашивается приоритет предварительной заявки США № 62/798566, поданной 30 января 2019 года, полное раскрытие которой включено в настоящий документ путем ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к соединениям, применимым для модулирования IL-12, IL-23 и/или IFN α путем воздействия на Тук-2 для обеспечения ингибирования передачи сигналов. В настоящем документе представлены амидзамещенные гетероциклические соединения, содержащие такие соединения композиции и способы их применения. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение согласно изобретению, которые применимы для лечения состояний, связанных с модулированием IL-12, IL-23 и/или IFN α у млекопитающих.

Уровень техники

Гетеродимерные цитокины интерлейкин (IL)-12 и IL-23, которые имеют общую субъединицу p40, продуцируются активированными антигенпрезентирующими клетками и являются важными в дифференциации и пролиферации Th1 и Th17 клеток, двух эффекторных линиях Т-клеток, которые играют ключевую роль в аутоиммунитете. IL-23 состоит из субъединицы p40 и уникальной субъединицы p19. IL-23, действуя через гетеродимерный рецептор, состоящий из IL-23R и IL-12R β 1, необходим для выживания и размножения Th17 клеток, которые продуцируют провоспалительные цитокины, такие как IL-17A, IL-17F, IL-6 и TNF- α (McGeachy, M.J. et al., "The link between IL-23 and Th17 cell-mediated immune pathologies", *Semin. Immunol.*, 19:372-376 (2007)). Такие цитокины являются важным связующим звеном в патобиологии целого ряда аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника и волчанку. По аналогии с IL-23, в дополнение к субъединице p40, IL-12 содержит субъединицу p35, и действует через гетеродимерный рецептор, состоящий из IL-12R β 1 и IL-12R β 2. IL-12 необходим для развития Th1 клеток и секреции IFN γ , цитокина, который играет важную роль в иммунитете, стимулируя экспрессию МНС, переключая классы В-клеток на синтез подклассов IgG, и активируя макрофаги (Gracie, J.A. et al., "Interleukin-12 induces interferon-gamma-dependent switching of IgG alloantibody subclass", *Eur. J. Immunol.*, 26:1217-1221 (1996); Schroder, K. et al., "Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions", *J. Leukoc. Biol.*, 75(2): 163-189 (2004)).

Важность p40-содержащих цитокинов в аутоиммунитете подтверждается открытием, что мыши, дефицитные по p40, p19 или IL-23R, защищены от заболевания в моделях рассеянного склероза, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, волчанки и псориаза, по сравнению с остальными Kytaris, V.C. et al., "Cutting edge: IL-23 receptor deficiency prevents the development of lupus nephritis in C57BL/6-lpr/lpr mice", *J. Immunol.*, 184:4605-4609 (2010); Hong, K. et al., "IL-12, independently of IFN-gamma, plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis like skin disorder", *J. Immunol.*, 162:7480-7491 (1999); Hue, S. et al., "Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation", *J. Exp. Med.*, 203:2473-2483 (2006); Cua, D.J. et al., "Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain", *Nature*, 421:744-748 (2003); Murphy, C.A. et al., "Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation", *J. Exp. Med.*, 198:1951-1957 (2003)).

Что касается заболеваний человека, то высокая экспрессия p40 и p19 была измерена в псориазических поражениях, и Th17 клетки были обнаружены в активных повреждениях головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом и в слизистой оболочке кишечника у пациентов с активной болезнью Крона ((Lee, E. et al., "Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris", *J. Exp. Med.*, 199:125-130 (2004); Tzartos, J.S. et al., "Interleukin-17 production in central nervous system infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis", *Am. J. Pathol.*, 172:146-155 (2008)). Также было показано, что уровни мРНК p19, p40 и p35 у пациентов с активной формой SLE были существенно выше по сравнению с таковыми у пациентов с неактивной формой SLE (Huang, X. et al., "Dysregulated expression of interleukin-23 and interleukin-12 subunits in systemic lupus erythematosus patients", *Mod. Rheumatol.*, 17:220-223 (2007)), и Т-клетки пациентов с волчанкой имеют преобладающий фенотип Th1 (Tucci, M. et al., "Overexpression of interleukin-12 and T helper 1 predominance in lupus nephritis", *Clin. Exp. Immunol.*, 154:247-254 (2008)).

Более того, полногеномные ассоциативные исследования выявили ряд локусов, ассоциированных с хроническими воспалительными и аутоиммунными заболеваниями, которые кодируют факторы, задействованные в метаболических путях IL-23 и IL-12.

Такие гены включают IL23A, IL12A, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL23R, JAK2, TYK2, STAT3 и STAT4 (Lees, C.W. et al., "New IBD genetics: common pathways with other diseases", *Gut*, 60:1739-1753 (2011); Tao, J.H. et al., "Meta-analysis of TYK2 gene polymorphisms association with susceptibility to autoimmune and inflammatory diseases", *Mol. Biol. Rep.*, 38:4663-4672 (2011); Cho, J.H. et al., "Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease", *Gastroenterology*, 140:1704-1712 (2011)).

Действительно, было показано, что анти-p40 лечение, которое ингибирует как IL-12, так и IL-23, а также IL-23-специфическое анти-p19 лечение, эффективно воздействуют на аутоиммунитет при таких

заболеваниях, как псориаз, болезнь Крона и псориатический артрит (Leonardi, C.L. et al., "PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1)", *Lancet*, 371:1665-1674 (2008); Sandborn, W.J. et al., "Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease", *Gastroenterology*, 135:1130-1141 (2008); Gottlieb, A. et al., "Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial", *Lancet*, 373:633-640 (2009)). Поэтому можно ожидать, что средства, которые ингибируют действие IL-12 и IL-23, будут иметь терапевтический эффект при аутоиммунных нарушениях человека.

Группа интерферонов I типа (IFN), которые включают представителей IFN α , а также IFN β , IFN ϵ , IFN κ и IFN ω , действует через гетеродимерный IFN α/β рецептор (IFNAR). Интерфероны I типа оказывают множественные эффекты как на врожденный, так и на приобретенный иммунитет, включая активацию как клеточного, так и гуморального иммунных ответов, а также усиление экспрессии и высвобождения аутоантигенов (Hall, J.C. et al., "Type I interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity", *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6:40-49 (2010)).

У пациентов с системной красной волчанкой (SLE), потенциально смертельным аутоиммунным заболеванием, повышенные сывороточные уровни интерферона (IFN) α (интерферона I типа) или повышенная экспрессия IFN-регулируемых генов I типа (так называемая IFN α сигнатура) в мононуклеарных клетках периферической крови и в задействованных органах были продемонстрированы у большинства пациентов (Bennett, L. et al., "Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood", *J. Exp. Med.*, 197:711-723 (2003); Peterson, K.S. et al., "Characterization of

heterogeneity in the molecular pathogenesis of lupus nephritis from transcriptional profiles of laser-captured glomeruli", *J. Clin. Invest.*, 113:1722-1733 (2004)), и некоторые исследования показали, что сывороточные уровни IFN α коррелируют как с активностью заболевания, так и с его тяжестью (Bengtsson, A.A. et al., "Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies", *Lupus*, 9:664-671 (2000)). О непосредственной роли IFN α в патобиологии волчанки свидетельствует наблюдение того, что введение IFN α пациентам со злокачественными или вирусными заболеваниями может индуцировать волчаночный синдром. Кроме того, делеция IFNAR у мышей, предрасположенных к волчанке, обеспечивает надежную защиту от аутоиммунных реакций, тяжести и смертности этого заболевания (Santiago-Raber, M.L. et al., "Type-I interferon receptor deficiency reduces lupus-like disease in NZB mice", *J. Exp. Med.*, 197:777-788 (2003)), и полногеномные ассоциативные исследования идентифицировали локус, ассоциированный с волчанкой, которые кодирует факторы, задействованные в метаболическом пути интерферона I типа, включая IRF5, IKK ϵ , TYK2 и STAT4 (Deng, Y. et al., "Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era", *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6:683-692 (2010); Sandling, J.K. et al., "A candidate gene study of the type I interferon pathway implicates IKK ϵ and IL8 as risk loci for SLE", *Eur. J. Hum. Genet.*, 19:479-484 (2011)). В дополнение к волчанке, существует подтверждение того, что aberrantная активация метаболических путей, опосредованных интерфероном I типа, важна в патобиологии других аутоиммунных заболеваний, таких как синдром Шегрена и склеродермия (Båve, U. et al., "Activation of the type I interferon system in primary Sjögren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism", *Arthritis Rheum.*, 52:1185-1195 (2005); Kim, D. et al., "Induction of interferon-alpha by scleroderma sera containing autoantibodies to topoisomerase I: association of higher interferon-alpha activity with lung fibrosis", *Arthritis Rheum.*, 58:2163-2173 (2008)). Следовательно, можно ожидать, что средства, которые ингибируют опосредованные интерфероном I типа ответы, будут иметь терапевтический эффект при аутоиммунных нарушениях человека.

Тирозинкиназа 2 (Тук2) является представителем семейства нерецепторных тирозинкиназ, Janus kinase (JAK), и было показано, что она является ключевой в регулировании каскада передачи сигналов от рецепторов к IL-12, IL-23 и интерферонам I типа у мышей (Ishizaki, M. et al., "Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes In vivo", *J. Immunol.*, 187:181-189 (2011); Prchal-

Murphy, M. et al., "TYK2 kinase activity is required for functional type I interferon responses in vivo", *PLoS One*, 7:e39141 (2012)) и у человека ((Minegishi, Y. et al., "Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity", *Immunity*, 25:745-755 (2006)). Тук2 опосредует рецептор-индуцированное фосфорилирование представителей семейства транскрипционных факторов STAT, важнейшего сигнала, который приводит к димеризации белков STAT и транскрипции STAT-зависимых провоспалительных генов. Мыши, дефицитные по Тук2, резистентны к экспериментальным моделям колита, псориаза и рассеянного склероза, демонстрируя важность Тук2-опосредованной передачи сигналов при аутоиммунных реакциях и родственных нарушениях (Ishizaki, M. et al., "Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes In vivo", *J. Immunol.*, 187:181-189 (2011); Oyamada, A. et al., "Tyrosine kinase 2 plays critical roles in the pathogenic CD4 T cell responses for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis", *J. Immunol.*, 183:7539-7546 (2009)).

Что касается людей, то индивидуумы с экспрессией неактивного варианта Тук2 защищены от рас-

сеянного склероза и возможно от других аутоиммунных нарушений (Couturier, N. et al., "Tyrosine kinase 2 variant influences T lymphocyte polarization and multiple sclerosis susceptibility", *Brain*, 134:693-703 (2011)). Полногеномные ассоциативные исследования показали, что другие варианты Tyk2 ассоциированы с аутоиммунными нарушениями, такими как болезнь Крона, псориаз, системная красная волчанка и ревматоидный артрит, что дополнительно демонстрирует важность Tyk2 при аутоиммунных реакциях (Ellinghaus, D. et al., "Combined Analysis of Genome-wide Association Studies for Crohn Disease and Psoriasis Identifies Seven Shared Susceptibility Loci", *Am. J. Hum. Genet.*, 90:636-647 (2012); Graham, D. et al., "Association of polymorphisms across the tyrosine kinase gene, TYK2 in UK SLE families", *Rheumatology (Oxford)*, 46:927-930 (2007); Eyre, S. et al., "High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis", *Nat. Genet.*, 44:1336-1340 (2012)).

Принимая во внимание состояния, при которых может наблюдаться польза от лечения путем модулирования цитокинов и/или интерферонов, новые соединения, способные модулировать цитокины и/или интерфероны, такие как IL-12, IL-23 и/или IFN α , и способы применения таких соединений, могут оказывать существенный терапевтический эффект у широкого ряда нуждающихся в этом пациентов.

Сущность изобретения

Изобретение относится к соединениям формулы I, которые применимы в качестве модуляторов IL-12, IL-23 и/или IFN α путем ингибирования Tyk2-опосредованной передачи сигналов.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ модулирования IL-12, IL-23 и/или IFN α путем ингибирования Tyk2-опосредованной передачи сигналов, включающий введение хозяину, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединения по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения пролиферативных, метаболических, аллергических, аутоиммунных и воспалительных заболеваний, включающий введение хозяину, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению.

Предпочтительный вариант осуществления представляет собой способ лечения воспалительных и аутоиммунных заболеваний или нарушений. В контексте настоящего изобретения, воспалительное и аутоиммунное заболевание или нарушение включает любое заболевание, имеющее воспалительный или аутоиммунный компонент.

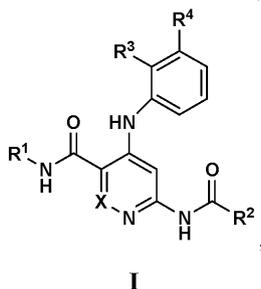
Настоящее изобретение также обеспечивает применение соединений по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения рака.

Настоящее изобретение также обеспечивает соединения по настоящему изобретению для применения в терапии.

Эти и другие особенности изобретения будут изложены в развернутом виде в последующем раскрытии изобретения.

Подробное описание вариантов осуществления изобретения

В первом аспекте настоящего изобретения обеспечено соединение формулы (I):



где X представляет собой N;

R¹ представляет собой H или CD₃;

R² представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, -NR^aC₁₋₆алкил, замещенный 0-2 R^{2a}, -NR^a-C₆₋₁₂арил, замещенный 0-2 R^{2a}, -NR^a-5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-2 R^{2a}, NR^aCO-C₁₋₆алкил, NR^a-C₃₋₆циклоалкил, замещенный 0-2 R^{2a} или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-3 R^{2a};

R^{2a} независимо при каждом появлении представляет собой CN, галоген, C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил, C₆₋₁₂арил или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N;

R³ представляет собой C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси, -NHS(O)_pR^a или -S(O)_pR^a;

R⁴ отсутствует или представляет собой 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-3 R⁵;

R⁵ представляет собой галоген, C₁₋₃алкил, -(C₁₋₃алкил)(C₁₋₃алкокси), -(CH₂)_r 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-2 R^{5a} или -CO-3-8-

членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N;

R^{3a} представляет собой SO_2 - C_{1-6} алкил или COO - C_{1-6} алкил;

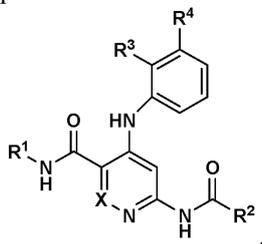
R^a представляет собой C_{1-3} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

r равно 1 или 2;

g равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Во втором аспекте настоящего изобретения обеспечено соединение:



I

где X представляет собой N;

R^1 представляет собой H или CD_3 ;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, $-NR^aC_{1-6}$ алкил, замещенный 0-2 R^{2a} , $-NR^a$ - C_{6-12} арил, замещенный 0-2 R^{2a} , $-NR^a$ -5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-2 R^{2a} , NR^aCO - C_{1-6} алкил, NR^a - C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 R^{2a} или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-3 R^{2a} ;

R^{2a} независимо при каждом появлении представляет собой CN, галоген, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-12} арил или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N;

R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, $-NHS(O)_pR^a$ или $-S(O)_pR^a$;

R^4 отсутствует или представляет собой 5-7 членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-3 R^5 ;

R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, $-(C_{1-3}алкил)(C_{1-3}алкокси)$, $-(CH_2)_r$ 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-2 R^{5a} или $-CO$ -3-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N;

R^{3a} представляет собой SO_2 - C_{1-6} алкил или COO - C_{1-6} алкил;

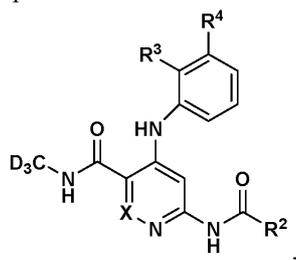
R^a представляет собой C_{1-3} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

r равно 2;

g равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В третьем аспекте настоящего изобретения обеспечено соединение формулы:



где X представляет собой N;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, $-NR^aC_{1-6}$ алкил, замещенный 0-2 R^{2a} , $-NR^a$ - C_{6-12} арил, замещенный 0-2 R^{2a} , $-NR^a$ -5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-2 R^{2a} , NR^aCO - C_{1-6} алкил, NR^a - C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 R^{2a} или 5-8 членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-3 R^{2a} ;

R^{2a} независимо при каждом появлении представляет собой CN, галоген, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-12} арил или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N;

R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, $-NHS(O)_pR^a$ или $-S(O)_pR^a$; R^4 отсутствует или представляет собой 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-3 R^5 ;

R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, $-(C_{1-3}алкил)(C_{1-3}алкокси)$, $-(CH_2)_r$ 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-2 R^{5a} или $-CO$ -3-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N;

R^{3a} представляет собой SO_2 - C_{1-6} алкил или COO - C_{1-6} алкил;

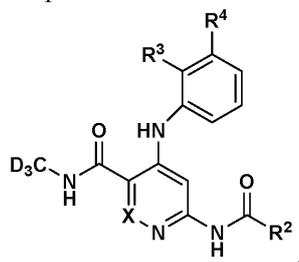
R^a представляет собой C_{1-3} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

r равно 2;

г равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В четвертом аспекте настоящего изобретения обеспечено соединение формулы:



где X представляет собой N;

R² представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, -NR^aC₁₋₆алкил, замещенный 0-2 R^{2a}, -NR^a-C₆₋₁₂арил, замещенный 0-2 R^{2a}, -NR^a-5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-2 R^{2a}, NR^aCO-C₁₋₆алкил, NR^a-C₃₋₆циклоалкил, замещенный 0-2 R^{2a} или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-3 R^{2a};

R^{2a} независимо при каждом появлении представляет собой CN, галоген, C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил, C₆₋₁₂арил или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N;

R³ представляет собой C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси, -NHS(O)_pR^a или -S(O)_pR^a; R⁴ отсутствует или представляет собой 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-3 R⁵;

R⁵ представляет собой галоген, C₁₋₃алкил, -(C₁₋₃алкил)(C₁₋₃алкокси), --(CH₂)_r, 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-2 R^{5a} или -CO-3-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N;

R^{5a} представляет собой SO₂-C₁₋₆алкил или COO-C₁₋₆алкил;

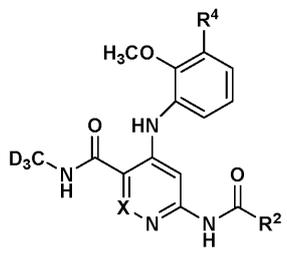
R^a представляет собой C₁₋₃алкил или C₃₋₆циклоалкил;

р равно 2;

г равно 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В пятом аспекте настоящего изобретения обеспечено соединение формулы:



где X представляет собой N;

R² представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, -NR^aC₁₋₆алкил, замещенный 0-2 R^{2a}, -NR^a-C₆₋₁₂арил, замещенный 0-2 R^{2a}, -NR^a-5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-2 R^{2a}, NR^aCO-C₁₋₆алкил, NR^a-C₃₋₆циклоалкил, замещенный 0-2 R^{2a} или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-3 R^{2a};

R^{2a} независимо при каждом появлении представляет собой CN, галоген, C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил, C₆₋₁₂арил или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N;

R⁴ отсутствует или представляет собой 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-3 R⁵;

R⁵ представляет собой галоген, C₁₋₃алкил, -(C₁₋₃алкил)(C₁₋₃алкокси), --(CH₂)_r, 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-2 R^{5a}, или -CO-3-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N;

R^{5a} представляет собой SO₂-C₁₋₆алкил или COO-C₁₋₆алкил;

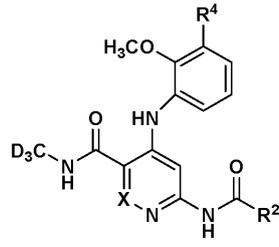
R^a представляет собой C₁₋₃алкил или C₃₋₆циклоалкил;

р равно 2;

г равно 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В шестом аспекте настоящего изобретения обеспечено соединение формулы:



где X представляет собой N;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, $-NR^aC_{1-6}$ алкил, замещенный 0-2 R^{2a} , $-NR^a-C_{6-12}$ арил, замещенный 0-2 R^{2a} , $-NR^a-5-8$ -членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-2 R^{2a} , NR^aCO-C_{1-6} алкил, NR^a-C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 R^{2a} или 5-8 членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-3 R^{2a} ;

R^{2a} независимо при каждом появлении представляет собой CN, галоген, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-12} арил или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N;

R^4 отсутствует или представляет собой триазольную, тиазольную, тетразольную или оксадиазольную группу, каждая из которых замещена 0-3 R^5 ;

R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, $-(C_{1-3}$ алкил)(C_{1-3} алкокси), $-(CH_2)_r$ 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-2 R^{5a} , или $-CO-3-8$ -членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N;

R^{5a} представляет собой SO_2-C_{1-6} алкил или $COO-C_{1-6}$ алкил;

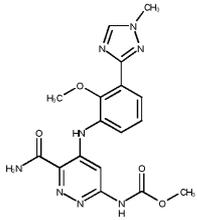
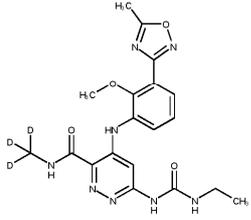
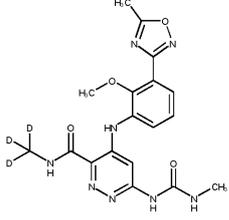
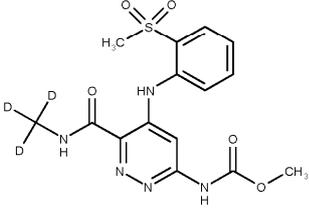
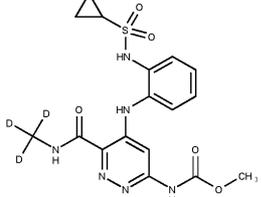
R^a представляет собой C_{1-3} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

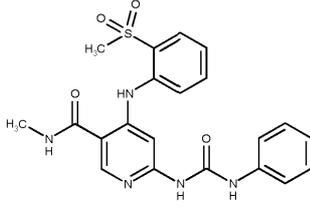
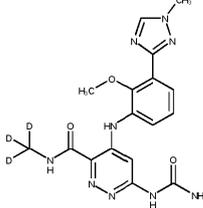
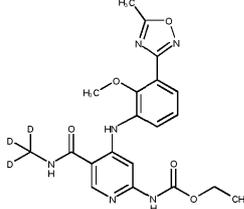
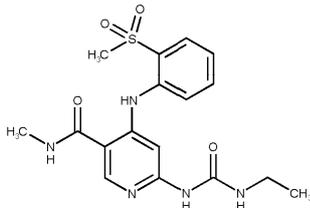
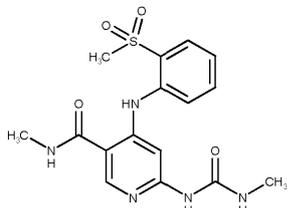
r равно 2;

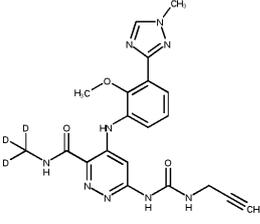
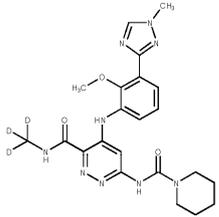
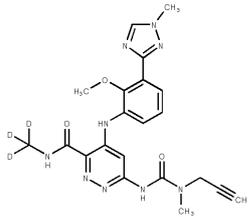
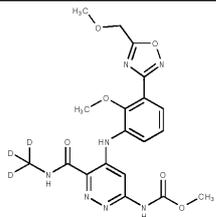
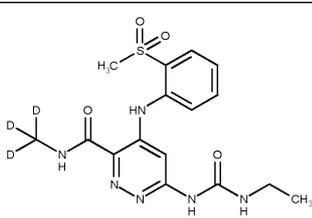
г равно 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль.

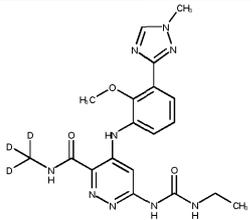
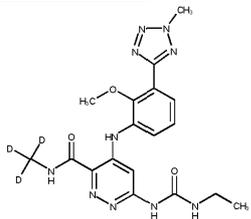
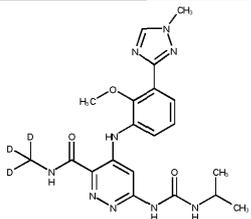
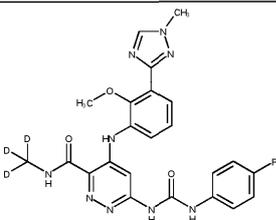
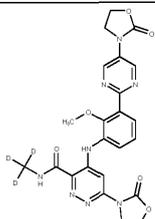
В другом аспекте обеспечено соединение, выбранное из приведенных в качестве примера примеров в рамках первого аспекта, или его фармацевтически приемлемая соль:

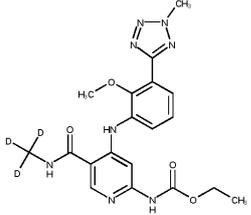
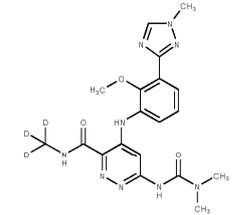
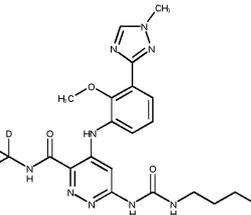
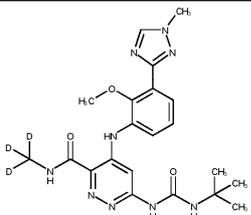
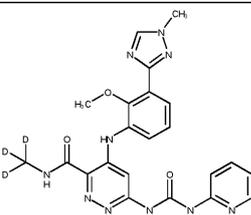
Номер примера	Структура
1	
2	
3	
4	
5	

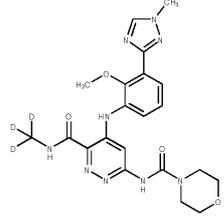
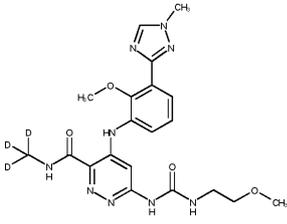
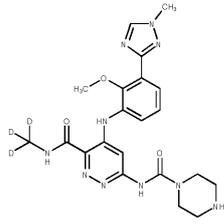
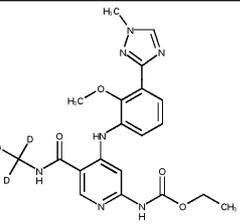
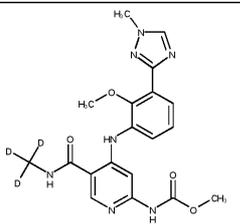
6	
7	
8	
9	
10	

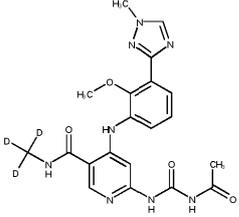
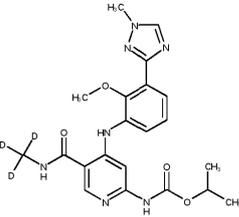
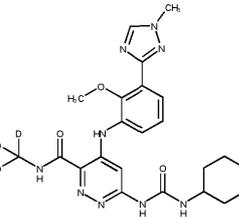
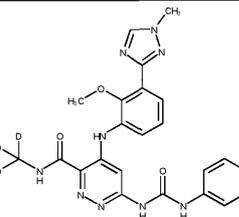
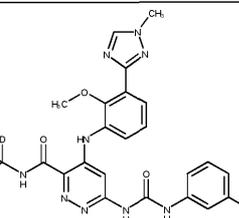
11	
12	
13	
14	
15	

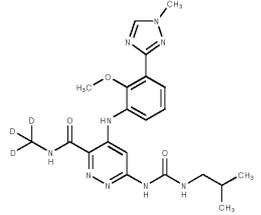
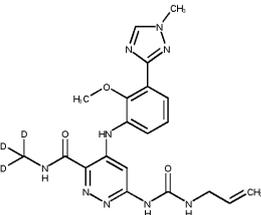
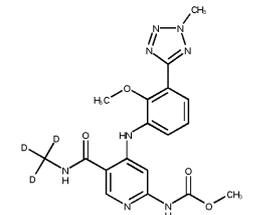
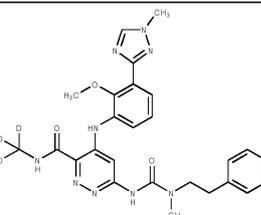
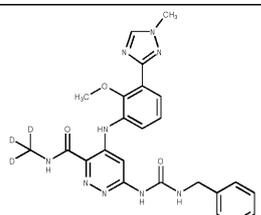
046543

16	
17	
18	
19	
20	

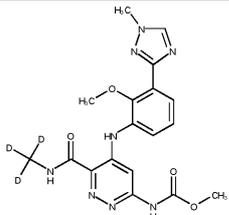
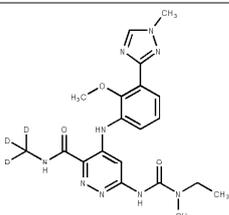
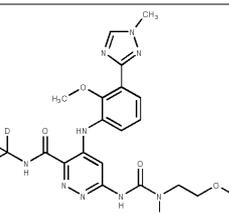
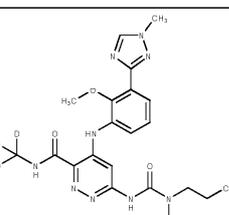
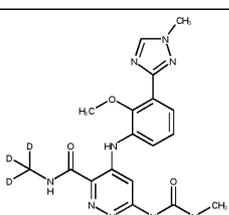
21	
22	
23	
24	
25	

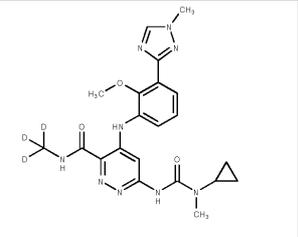
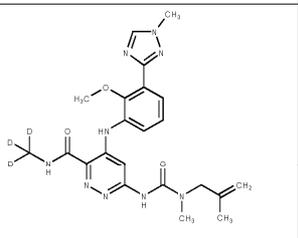
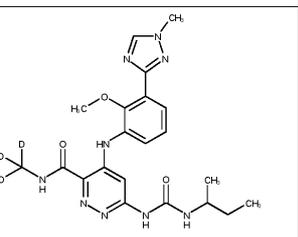
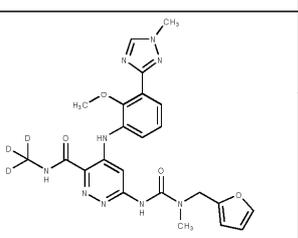
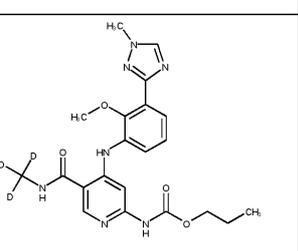
26	
27	
28	
29	
30	

31	
32	
33	
34	
35	

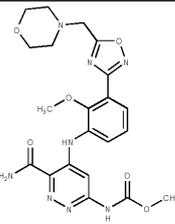
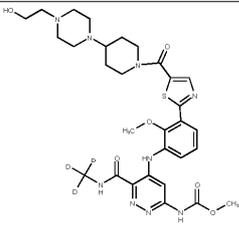
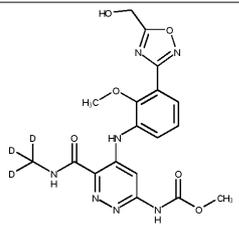
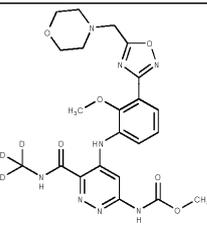
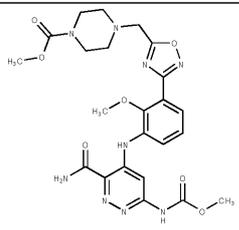
36	
37	
38	
39	
40	

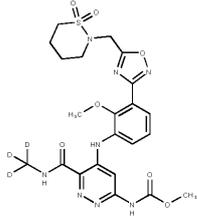
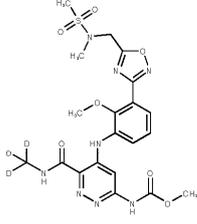
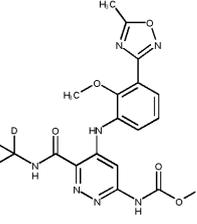
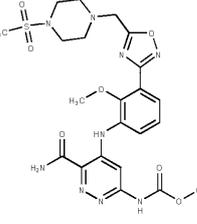
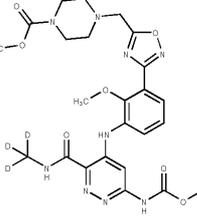
046543

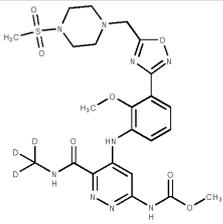
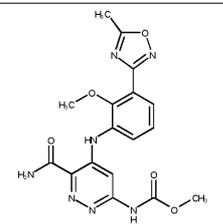
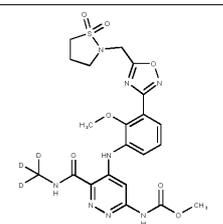
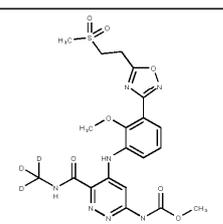
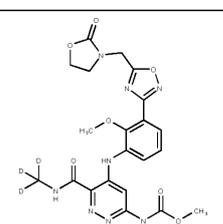
41	
42	
43	
44	
45	

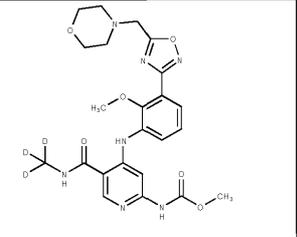
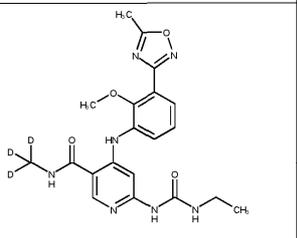
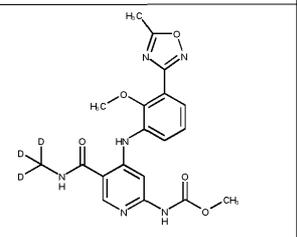
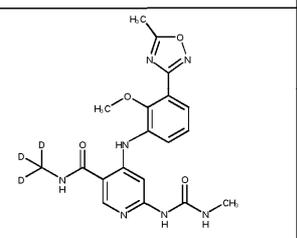
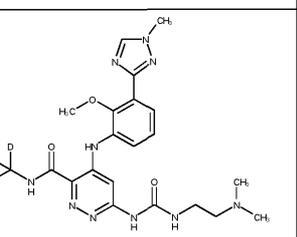
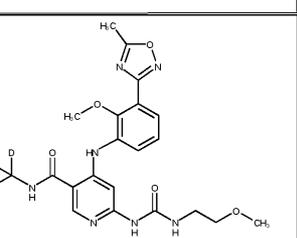
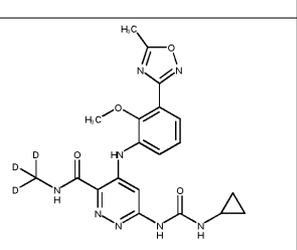
46	
47	
48	
49	
50	

046543

56	
57	
58	
59	
60	

61	
62	
63	
64	
65	

66	
67	
68	
69	
70	

71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	

В другом аспекте обеспечено соединение, выбранное из любого поднабора соединений в рамках любого из вышеуказанных аспектов.

В другом варианте осуществления обеспечена фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений формулы I и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, применимым для лечения заболеваний, ассоциированных с модулированием IL-12, IL-23 и/или IFN α путем воздействия на

Тук-2 для обеспечения ингибирования передачи сигналов, содержащим соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемые носители или разбавители.

Изобретение, кроме того, относится к способам лечения заболеваний, ассоциированных с модулированием IL-12, IL-23 и/или IFN α , включающим введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы I.

Настоящее изобретение обеспечивает также способы и промежуточные соединения для получения соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение обеспечивает также способ лечения пролиферативных, метаболических, аллергических, аутоиммунных и воспалительных заболеваний (или применение соединений по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения таких заболеваний), включающий введение хозяину, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение обеспечивает также способ лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания (или применение соединений по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения этих заболеваний), включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы I.

Настоящее изобретение обеспечивает также применение соединения формулы I для лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания.

Настоящее изобретение обеспечивает также применение соединения формулы I для лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания представляющего собой рассеянный склероз, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, воспалительное заболевание кишечника, системную красную волчанку, псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона, синдром Шегрена или склеродермию.

Настоящее изобретение обеспечивает также применение соединений по настоящему изобретению для лечения заболевания, опосредованного IL-12, IL-23 и/или IFN α , где заболевание, опосредованное IL-12, IL-23 и/или IFN α , представляет собой заболевание, модулируемое IL-12, IL-23 и/или IFN α .

В другом варианте осуществления, соединения формулы I выбирают из соединений, приведенных в качестве примера, или комбинаций соединений, приведенных в качестве примера, или других вариантов осуществления согласно настоящему документу.

В другом варианте осуществления представлены соединения, характеризующиеся IC₅₀<1000 нМ по меньшей мере в одном из методов анализа, описанных ниже.

Настоящее изобретение может быть представлено в виде других специфических форм без отступления от сущности или объема настоящего изобретения. Настоящее изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов и/или вариантов осуществления изобретения, упомянутых в настоящем документе. Следует понимать, что абсолютно все варианты осуществления настоящего изобретения могут находиться во взаимосвязи с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных более предпочтительных вариантов осуществления. Также следует понимать, что каждый отдельный элемент предпочтительных вариантов осуществления представляет собой свой собственный независимый предпочтительный вариант осуществления. Кроме того, любой элемент варианта осуществления предназначен для объединения с абсолютно всеми другими элементами любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

Подробное описание изобретения

Далее представлены определения терминов, используемых в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения. Если не указано иное, то начальное определение для группы или термина, представленных в настоящем документе, применяется к такой группе или термину по отдельности или как часть другой группы по всему описанию и формуле изобретения.

Соединения по настоящему изобретению могут иметь один или несколько центров асимметрии. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы соединений по настоящему изобретению включены в настоящее изобретение. У соединений также могут иметься несколько геометрических изомеров олефинов, C=N двойных связей и т.п., и все такие стабильные изомеры предусмотрены настоящим изобретением. Цис- и транс-геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены в виде оптически активных или рацемических форм. В данной области хорошо известно, как получить оптически активные формы, например, при помощи расщепления рацемических форм или путем синтеза из оптически активных исходных веществ. Если особо не указана конкретная стереохимия или изомерная форма, то изобретением предусматриваются все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы, и все геометрические изомерные формы структуры.

Если любая переменная (например, R³) встречается более одного раза в любой составляющей или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если показано, что группа замещена 0-2 R³, то указанная группа может быть необязательно замещена максимум двумя группами R³, и R³ в каждом случае независимо выбирают

из определения R³. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом кольца. Когда заместитель включен без обозначения атома, через который такой заместитель связан с остальной частью соединения представленной формулы, то такой заместитель может быть связан через любой атом в таком заместителе. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

В случаях, когда в соединениях по настоящему изобретению содержатся атомы азота (например, амины), то они могут быть преобразованы в N-оксиды путем обработки окисляющим агентом (например, МСРВА и/или пероксидами водорода) с получением других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, предполагается, что все представленные и заявленные атомы азота охватывают как представленный азот, так и его N-оксидное (N→O) производное.

В соответствии с используемым в данной области правилом,  используют в структурных формулах в настоящем документе для обозначения связи, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к ядру или структуре основной цепи.

Тире "-", которое не стоит между двумя буквами или символами, используется для обозначения точки присоединения заместителя. Например, -CONH₂ присоединен через атом углерода.

Термин "необязательно замещенный" в отношении конкретного фрагмента соединения формулы I (например, необязательно замещенная гетероарильная группа) относится к фрагменту, имеющему 0, 1, 2 или более заместителей. Например, "необязательно замещенный алкил" охватывает как "алкил", так и "замещенный алкил", как определено ниже. Специалистам в данной области техники будет понятно, что в отношении любой группы, содержащей один или несколько заместителей, такие группы не предназначены для обозначения какого-либо замещения или схем замещения, которые являются стерически неосуществимыми, синтетически невозможными и/или по своей природе нестабильными.

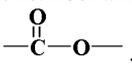
Используемый в настоящем документе термин "по меньшей мере одна химическая структурная единица" взаимозаменяем с термином "соединение".

Подразумевается, что используемый в настоящем документе термин "алкил" или "алкилен" включает в себя насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и с прямой цепью, содержащие указанное количество атомов углерода. Например, подразумевается, что "C₁₋₁₀алкил" (или алкилен) включает в себя C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ и C₁₀ алкильные группы. Кроме того, например, "(C₁-C₆)алкил" обозначает алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Алкильные группы могут быть незамещенными или замещенными, таким образом, что один или несколько атомов водорода таких групп заменены другой химической группой. Примеры алкильных групп включают, но без ограничения, метил (Me), этил (Et), пропил (например, n-пропил и изопропил), бутил (например, n-бутил, изобутил, трет-бутил), пентил (например, n-пентил, изопентил, неопентил) и т.п.

Подразумевается, что "алкенил" или "алкилен" включает в себя углеводородные цепи прямой или разветвленной конфигурации и содержит одну или несколько двойных углерод-углеродных связей, которые могут встречаться в любой стабильной точке вдоль цепи. Например, подразумевается, что "C₂₋₆алкенил" (или алкенилен) включает C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкенильные группы. Примеры алкенила включают, но без ограничения, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2-пропенил, 4-метил-3-пентенил и т.п.

Подразумевается, что "алкинил" или "алкинилен" включает углеводородные цепи прямой или разветвленной конфигурации и содержит одну или несколько тройных углерод-углеродных связей, которые могут встречаться в любой стабильной точке вдоль цепи. Например, подразумевается, что "C₂₋₆алкинил" (или алкинилен) включает C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкинильные группы; такие как этинил, пропирил, бутирил, пентинил, гексинил и т.п.

Специалисту в данной области следует понимать, что в случае использования в настоящем доку-

менте обозначения "CO₂", подразумевается, что оно относится к группе .

В случае использования термина "алкил" вместе с другой группой, такой как "арилалкил", такое сочетание определяет более конкретно по меньшей мере один из заместителей, который будет содержать замещенный алкил. Например, "арилалкил" относится к замещенной алкильной группе, определенной выше, в которой по меньшей мере один из заместителей представляет собой арил, такой как бензил. Таким образом, термин арил(C₀₋₄)алкил включает замещенный низший алкил, содержащий по меньшей мере один арильный заместитель, а также включает арил, непосредственно соединенный с другой группой, то есть арил(C₀)алкил. Термин "гетероарилалкил" относится к замещенной алкильной группе, определенной выше, в которой по меньшей мере один из заместителей представляет собой гетероарил.

При ссылке на замещенную алкенильную, алкинильную, алкиленовую, алкениленовую или алкини-

леновую группу, эти группы являются замещенными одним-тремя заместителями, определенными выше для замещенных алкильных групп.

Термин "алкокси" относится к атому кислорода, замещенному алкилом или замещенным алкилом, определенным в настоящем документе. Например, термин "алкокси" включает группу $-O-C_{1-6}$ алкил, такую как метокси, этокси, пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, 2-пентилокси, изопентокси, неопентокси, гексокси, 2-гексокси, 3-гексокси, 3-метилпентокси и т.п. "Низший алкокси" относится к алкоксигруппам, содержащим один-четыре атома углерода.

Следует понимать, что выбор всех групп, включая, например, алкокси, тиаалкил и аминокалкил, будет сделан специалистом в данной области для обеспечения стабильных соединений.

Используемый в настоящем документе термин "замещенный" означает, что любой один или несколько атомов водорода на обозначенном атоме или группе заменен выбранными из указанной группы, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышает. Если заместителем является оксо или кето (т.е. $=O$), тогда на атоме заменяются 2 атома водорода. Кето-заместители не присутствуют в ароматических фрагментах. Если не указано иное, заместители именованы в основной структуре. Например, следует понимать, что если в качестве возможного заместителя указан (циклоалкил)алкил, то точка присоединения этого заместителя к основной структуре находится в алкильной части. Используемые в настоящем документе двойные связи кольца представляют собой двойные связи, которые образованы между двумя смежными кольцевыми атомами (например, $C=C$, $C=N$ или $N=N$).

Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям или применимыми промежуточным продуктам синтеза. Подразумевается, что стабильное соединение или стабильная структура означает соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы сохраняться после выделения из реакционной смеси с приемлемой степенью чистоты и при включении в состав эффективного терапевтического средства. Предпочтительно, если эти перечисленные соединения не содержат N-галоген, $S(O)_2H$ или $S(O)H$ группу.

Термин "циклоалкил" относится к циклизированным алкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. Подразумевается, что C_{3-7} циклоалкил включает C_3 , C_4 , C_5 , C_6 и C_7 циклоалкильные группы. Примеры циклоалкильных групп включают, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборнил и т.п. Подразумевается, что используемый в настоящем документе термин "карбоцикл" или "карбоциклический остаток" означает любое стабильное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или бициклическое, или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- или 13-членное бициклическое или трициклическое кольцо, любое из которых может быть насыщенным, частично ненасыщенным, ненасыщенным или ароматическим. Примеры таких карбоциклов включают, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктаденил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан, [2.2.2]бициклооктан, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил, антраценил и тетрагидронафтил (тетралин). Как показано выше, кольца с мостиковыми связями также включены в определение карбоцикла (например, [2.2.2]бициклооктан). Если не указано иное, то предпочтительные карбоциклы представляют собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и фенил. В случае использования термина "карбоцикл", подразумевается, что он включает "арил". Кольцо с мостиковыми связями возникает, когда один или несколько атомов углерода связывают два не смежных атома углерода. Предпочтительные мостиковые связи представляют собой один или два атома углерода. Следует отметить, что мостиковая связь всегда преобразует моноциклическое кольцо в бициклическое кольцо. Если кольцо содержит мостиковые связи, то перечисленные для кольца заместители также могут присутствовать в мостиковой связи.

Термин "арил" относится к моноциклическим или бициклическим ароматическим углеводородным группам с 6-12 атомами углерода в кольцевой части, таким как фенильная и нафтильная группы, каждая из которых может быть замещена.

Соответственно, в соединениях формулы I термин "циклоалкил" включает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, бициклооктил и т.д.

Термин "галогено" или "галоген" относится к хлору, бром, фтору и йоду.

Термин "галогеналкил" означает замещенный алкил, содержащий один или несколько галогеновых заместителей. Например, "галогеналкил" включает моно, би и трифторметил.

Термин "галогеналкокси" означает алкоксигруппу, содержащую один или несколько галогеновых заместителей. Например, "галогеналкокси" включает OCF_3 .

Термины "гетероцикл", "гетероциклоалкил", "гетероцикло", "гетероциклический" или "гетероциклил" могут быть использованы взаимозаменяемо и относятся к замещенным и незамещенным 3-7-членным моноциклическим группам, 7-11-членным бициклическим группам, и 10-15-членным трициклическим группам, в которых по меньшей мере одно из колец содержит по меньшей мере один гетероатом (O, S или N), при этом указанное содержащее гетероатом кольцо предпочтительно имеет 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N. Каждое кольцо такой группы, содержащей гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце составляет четыре или менее, и, кроме того, при усло-

вии, что кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. Атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, и атомы азота могут быть необязательно кватернизованы. Конденсированные кольца, формирующие бициклические и трициклические группы, могут содержать только атомы углерода и могут быть насыщенными, частично насыщенными или полностью ненасыщенными. Гетероциклогруппа может быть присоединена по любому доступному атому азота или углерода. Используемые в настоящем документе термины "гетероцикл", "гетероциклоалкил", "гетероцикло", "гетероциклический" и "гетероциклил" включают "гетероарильные" группы, определенные ниже.

В дополнение к описанным ниже гетероарильным группам, типичные моноциклические гетероциклические группы включают азетидинил, пирролидинил, оксетанил, имидазолинил, оксазолидинил, изоксазолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидил, 2-оксопирролодинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 1-пиридонил, 4-пиперидонил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксоетилен и т.п. Типичные бициклические гетероциклогруппы включают хинуклидинил.

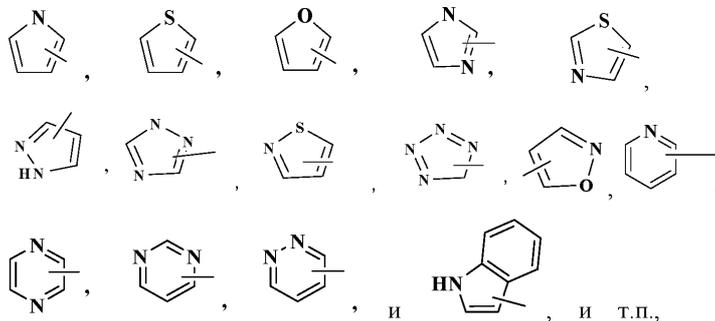
Термин "гетероарил" относится к замещенным и незамещенным ароматическим 5- или 6-членным моноциклическим группам, 9- или 10-членным бициклическим группам и 11-14-членным трициклическим группам, которые содержат по меньшей мере один гетероатом (O, S или N) по меньшей мере в одном из колец, при этом указанное содержащее гетероатом кольцо предпочтительно содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S и N. Каждое кольцо гетероарильной группы, содержащей гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце составляет четыре или менее, и каждое кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. Конденсированные кольца, формирующие бициклические и трициклические группы, могут содержать только атомы углерода и могут быть насыщенными, частично насыщенными или ненасыщенными. Атомы азота и серы необязательно могут быть окислены, и атомы азота необязательно могут быть кватернизованы. Гетероарильные группы, которые являются бициклическими или трициклическими, должны включать по меньшей мере одно полностью ароматическое кольцо, а другое конденсированное кольцо или кольца могут быть ароматическими или неароматическими. Гетероарильная группа может быть присоединена по любому доступному атому азота или углерода любого кольца. Если указанное дополнительное кольцо представляет собой циклоалкил или гетероцикло, то оно дополнительно необязательно замещено =O (оксо), насколько это позволяет валентность.

Типичные моноциклические гетероарильные группы включают пирролил, пиразолил, пиразолинил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, тиadiaзолил, изотиазолил, фуранил, тиенил, оксадиазолил, пиридил, пиразирил, пиримидинил, пиридазинил, триазирил и т.п.

Примеры бициклических гетероарильных групп включают индолил, бензотиазолил, бензодиоксолил, бензоксазолил, бензотиенил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиририл, индолизинил, бензофуранил, хромонил, кумаринил, бензопиририл, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуропиридил, дигидроизоиндолил, тетрагидрохинолинил и т.п.

Примеры трициклических гетероарильных групп включают карбазолил, бензиндолил, фенантролинил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и т.п.

В соединениях формулы I предпочтительные гетероарильные группы включают:



которые могут быть необязательно замещены по любому доступному атому углерода или азота.

Если не указано иное, то при ссылке на конкретно названный арил (например, фенил), циклоалкил (например, циклогексил), гетероцикло (например, пирролидинил, пиперидинил и морфолинил) или гетероарил (например, тетразолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тиазолил и фурил), предусматривается, что ссылка включает в себя кольца с 0-3, предпочтительно 0-2 заместителями, выбранными из заместителей, перечисленных выше в соответствующих случаях для арильных, циклоалкильных, гетероцикло-и/или гетероарильных групп.

Термин "карбоциклил" или "карбоциклический" относится к насыщенному или ненасыщенному моноциклическому или бициклическому кольцу, в котором все атомы всех колец являются атомами углерода. Таким образом, термин включает циклоалкильные и арильные кольца. Моноциклические карбо-

циклы содержат от 3 до 6 кольцевых атомов, еще более типично 5 или 6 кольцевых атомов. Бициклические карбоциклы содержат 7-12 кольцевых атомов, например, расположенных в виде бицикло [4,5], [5,5], [5,6] или [6,6] системы, или 9 или 10 кольцевых атомов, расположенных в виде бицикло [5,6] или [6,6] системы. Примеры моно- и бициклических карбоциклов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил, 1-циклогекс-3-енил, фенил и нафтил. Карбоциклическое кольцо может быть замещенным, и в этом случае заместители выбраны из заместителей, перечисленных выше для циклоалкильных и арильных групп.

Термин "гетероатомы" включает кислород, серу и азот.

В случае использования в настоящем документе в отношении кольца или группы термина "ненасыщенный", кольцо или группа могут быть полностью ненасыщенными или частично ненасыщенными.

По всему описанию, группы и их заместители могут быть выбраны специалистом в данной области для обеспечения стабильных фрагментов и соединений, применимых в качестве фармацевтически приемлемых соединений и/или промежуточных соединений, применимых при получении фармацевтически приемлемых соединений.

Соединения формулы I могут существовать в свободной форме (без ионизации) или могут образовывать соли, которые также входят в объем данного изобретения. Если не указано иное, подразумевается, что ссылка на соединение по изобретению включает ссылку на свободную форму и его соли. Термин "соль(и)" обозначает кислотные и/или основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, термин "соль(и)" может включать цвиттерионы (внутренние соли), например, если соединение формулы I содержит как фрагмент основания, такой как амин или пиридин, или имидазольное кольцо, и фрагмент кислоты, такой как карбоновая кислота. Предпочтительными являются фармацевтически приемлемые (т.е. нетоксичные, физиологически приемлемые) соли, такие как, например, приемлемые соли металлов и аминов, в которых катион не оказывает значительного влияния на токсичность или биологическую активность соли. Однако другие соли могут быть применимыми, например, на стадиях выделения или очистки, которые могут проводиться в процессе получения, и, таким образом, они входят в объем изобретения. Соли соединений формулы I могут быть образованы, например, путем взаимодействия соединения формулы I с некоторым количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, такой как среда, в которой осаждается соль, или в водной среде, с последующей лиофилизацией.

Примеры кислотно-аддитивных солей включают ацетаты (такие как образованные с уксусной кислотой или тригалогенуксусной кислотой, например, трифторуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, фумараты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды (образованные с соляной кислотой), гидробромиды (образованные с бромоводородом), гидроиодиды, 2-гидроксиэтансульфонаты, лактаты, малеаты (образованные с малеиновой кислотой), метансульфонаты (образованные с метансульфоной кислотой), 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (такие как образованные с серной кислотой), сульфонаты (такие как упомянутые в настоящем документе), тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканаты и т.п.

Примеры основных солей включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния; соли бария, цинка и алюминия; соли с органическими основаниями (например, органические амины), такие как триалкиламины, такие как триэтиламин, прокаин, дибензиламин, N-бензил-β-фенетиламин, 1-ефенамин, N,N'-дибензилэтилен-диамин, дегидроабетиламин, N-этилпиперидин, бензиламин, дициклогексиламин или аналогичные фармацевтически приемлемые амины и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.п. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизованы такими агентами, как низшие алкилгалогениды (например, метил, этил, пропил и бутилхлориды, бромиды и йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил, диэтил, дибутил и диамилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (например, децил, лаурил, миристил и стеарилхлориды, бромиды и йодиды), аралкилгалогениды (например, бензил и фенетилбромиды) и другие. Предпочтительные соли включают моногидрохлоридные, гидросульфатные, метансульфонатные, фосфатные или нитратные соли.

Выражение "фармацевтически приемлемый" используют в настоящем документе применительно к таким соединениям, веществам, композициям и/или дозированным формам, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для применения при контакте с тканями людей и животных без проявления избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы, или осложнения, соизмеримых с приемлемым соотношением польза/риск.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но без

ограничения, соли минеральных или органических кислот основных групп, таких как амины; и щелочные или органические соли кислотных групп, таких как карбоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или четвертичные соли аммония исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная и азотная; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, палмитиновая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфонная, метансульфоная, этандисульфоновая, щавелевая и изетионовая и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, с помощью обычных химических способов. Как правило, такие соли могут быть получены путем взаимодействия свободных кислотных или основных форм таких соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси, обычно предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечень подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), раскрытие которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

Изобретением предусмотрены все стереоизомеры соединений по настоящему изобретению, будь то в смеси или в чистой форме, или по существу в чистой форме. Сtereoизомеры могут включать соединения, которые представляют собой оптические изомеры благодаря наличию одного или нескольких хиральных атомов, а также соединения, которые представляют собой оптические изомеры в силу ограниченного вращения вокруг одной или нескольких связей (атропоизомеры). Определение соединений в соответствии с изобретением охватывает все возможные стереоизомеры и их смеси. В частности, оно охватывает рацемические формы и выделенные оптические изомеры с конкретной активностью. Рацемические формы могут быть расщеплены физическими способами, такими как, например, фракционная кристаллизация, разделение или кристаллизация диастереомерных производных, или разделение хиральной колоночной хроматографией. Отдельные оптические изомеры могут быть получены из рацематов традиционными способами, такими как, например, образование соли с оптически активной кислотой с последующей кристаллизацией.

Подразумевается, что настоящее изобретение включает все изотопы атомов, встречающихся в соединениях по настоящему изобретению. Изотопы включают в себя такие атомы, которые характеризуются тем же атомным числом, но различными массовыми числами. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают дейтерий и тритий. Изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C . Меченые изотопами соединения по изобретению, как правило, могут быть получены традиционными способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными описанным в настоящем документе, с применением подходящего меченого изотопом реагента вместо используемого в других случаях немеченого реагента.

Изобретением также предусмотрены пролекарства и сольваты соединений по изобретению. Термин "пролекарство" обозначает соединение, которое при введении субъекту подвергается химическому преобразованию посредством метаболических или химических процессов с получением соединения формулы I и/или его соли, и/или сольвата. Любое соединение, которое будет преобразовано *in vivo* с получением биологически активного агента (т.е. соединения формулы I), является пролекарством в рамках объема и сущности изобретения. Например, содержащие карбоксигруппу соединения могут образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат в качестве пролекарств, гидролизуясь в организме с получением *per se* соединений формулы I. Такие пролекарства предпочтительно вводят перорально, поскольку во многих случаях гидролиз происходит преимущественно под воздействием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение может быть использовано, если сложный эфир является активным *per se*, или в случаях, когда гидролиз происходит в крови. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений формулы I включают C_{1-6} -алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C_{1-6} -алканоилокси- C_{1-6} -алкил, например, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил, C_{1-6} -алкоксикарбонилокси- C_{1-6} -алкил, например, метоксикарбонил-оксиметил или этоксикарбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолан-4-ил)метил и другие хорошо известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры используют, например, применительно к пенициллинам и цефалоспорином. Такие сложные эфиры могут быть получены традиционными способами, известными в данной области.

Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области и описаны в Rautio, J. et al., *Nature Review Drug Discovery*, 17, 559-587 (2018).

Соединения формулы I и их соли могут существовать в таутомерной форме, в которой атомы водорода перенесены в другие части молекул, и химические связи между атомами молекул последовательно перегруппированы. Следует понимать, что все таутомерные формы, в случае возможности их существования, включены в изобретение. Кроме того, соединения по изобретению могут иметь транс- и цис-

изомеры.

Кроме того, следует понимать, что сольваты (например, гидраты) соединений формулы I также входят в объем настоящего изобретения. Способы сольватации широко известны в данной области.

Практическая ценность

Соединения по настоящему изобретению модулируют, IL-23-стимулируемые и IFN α -стимулируемые клеточные функции, включая транскрипцию генов. Другие типы клеточных функций, которые можно модулировать соединениями по настоящему изобретению, включают, но без ограничения, IL-12-стимулируемые ответы.

Соответственно, соединения формулы I имеют практическую ценность для лечения состояний, ассоциированных с модулированием функции IL-23 или IFN α , и, в частности, с селективным ингибированием функции IL-23, IL-12 и/или IFN α , путем воздействия на Tук2 для опосредования передачи сигналов. Такие состояния включают IL-23-, IL-12- или IFN α -ассоциированные заболевания, при которых патогенные механизмы опосредованы указанными цитокинами.

Используемые в настоящем документе термины "проведение лечения" или "лечение" включают лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности, у человека, и включает: (а) предупреждение или отсрочку возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, если такое млекопитающее предрасположено к такому болезненному состоянию, но его наличие пока еще не диагностировано; (b) ингибирование болезненного состояния, то есть купирование его развития; и/или (с) достижение полного или частичного ослабления симптомов или болезненного состояния, и/или облегчение, улучшение, уменьшение или излечение заболевания или нарушения и/или его симптомов.

Ввиду их активности в качестве модуляторов IL-23-, IL-12- и IFN α -стимулируемых клеточных ответов, соединения формулы I применимы для лечения IL-23-, IL-12- или IFN α -ассоциированных заболеваний, включая, но без ограничения, воспалительные заболевания, такие как болезнь Крона, язвенный колит, бронхиальная астма, реакция "трансплантат против хозяина", отторжение аллотрансплантата, хроническая обструктивная болезнь легких; аутоиммунные заболевания, такие как болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, кожная волчанка, волчаночный нефрит, дискоидная красная волчанка, псориаз; аутовоспалительные заболевания, включая CAPS, TRAPS, FMF, приобретенную болезнь Стилла, ювенильный идиопатический артрит с системным началом, подагру, подагрический артрит; метаболические заболевания, включая сахарный диабет 2 типа, атеросклероз, инфаркт миокарда; деструктивные заболевания костей, такие как атрофия костной ткани, остеоартрит, остеопороз, нарушения костей, связанные с множественной миеломой; пролиферативные нарушения, такие как острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз; ангиогенные нарушения, такие как ангиогенные нарушения, включая солидные опухоли, глазную неоваскуляризацию и детские гемангиомы; инфекционные заболевания, такие как сепсис, септический шок и шигеллез; нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, церебральная ишемия или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением, онкологические и вирусные заболевания, такие как метастатическая меланома, саркома Капоши, множественная миелома и HIV-инфекция и CMV ретинит, AIDS, соответственно.

Более конкретно, конкретные состояния или заболевания, которые можно лечить с помощью соединений по изобретению, включают, но без ограничения, панкреатит (острый или хронический), бронхиальную астму, аллергии, респираторный дистресс-синдром взрослых, хроническую обструктивную болезнь легких, гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, кожную волчанку, волчаночный нефрит, дискоидную красную волчанку, склеродермию, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, аутоиммунный гастрит, сахарный диабет, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную нейтропению, тромбоцитопению, атопический дерматит, хронический активный гепатит, миастию гравис, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, реакцию "трансплантат против хозяина", воспалительную реакцию, индуцированную эндотоксином, туберкулез, атеросклероз, мышечную дегенерацию, кахексию, псориагический артрит, синдром Рейтера, подагру, травматический артрит, артрит вследствие краснухи, острый синовит, заболевание β -клеток поджелудочной железы; заболевания, характеризующиеся массивной нейтрофильной инфильтрацией; ревматоидный спондилит, подагрический артрит и другие артритические состояния, церебральную малярию, хроническую обструктивную болезнь легких, силикоз, легочный саркоидоз, атрофию костной ткани, отторжение аллотрансплантата, лихорадку и миалгии в связи с инфекцией, вторичную кахексию вследствие инфекции, келоидное образование, образование рубцовой ткани, язвенный колит, лихорадку, грипп, остеопороз, остеоартрит, острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, метастатическую меланому, саркому Капоши, множественную миелому, сепсис, септический шок и шигеллез; болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, церебральные ишемии или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением; ангиогенные заболевания, включая солидные опухоли, глазную неоваскуляризацию, и детские гемангиомы; вирусные заболевания, включая острый гепатит (включая гепатит А, гепатит В и гепатит С), ВИЧ-инфекцию и CMV-ретинит, СПИД, ARC или злокачественные новообразования и герпес; инсульт, ишемию миокарда, ишемию в ходе сер-

дечных приступов, органную гипоксию, сосудистую гиперплазию, реперфузионное повреждение сердца и почек, тромбоз, гипертрофию сердца, агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином, эндотоксемию и/или синдром токсического шока, состояния, ассоциированные с эндопероксидазой синтазой-2 простагландина, и пузырчатку обыкновенную. Предпочтительные способы лечения представляют собой способы, где состояние выбирают из болезни Крона, язвенного колита, отторжения аллотрансплантата, ревматоидного артрита, псориаза, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита и пузырчатки обыкновенной. Альтернативные предпочтительные способы лечения представляют собой способы, где состояние выбирают из ишемического реперфузионного повреждения, включая церебральные ишемические реперфузионные повреждения, возникающее вследствие инсульта, и сердечное ишемическое реперфузионное повреждение, возникающее вследствие инфаркта миокарда. Другой предпочтительный способ лечения представляет собой способ лечения, где состояние представляет собой множественную миелому.

Когда в настоящем документе используются термины "IL-23-, IL-12- и/или IFN α -ассоциированное состояние" или "IL-23-, IL-12- и/или IFN α -ассоциированное заболевание или нарушение", то каждый из них предназначен для охвата всех определенных выше состояний, как если бы они повторялись во всех подробностях, а также любые другие состояния, зависящие от IL-23, IL-12 и/или IFN α .

Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает способы лечения таких состояний, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы I или его соли. Термин "терапевтически эффективное количество" предполагает включение такого количества соединения по настоящему изобретению, которое является эффективным при введении его по отдельности или в комбинации, при ингибировании функции IL-23, IL-12 и/или IFN α , и/или лечении заболеваний.

Способы лечения IL-23-, IL-12- и/или IFN α -ассоциированных состояний могут включать введение соединений формулы I по отдельности или в сочетании друг с другом, и/или с другими подходящими терапевтическими агентами, применимыми для лечения таких состояний. Соответственно, термин "терапевтически эффективное количество" также предполагает включение такого количества комбинации заявленных соединений, которое эффективно для ингибирования функции IL-23, IL-12 и/или IFN α , и/или лечения заболеваний, ассоциированных с IL-23, IL-12 и/или IFN α .

Примеры таких других терапевтических агентов включают кортикостероиды, ролипрам, кальфостин, цитокин-супрессорные противовоспалительные препараты (CSAID), интерлейкин-10, глюкокортикоиды, салицилаты, оксид азота и другие иммуносупрессанты; ингибиторы ядерной транслокации, такие как дезоксиспергуалин (DSG); нестероидные противовоспалительные препараты (NSAID), такие как ибупрофен, целекоксиб и рофекоксиб; стероиды, такие как преднизон или дексаметазон; противовирусные агенты, такие как абакавир; антипролиферативные агенты, такие как метотрексат, лефлуномид, FK506 (такролимус, PROGRAF®); противомалярийные средства, такие как гидроксихлорохин; цитотоксические препараты, такие как азатиоприн и циклофосфамид; ингибиторы TNF- α , такие как тенитап, анти-TNF антитела или растворимый TNF рецептор, и рапамицин (сиролимус или RAPAMUNE®) или их производные.

В случае использования в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, приведенные выше другие терапевтические агенты можно применять, например, в количествах, которые указаны в Physicians' Desk Reference (PDR) или иных количествах, определенных специалистом в данной области. В способах по настоящему изобретению такой другой терапевтический агент(ы) можно вводить до, одновременно или после введения соединений по изобретению. Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтические композиции, способные воздействовать на IL-23-, IL-12- или IFN α -ассоциированные состояния путем ингибирования Tук2-опосредованной передачи сигналов, включая IL-23-, IL-12- и/или IFN α -опосредованные заболевания, описанные выше.

Композиции по изобретению могут содержать другие описанные выше терапевтические агенты и могут быть составлены, например, с использованием общепринятых твердых или жидких носителей или разбавителей, а также фармацевтических добавок подходящего типа для желаемого способа введения (например, вспомогательные вещества, связывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, вкусоароматические добавки и т.д.) в соответствии с методиками, хорошо известными в области составления фармацевтических рецептов.

Соответственно, настоящее изобретение дополнительно включает композиции, содержащие одно или несколько соединений формулы I и фармацевтически приемлемый носитель.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к средам, общепринятым в данной области для доставки биологически активных агентов животным, в частности, млекопитающим. Фармацевтически приемлемые носители включают в композиции в соответствии с рядом факторов, хорошо известных специалистам в данной области. Они включают, без ограничения, тип и природу подлежащего включению активного агента; субъекта, которому должна быть введена содержащая агент композиция; предполагаемый путь введения композиции; и целевое терапевтическое показание. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды, а также целый ряд твердых и

полутвердых дозированных форм. Такие носители могут включать ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному агенту, при том такие дополнительные ингредиенты включаются в состав по ряду причин, например, для стабилизации активного агента, в качестве связывающих веществ и т.д., хорошо известных специалистам в данной области. Описание подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, вовлеченных в их выбор, можно найти в различных легкодоступных источниках, таких как, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-е Издание (1985), который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения формулы I могут быть введены посредством любых способов, подходящих для подлежащего лечению состояния, что может зависеть от необходимости сайт-специфического лечения или количества доставляемого лекарственного средства. Местное введение, как правило, является предпочтительным для заболеваний, связанных с кожей, а системное лечение предпочтительно для злокачественных или предраковых состояний, хотя возможны и другие способы доставки. Например, соединения можно доставлять перорально, например, в форме таблеток, капсул, гранул, порошков или жидких составов, включая сиропы; местно, например, в форме растворов, суспензий, гелей или мазей; сублингвально; буккально; парентерально, например, в виде подкожной, внутривенной, внутримышечной или внутригрудной инъекционной или инфузионной методики (например, в виде стерильных инъекционных водных или неводных растворов или суспензий); назально, например, посредством ингаляционного спрея; местно, например, в форме крема или мази; ректально, например, в виде суппозитория; или липосомально. Можно вводить стандартные лекарственные формы, содержащие нетоксичные фармацевтически приемлемые носители или разбавители. Соединения можно вводить в форме, подходящей для немедленного высвобождения или для замедленного высвобождения. Немедленное высвобождение или замедленное высвобождение может быть достигнуто с помощью подходящих фармацевтических композиций или, особенно в случае замедленного высвобождения, с помощью таких устройств, как подкожные имплантаты или осмотические помпы.

Типичные композиции для местного введения включают в себя местный носитель, такой как PLASTIBASE® (минеральное масло, загущенное полиэтиленом).

Типичные композиции для перорального введения включают в себя суспензии, которые могут содержать, например, микрокристаллическую целлюлозу для придания массы, альгиновую кислоту или альгинат натрия в качестве суспендирующего агента, метилцеллюлозу в качестве усилителя вязкости и подсластители или вкусоароматические добавки, такие, которые известны в данной области; и таблетки с немедленным высвобождением, которые могут содержать, например, микрокристаллическую целлюлозу, дикальция фосфат, крахмал, стеарат магния и/или лактозу, и/или другие вспомогательные вещества, связывающие вещества, наполнители, разрыхлители, разбавители и смазывающие вещества, такие, которые известны в данной области. Соединения по настоящему изобретению также можно доставлять перорально посредством сублингвального и/или трансбуккального введения, например, в виде формованных, прессованных или лиофилизированных таблеток. Типичные композиции могут включать в себя быстро растворяющиеся разбавители, такие как маннит, лактоза, сахароза и/или циклодекстрины. В такие составы также могут быть включены высокомолекулярные вспомогательные вещества, такие как целлюлоза (AVICEL®) или полиэтиленгликоли (PEG); вспомогательное вещество, способствующее адгезии к слизистой оболочке, такое как гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), карбоксиметилцеллюлоза натрия (SCMC) и/или сополимер малеинового ангидрида (например, GANTREZ®); и агенты для контроля высвобождения, такие как полиакриловый сополимер (например, CARBOPOL 934®). Смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, вкусоароматические добавки, красители и стабилизаторы также могут быть добавлены для облегчения изготовления и применения.

Примеры композиций для назального аэрозоля или ингаляционного введения включают растворы, которые могут содержать, например, бензиловый спирт или другие подходящие консерванты, ускорители абсорбции для усиления абсорбции и/или биодоступности, и/или другие солюбилизующие или диспергирующие агенты, такие, которые известны в данной области.

Примеры композиций для парентерального введения включают инъекционные растворы или суспензии, которые могут содержать, например, подходящие нетоксичные, парентерально приемлемые разбавители или растворители, такие как маннит, 1,3-бутандиол, вода, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия или другие подходящие диспергирующие или смачивающие и суспендирующие агенты, включая синтетические моно- или диглицериды, и жирные кислоты, включая олеиновую кислоту.

Примеры композиций для ректального введения включают суппозитории, которые могут содержать, например, подходящие не вызывающие раздражения вспомогательные вещества, такие как масло какао, синтетические сложные эфиры глицеридов или полиэтиленгликоли, которые являются твердыми при обычных температурах, но разжижаются и/или растворяются в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства.

Терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению может быть оп-

ределено средним специалистом в данной области и включает типичные величины дозировки для млекопитающего, составляющие приблизительно от 0,05 до 1000 мг/кг; 1-1000 мг/кг; 1-50 мг/кг; 5-250 мг/; 250-1000 мг/кг массы тела активного соединения в сутки, которые можно вводить в виде однократной дозы или в форме индивидуальных раздельных доз, например, от 1 до 4 раз в сутки. Следует понимать, что конкретный уровень дозы и частота дозирования для каждого конкретного субъекта могут варьироваться и будет зависеть от целого ряда факторов, включая активность конкретно используемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия такого соединения, вид, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион питания субъекта, способ и время введения, скорость введения, комбинацию лекарственных средств и тяжесть конкретного состояния. Предпочтительные субъекты для лечения включают животных, более предпочтительно виды млекопитающих, такие как люди и домашние животные, такие как собаки, кошки, лошади и т.п. Таким образом, когда в настоящем документе используется термин "пациент", этот термин предполагает включение всех субъектов, более предпочтительно видов млекопитающих, которые подвергаются модулированию IL-23-, IL-12- и/или IFN α -опосредованных функций.

Способы получения.

Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы различными способами, доступными специалистам в области органической химии. Общие схемы синтеза для получения соединений по настоящему изобретению описаны ниже. Указанные схемы являются иллюстративными и не предполагаются как ограничивающие возможные методики, которые могут быть использованы специалистом в данной области для получения соединений, раскрытых в настоящем документе. Специалистам в данной области будут очевидны различные способы получения соединений по настоящему изобретению. Кроме того, различные стадии синтеза можно проводить в альтернативной последовательности, чтобы получить желаемое соединение или соединения. Примеры соединений по настоящему изобретению, полученных описанными в общих схемах способами, представлены в разделе с описанием способов получения и примеров, представленном далее.

Примеры

Получение соединений формулы (I) и промежуточных продуктов, использованных при получении соединений формулы (I), может проводиться с использованием методик, представленных в последующих примерах, и родственных методик. Способы и условия, использованные в указанных примерах, и конкретные соединения, полученные в указанных примерах, не предназначены быть ограничивающими, а предназначены для демонстрации того, как соединения формулы (I) могут быть получены. Исходные вещества и реагенты, использованные в указанных примерах, в том случае, когда они не были получены в соответствии с методикой, описанной в настоящем документе, как правило, являются либо коммерчески доступными, либо представлены в химической литературе, либо могут быть получены с использованием методик, описанных в химической литературе.

В представленных примерах, выражение "сушили и концентрировали", как правило, относится к сушке раствора в органическом растворителе либо над сульфатом натрия, либо над сульфатом магния, с последующим фильтрованием и удалением растворителя от фильтрата (как правило, в условиях пониженного давления и при температуре, подходящей для стабильности получаемого вещества). Колоночную хроматографию проводят на предварительно упакованных силикагелем картриджах с использованием аппарат для хроматографии среднего давления Isco (Teledyne Corporation), элюируя указанным растворителем или смесью растворителей. Использовали следующие сокращения.

Сокращения.

Сокращение	
Ac	ацетил
ACN	ацетонитрил
AcOH	уксусная кислота
безв.	безводный
водн.	водный
Bn	бензил
Bu	бутил
Boc	трет-бутоксикаронил
BOP	бензотриазол-1-илокситрис-(диметиламино)- фосфония гексафторфосфат
CV	колоночный объем
DCE	дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DIC	<i>N,N,N'</i> -диизопропилкарбодиимид
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMB	2,4-диметоксибензил
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EtOAc	этилацетат

Et	этил
EtOH	этанол
H или H ₂	водород
h, hr или hrs	час(ы)
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат
hex	гексан
i	изо
IPA	изопропиловый спирт
ISCO	автоматизированная хроматография
HOAc	уксусная кислота
HCl	хлористоводородная кислота
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
LC	жидкостная хроматография
LiHMDS	лития бис(триметилсилил)амид
M	молярный
mM	миллимолярный
Me	метил
MeOH	метанол
MHz	мегагерц
min.	минута(ы)
mins	минута(ы)
M+1	(M+H) ⁺
MS	масс-спектрометрия
n или N	нормальный
nm	нанометр
nM	наномолярный
NMP	N-метилпирролидин
Pd/C	палладий на угле
PdCl ₂ (dppf) ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)

Pd ₂ dba ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
Ph	фенил
PPh ₃	трифенилфосфин
Pr	пропил
PSI	фунты на квадратный дюйм
rb	круглодонный
rt	комнатная температура
Ret Time	время удерживания
sat.	насыщенный
SFC	сверхкритическая жидкостная хроматография
TBAF	тетрабутиламмония фторид
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
Xantphos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

Способы получения.

Приведенные ниже способы получения предназначены для синтеза реагентов, которые не были получены из коммерческих источников и были использованы для получения соединений формулы I по изобретению. Все хиральные соединения в таблицах и схемах являются рацемическими, если не указано иное.

Препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию с обращенной фазой ("HPLC") выполняли на жидкостных хроматографах Shimadzu 8A с использованием колонок YMC S5 ODS (20×100, 20×250 или 30×250 миллиметров ("мм")). Градиентное элюирование выполняли смесями метанол ("MeOH")/вода в присутствии 0,1% трифторуксусной кислоты ("TFA").

Методы HPLC.

Метод А: (аналитический).

Колонка: Waters Acquity BEH C₁₈ 2,0×50 мм, 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: MeCN с 0,1% TFA; температура: 40°C; скорость потока 1 мл/мин; градиент: 0-100% В в течение 1,5 мин, затем 0,5 мин в изократическом режиме при 100% В.

Метод В: (аналитический).

Колонка: Acquity UPLC® BEH C₁₈ 2,1×50 мм, 1,7 мкм (Waters Corp.); подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: MeCN с 0,05% TFA; температура: 50°C; скорость потока 0,8 мл/мин; градиент: 0-100% В за 1,8 мин.

Метод С: (аналитический).

Колонка: Acquity UPLC® BEH C₁₈ 2,1×50 мм, 1,7 мкм (Waters Corp.); подвижная фаза А: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: MeCN с 0,1% TFA; температура: 50°C; скорость потока 1 мл/мин; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем 0,5 мин в изократическом режиме при 100% В.

Метод D: (QC-ACN-AA-XB).

Колонка Waters Acquity UPLC BEH C₁₈, 2,1×50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдержка 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1,0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Метод E: (QC-ACN-TFA-XB).

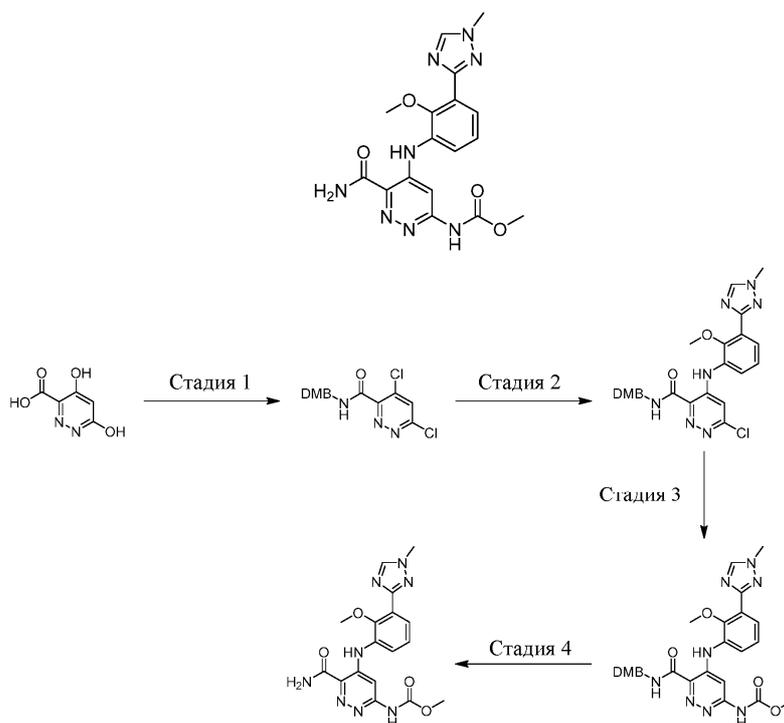
Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C₁₈, 2,1×50 мм, размер частиц 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдержка 0,75 мин при 100% В; скорость потока: 1,0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Метод F.

Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ (2,1×50 мм), 1,7 микрон; растворитель А = 100% вода с 0,05% TFA; растворитель В = 100% ацетонитрил с 0,05% TFA; градиент = 2-98% В в течение 1 мин, затем выдержка 0,5 мин при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин.

Пример 1

Метил (6-карбамоил-5-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-пиридазин-3-ил)карбамат



Стадия 1.

В круглодонную колбу объемом 250 мл с 4,6-дигидроксипиридазин-3-карбоновой кислотой (4,0 г, 25,6 ммоль) добавляли POCl_3 (11,9 мл, 128 ммоль). По каплям добавляли триэтиламин (3,57 мл, 25,6 ммоль). Сосуд оснащали обратным холодильником и реакционную смесь нагревали до 50°C . Через несколько минут происходило образование конденсата. После завершения нагревания с обратным холодильником реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Добавляли толуол (18 мл) с получением суспензии, которую концентрировали под вакуумом; этот процесс повторяли дважды. Затем добавляли DCM (100 мл) с последующим триэтиламин (14,3 мл, 103 ммоль), что вызвало быстрое закипание реакционной смеси. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли (2,4-диметоксифенил)метанамин (11,6 мл, 77 ммоль), вызывая образование пузырьков в реакционной смеси, поскольку внутреннее нагревание вызывало кипение растворителя. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали насыщенным водным раствором двухосновного фосфата калия и водой. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал растворяли в DCM и концентрировали на целит, который загружали в пустой пластиковый картридж для очистки на силикагеле с использованием смеси гексаны/ EtOAc 0-100%. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали с получением 4,6-дихлор-N-(2,4-диметоксибензил)-пиридазин-3-карбоксамид (2,5 г, 7,31 ммоль, выход 28,5%). LCMS m/z 341.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; HPLC t_R 0.85 мин (метод F).

Стадия 2.

К раствору 4,6-дихлор-N-(2,4-диметоксибензил)пиридазин-3-карбоксамид (75 мг, 0,219 ммоль) и 2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)анилина (49,2 мг, 0,241 ммоль) в THF (1,1 мл) добавляли LiHMDS в THF (1M, 70 мкл, 0,70 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию гасили через 15 мин добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония, воды и DCM. Реакционную смесь экстрагировали DCM, и объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)пиридазин-3-карбоксамид. Выход продукта считался количественным (0,219 ммоль) и его использовали как таковой. LCMS m/z 510.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; HPLC t_R 0.93 мин (Метод F).

Стадия 3.

Смесь 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (0,109 ммоль, 1/2 продукта со стадии 2), метилкарбамата (0,041 г, 0,545 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2'4'6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,017 г, 0,022 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,089 г, 0,273 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) дегазировали путем барботирования газообразного азота через смесь в течение 10 мин. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 100°C в течение 2 ч. После завершения реакцию гасили путем разбавления водой и DCM. Водный слой дважды экстрагировали DCM. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного твердого вещества, которое считали количественным извлечением метил (6-((2,4-диметоксибензил)карбамоил)-5-

((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-амино)пиридазин-3-ил)карбамата (0,109 ммоль) и использовали как таковое. LCMS m/z 549.2 (M+H)⁺; HPLC t_R 0.80 мин (Метод F).

Стадия 4.

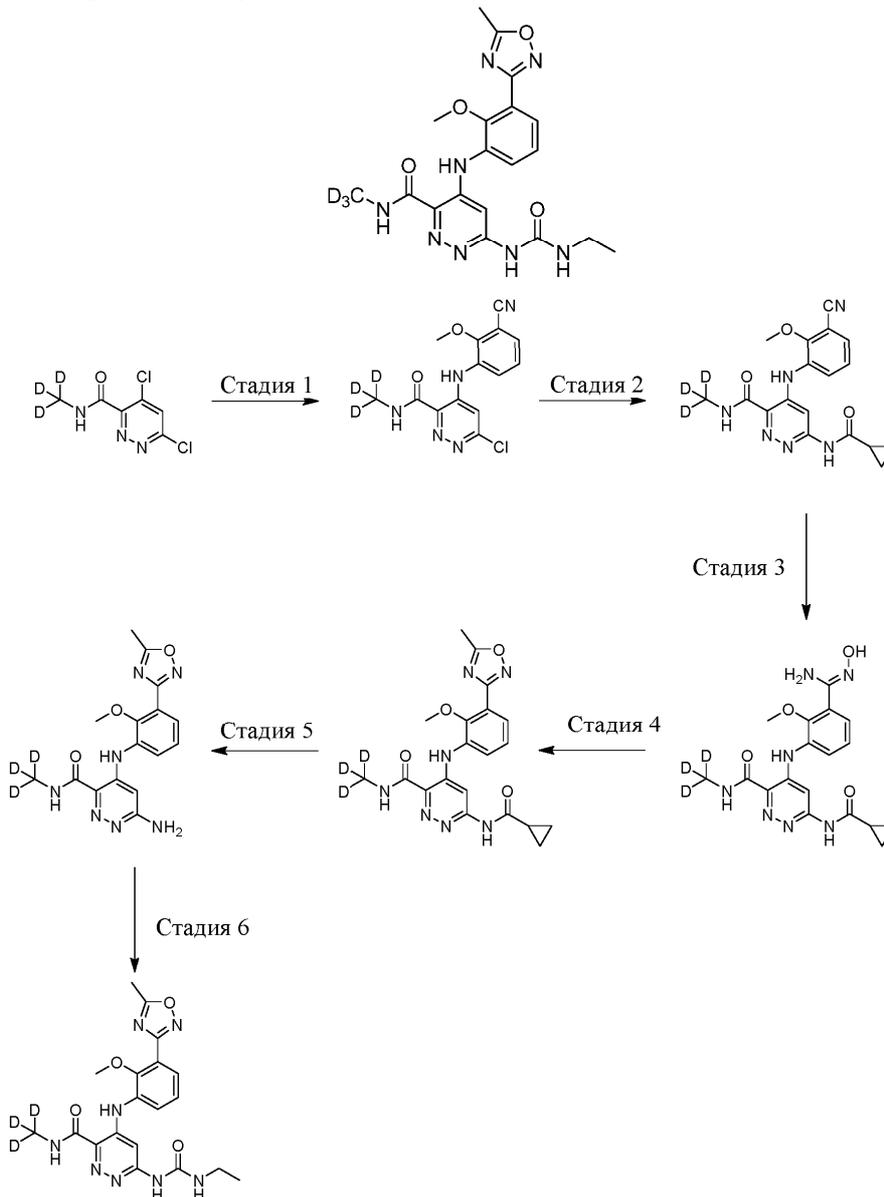
Пример 1.

Раствор полученного на стадии 3 продукта, метил (6-((2,4-диметоксибензил)-карбамоил)-5-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)пиридазин-3-ил)карбамата (0,109 ммоль), в TFA (1,5 мл) нагревали до 60°C в течение 30 мин. После завершения реакцию смесь концентрировали, поглощали в DCM и нейтрализовали путем промывания насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и поглощали в DMF для очистки. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 15-45% В в течение 20 мин, затем удерживание 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центрифужного выпаривания с получением метил

(6-карбамоил-5-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)пиридазин-3-ил)карбамата (8,1 мг, 0,020 ммоль, выход 18,28%). LCMS m/z 399.3 (M+H)⁺; HPLC t_R 0.75 мин (QC-ACN-TFA-XB). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51 (br. s., 1H), 7.95-7.78 (m, 2H), 7.67 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.54 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.29 (t, J=7.8 Гц, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).

Пример 2.

6-(3-Этилуреидо)-4-((2-метокси-3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)амино)-N-(тридеийтерометил)пиридазин-3-карбоксамид



Стадия 1.

К раствору 4,6-дихлор-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид (605 мг, 2,89 ммоль) и 3-амино-2-метоксибензонитрила (472 мг, 3,18 ммоль) в THF (15 мл) добавляли LiHMDS (0,5M в 2-МеTHF, 18,5 мл, 9,25 ммоль). Реакционный сосуд перемешивали при 25°C в течение 35 мин. По завершении реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония, воды и DCM. Водный слой экстрагировали DCM. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, 6-хлор-4-((3-циано-2-метоксифенил)амино)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид. Выход считался количественным (2,89 ммоль) и продукт использовали как таковой. LCMS m/z 321.0 (M+H)⁺; HPLC t_R 0.84 мин (метод F).

Стадия 2.

Полученный на стадии 1 продукт, (6-хлор-4-((3-циано-2-метоксифенил)амино)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид (2,89 ммоль)), циклопропанкарбоксамид (1,23 г, 14,5 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,265 г, 0,289 ммоль), Xantphos (0,334 г, 0,578 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,354 г, 7,23 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) дегазировали, пропуская через смесь газообразный азот в течение 5 мин. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 130°C в течение 45 мин. После завершения реакцию смесь разбавляли DCM, фильтровали через слой целита и концентрировали. Неочищенный изолят затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле, загружая в DMF и элюируя смесью DCM/MeOH 0-10% с получением фракций, содержащих водорастворимые примеси. Желаемые фракции объединяли и промывали водой пять раз, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 4-((3-циано-2-метоксифенил)амино)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид. Выход продукта считался количественным (2,89 ммоль) и его использовали как таковой. LCMS m/z 370.1 (M+H)⁺; HPLC t_R 0.78 мин (Метод F). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.37 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (dd, J=8.0, 1.4 Гц, 1H), 7.61 (dd, J=7.9, 1.5 Гц, 1H), 7.36 (t, J=7.9 Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.13-2.01 (m, 1H), 0.90-0.75 (m, 4H).

Стадия 3.

К смеси 4-((3-циано-2-метоксифенил)амино)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид (1,04 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (367 мг, 5,28 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли гидроксид калия (285 мг, 5,07 ммоль). Смесь герметично закрывали и нагревали до 85°C. Через 19 ч добавляли еще одну аликвоту гидрохлорида гидроксиламина (367 мг, 5,28 ммоль) и гидроксида калия (285 мг, 5,07 ммоль), и реакцию смесь нагревали еще в течение 8 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли DCM и выливали в воду. Водный слой трижды экстрагировали DCM, а затем объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого коричневого твердого вещества. Этот продукт растворяли в смеси DCM и MeOH, наносили на силикагель и очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью DCM/MeOH 0-15%. Концентрирование фракций, содержащих желаемый продукт, обеспечило получение (Z)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-(N¹-гидроксикарбамимидоил)-2-метоксифенил)амино)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид (260 мг, 0,646 ммоль, выход 62,4%). LCMS m/z 403.1 (M+H)⁺; HPLC t_R 0.54 мин (аналитический HPLC метод TS1).

Стадия 4.

К раствору (Z)-6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((3-(N¹-гидроксикарбамимидоил)-2-метоксифенил)амино)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид (147 мг, 0,365 ммоль) и уксусной кислоты (0,031 мл, 0,548 ммоль) в DMF (3 мл) при комнатной температуре добавляли DIC (0,114 мл, 0,731 ммоль). Через 90 мин добавляли еще одну аликвоту уксусной кислоты (0,031 мл, 0,548 ммоль) и DIC (0,114 мл, 0,731 ммоль), и реакцию смесь перемешивали еще в течение часа. Затем одной порцией добавляли TBAF (1M в THF, 1,83 мл, 1,83 ммоль). Через 55 мин добавляли еще одну аликвоту TBAF (1M в THF, 1,83 мл, 1,83 ммоль), и реакцию завершали через 20 мин. После завершения реакцию смесь разбавляли DCM, водой и 1,5 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃. Органический слой трижды промывали водой и затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного коричневого вещества. Это вещество растворяли в DMF и наносили на силикагель для очистки колоночной хроматографией, элюируя смесью DCM/MeOH 0-15%. Концентрирование фракций, содержащих желаемый продукт, обеспечило получение 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)амино)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид (116 мг, 0,272 ммоль, выход 74,5%). LCMS m/z 427.1 (M+H)⁺; HPLC t_R 0.76 мин (метод F).

Стадия 5.

К 6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-((2-метокси-3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)амино)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамиду (39 мг, 0,091 ммоль) в EtOH (0,92 мл) добавляли гидроксид калия (15,4 мг, 0,274 ммоль), и реакцию смесь герметично закрывали и нагревали до 85°C в течение 80 мин. После завершения реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и водой. Неочищенную смесь трижды экстрагировали CHCl₃/iPrOH 4/1, и объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 6-амино-4-((2-метокси-3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)амино)-N-(тридейтерометил)пиридазин-3-карбоксамид. Выход

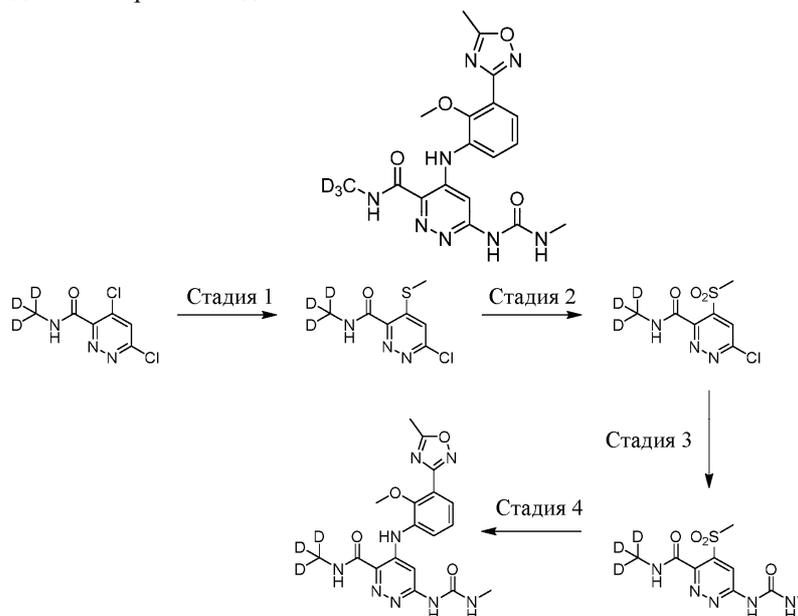
продукта считался количественным (0,091 ммоль) и его использовался как таковой. LCMS m/z 359.0 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 0.63 мин (метод F).

Стадия 6.

Полученный на стадии 5 продукт, (6-амино-4-((2-метокси-3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)амино)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид (0,091 ммоль)), растворяли в DMSO (0,91 мл) и добавляли TEA (63,4 мкл, 0,455 ммоль) и изоцианатоэтан (14,1 мкл, 0,182 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч 15 мин, а затем добавляли еще одну аликвоту изоцианатоэтана (28,1 мкл, 0,364 ммоль). После еще одного часа перемешивания при 100°C реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли несколькими каплями воды, чтобы погасить избыток реагента, и добавляли 1,1 мл DMSO. Неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 10-50% B в течение 20 минут, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центрифужного выпаривания с получением 6-(3-этилуреидо)-4-((2-метокси-3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)амино)-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид, TFA (18,7 мг, 0,032 ммоль, выход 35,2%). LCMS m/z 430.1 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 1.11 мин (QC-ACN-TFA-XB). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.74-7.60 (m, 3H), 7.44 (br. s., 1H), 7.37 (t, J=7.9 Гц, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.19-3.06 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.04 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Пример 3.

4-((2-Метокси-3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)амино)-N-(тридейтерометил)-6-(3-метилуреидо)пиридазин-3-карбоксамид



Стадия 1.

К раствору 4,6-дихлор-N-тридейтерометилпиридазин-3-карбоксамид (0,200 г, 0,957 ммоль) в THF (8 мл) при 0°C по каплям добавляли охлажденный раствор (0°C) метантиолата натрия (0,067 г, 0,957 ммоль) в воде (1,6 мл). Через 5 мин добавляли еще одну аликвоту метантиолата натрия (0,017 г, 0,239 ммоль) в воде (0,4 мл). Еще через 5 мин добавляли еще одну аликвоту метантиолата натрия (0,017 г, 0,239 ммоль) в воде (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и затем гасили путем добавления воды и DCM. Водный слой трижды экстрагировали DCM, и объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 6-хлор-N-тридейтерометил-4-(метилтио)пиридазин-3-карбоксамид (205 мг, 0,929 ммоль, выход 97%). В дальнейшем полученный продукт использовали как таковой. LCMS m/z 220.9 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 0.63 мин (метод F).

Стадия 2.

6-Хлор-N-тридейтерометил-4-(метилтио)пиридазин-3-карбоксамид (0,205 г, 0,929 ммоль) растворяли в DCM (9,3 мл) и одной порцией добавляли mCPBA (77%, 0,833 г, 3,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин. После завершения твердые частицы отфильтровывали, а оставшийся неочищенный продукт наносили на силикагель в DCM со следами метанола для колоночной хроматографии, элюируя смесью гексан/EtOAc 0-100% с получением 6-хлор-N-тридейтерометил-4-(метилсульфонил)пиридазин-3-карбоксамид (198 мг, 0,784 ммоль, выход 84%). LCMS m/z 252.9 ($M+H$)⁺; HPLC t_R 0.53 мин (метод F).

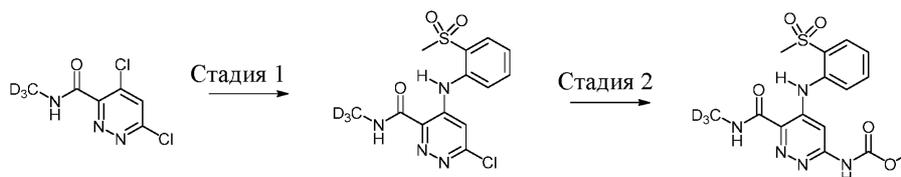
Стадия 3.

Смесь 6-хлор-N-тридегтерометил-4-(метилсульфонил)пиридазин-3-карбоксамида (40 мг, 0,158 ммоль), Xantphos (18,3 мг, 0,032 ммоль), Pd₂(dba)₃ (14,5 мг, 0,016 ммоль), 1-метилмочевины (17,6 мг, 0,237 ммоль) и Cs₂CO₃ (129 мг, 0,396 ммоль) в 1,4-диоксане (1,6 мл) дегазировали, пропуская через смесь газообразный азот в течение 10 мин. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 70°C в течение 30 мин. После завершения реакцию охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита, поглощали DCM со следами метанола и наносили на силикагель для очистки колоночной хроматографией, элюируя смесью DCM/MeOH 0-10% с получением N-тридегтерометил-4-(метилсульфонил)-6-(3-метилуреидо)-пиридазин-3-карбоксамида (20 мг, 0,069 ммоль, выход 43,5%). LCMS m/z 291.0 (M+H)⁺; HPLC t_R 0.48 мин (метод F).

Стадия 4.

К смеси 2-метокси-3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)анилина (14,1 мг, 0,069 ммоль, полученного аналогично стадиям 3 и 4 в примере С) и N-тридегтерометил-4-(метилсульфонил)-6-(3-метилуреидо)пиридазин-3-карбоксамида (10 мг, 0,034 ммоль) в EtOH (0,6 мл) при комнатной температуре добавляли HCl (4M в 1,4-диоксане, 10 мкл, 0,040 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 17 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали, поглощали в 2 мл DMSO с несколькими каплями Et₃N для нейтрализации остаточной HCl, и раствор очищали препаративной LC/MS, используя следующие условия: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 20 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 4-((2-метокси-3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)амино)-N-(тридегтерометил)-6-(3-метилуреидо)пиридазин-3-карбоксамида (5,0 мг, 0,011 ммоль, выход 32,1%). LCMS m/z 415.9 (M+H)⁺; HPLC t_R 1.41 мин (QC-ACN-AA-XB). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.37 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.29 (br. s., 1H), 3.73 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).

Пример 4



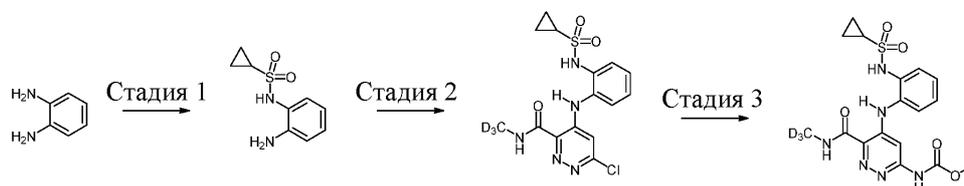
Стадия 1.

К прозрачному раствору 2-(метилсульфонил)анилина (164 мг, 0,957 ммоль) и 4,6-дихлор-N-(метил-d₃)пиридазин-3-карбоксамида (200 мг, 0,957 ммоль) в THF (10 мл) добавляли трет-бутоксид калия (322 мг, 2,87 ммоль) и перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщ. NH₄Cl, и pH доводили до 7,0 с помощью 1N HCl, и экстрагировали EtOAc (2x). Органический слой собирали, сушили над Na₂SO₄, концентрировали с получением 6-хлор-N-(метил-d₃)-4-((2-(метилсульфонил)фенил)амино)пиридазин-3-карбоксамида, M+H=344. t_R=1,62 мин. Метод LCMS: начальный% В = 0, конечный% В = 100, время градиента = 4 мин, скорость потока = 4 мл/мин, длина волны = 220, пара растворителей = ACN-H₂O-NH₄OAc, растворитель А = 5:95 ACN: вода с 10-мM NH₄OAc, растворитель В = 95:5 ACN:вода с 10-мM NH₄OAc, колонка 1 = 1: Waters Xbridge C18 4,6×50 мм, 5 мкм, темп. печи = 35°C. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.23-11.16 (m, 1H), 9.41-9.32 (m, 1H), 8.06-7.93 (m, 1H), 7.85-7.72 (m, 2H), 7.60-7.48 (m, 1H), 7.31-7.19 (m, 1H), 3.20 (s, 3H).

Стадия 2.

К раствору 6-хлор-N-(метил-d₃)-4-((2-(метилсульфонил)фенил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (20 мг, 0,058 ммоль), метилкарбамата (13,10 мг, 0,175 ммоль), Pd₂(dba)₃ (5,33 мг, 5,82 мкмоль), Xantphos (6,73 мг, 0,012 ммоль), Cs₂CO₃ (37,9 мг, 0,116 ммоль) в диоксане (1,0 мл) продували азотом в течение 5 мин, затем помещали в предварительно нагретый до 130°C нагревательный блок на 1 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли DMF, фильтровали и концентрировали с получением метил 6-((метил-d₃)карбамоил)-5-((2-(метилсульфонил)фенил)амино)-пиридазин-3-ил)карбамата, M+H=383, после очистки обращенно-фазовой HPLC. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11.10-11.05 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.05-7.94 (m, 1H), 7.86-7.69 (m, 4H), 7.55-7.42 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.18 (s, 3H).

Пример 5



Стадия 1.

К раствору бензол-1,2-диамина (0,5 г, 4,62 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) при 0°C добавляли TEA (1,289 мл, 9,25 ммоль) с последующим добавлением по каплям циклопропансульфонилхлорида (0,683 г, 4,85 ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли 1М HCl и слои разделяли. Значение pH водного слоя доводили до 11, используя твердый NaOH, экстрагировали CH_2Cl_2 . Подщелоченный водный слой затем нейтрализовали с помощью 3N HCl и экстрагировали CH_2Cl_2 , сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(2-аминофенил)-циклопропансульфонамида, $M+H=213$. $t_R = 0,75$ мин. Метод LCMS: начальный% B = 0, конечный% B = 100, время градиента 1,5 мин, скорость потока 1 мин/мл, длина волны 220, пара растворителей = вода:ACN:TFA, растворитель A = 90:10 вода:ACN с 0,1% TFA, растворитель B = 10:90 вода:ACN с 0,1% TFA, колонка = 1: Waters Acquity VEN C18, 1,7 мкм, $2,0 \times 50$ мм.

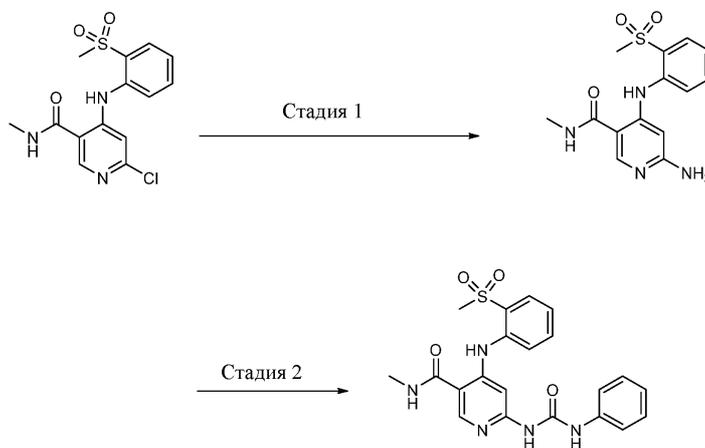
Стадия 2.

К прозрачному раствору 4,6-дихлор-N-(метил- d_3)пиридазин-3-карбоксамид (423 мг, 2,026 ммоль) и N-(2-аминофенил)циклопропансульфонамида (430 мг, 2,026 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) по каплям добавляли бис(триметилсилил)амид лития (6077 мкл, 6,08 ммоль) при 0°C , чтобы вызвать изменение цвета на темно-янтарный, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили водой (1 мл) при 0°C , подкисляли 1N HCl до pH = 5-6 и экстрагировали AcOEt (50 мл), затем смесь экстрагировали 1N раствором NaOH (50 мл), водный слой промывали AcOEt (20 мл) и подкисляли конц. HCl до pH 5-6, экстрагировали AcOEt (50 мл), промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением желаемого 6-хлор-4-((2-(циклопропансульфонамидо)фенил)амино)-N-(метил- d_3)пиридазин-3-карбоксамид, который использовали как таковой, $M+H=385$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7.67-7.54 (m, 1H), 7.51-7.31 (m, 3H), 6.98-6.86 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 1H), 1.04-0.90 (m, 4H).

Стадия 3.

Смесь 6-хлор-4-((2-(циклопропансульфонамидо)фенил)амино)-N-(метил- d_3)пиридазин-3-карбоксамид (25 мг, 0,065 ммоль), метилкарбамата (14,63 мг, 0,195 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5,95 мг, 6,50 мкмоль), Xantphos (7,52 мг, 0,013 ммоль), Cs_2CO_3 (42,3 мг, 0,130 ммоль) в диоксане (1,0 мл) барботировали азотом в течение 5 мин, затем помещали в предварительно нагретый до 130°C нагревательный блок на 1 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли DMF, фильтровали и очищали препаративной HPLC с обращенной фазой с получением метил (5-((2-(циклопропансульфонамидо)фенил)амино)-6-((метил- d_3)карбамоил)пиридазин-3-ил)-карбамата, $M+H=424$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.67-10.55 (m, 1H), 9.12-8.93 (m, 1H), 7.67-7.18 (m, 5H), 3.45 (s, 3H), 2.71-2.61 (m, 1H), 0.99-0.75 (m, 4H).

Пример 6



Стадия 1.

6-Хлор-N-метил-4-((2-(метилсульфонил)фенил)амино)никотинамид (30 мг, 0,088 ммоль), 1,1-диметилмочевину (11,67 мг, 0,132 ммоль) добавляли к DMA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали, одновременно продувая N_2 в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8,08 мг, 8,83 мкмоль), Xantphos (10,22 мг, 0,018 ммоль) и Cs_2CO_3 (57,5 мг, 0,177 ммоль), одновременно продолжая продувать N_2 . Затем реакционную смесь герметично закрывали и нагревали при 145°C в течение 2 ч. Реакция не дала желаемого продукта с замещением мочевины, но дала 6-амино-N-метил-4-((2-(метилсульфонил)фенил)амино)никотинамид. Время удерживания LCMS 0,54 мин. $M+1=321$. Waters Acquity SDS: колонка: VEN C18, $2,1 \times 50$ мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза: (A) вода; (B) ацетонитрил; буфер: 0,05% TFA; диапазон градиента: 2%-98% B (от 0 до 1 мин), 98% B (до 1,5 мин), 98%-2% B (до 1,6 мин); время градиента: 1,6 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин; время анализа: 1,7 мин; детектирование: детектор 1: УФ при 220 нм; детектор 2: MS (ES+).

Стадия 2.

6-Амино-N-метил-4-((2-(метилсульфонил)фенил)амино)никотинамид (40 мг, 0,125 ммоль) и изоцианатобензол (14,87 мг, 0,125 ммоль) добавляли к диоксану (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в

течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной HPLC с обращенной фазой. Получали желаемый продукт N-метил-4-((2-(метилсульфонил)фенил)амино)-6-(3-фенилуридо)никотинамид (15,8 мг, 0,033 ммоль, выход 26,8%).

^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8.47-8.43 (m, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.64-7.59 (m, 4H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 3H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 3H), 2.97-2.91 (m, 3H).

Пример 7



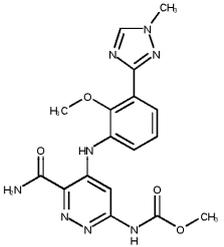
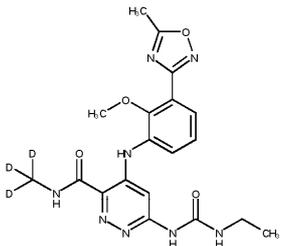
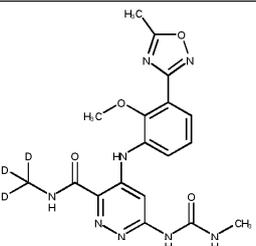
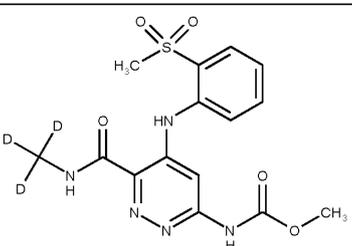
Стадия 1.

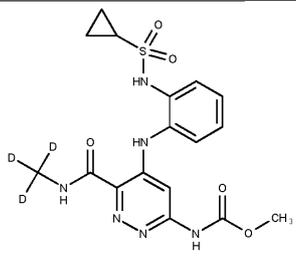
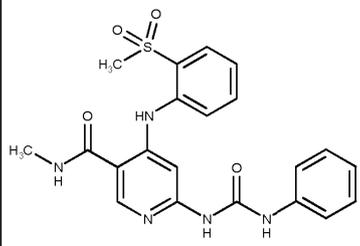
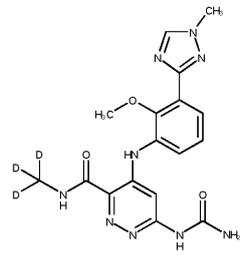
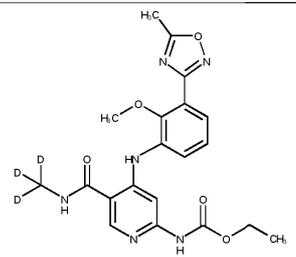
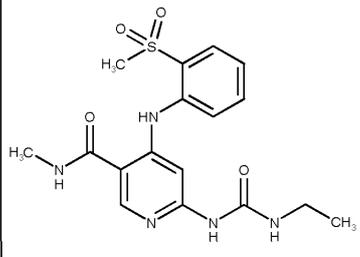
6-Хлор-4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-N-(метил- d_3)пиридазин-3-карбоксамид (25 мг, 0,066 ммоль), мочевины (7,97 мг, 0,133 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6,08 мг, 6,63 мкмоль), Xantphos (5,76 мг, 9,95 мкмоль) и Cs_2CO_3 (43,2 мг, 0,133 ммоль) растворяли в диоксане (2,0 мл). Реакционную смесь дегазировали и снова заполняли N_2 . Реакционную смесь герметично закрывали и перемешивали при 130°C в течение 1,0 ч. В результате реакции получили желаемый продукт. Его охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 4-((2-метокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-фенил)амино)-N-(метил- d_3)-6-уреидопиридазин-3-карбоксамид (5,3 мг, 0,013 ммоль, выход 19,55%).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.07-10.93 (m, 1H), 9.62-9.44 (m, 1H), 9.21-9.06 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.84-7.72 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.31-7.21 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.84-3.55 (m, 3H)

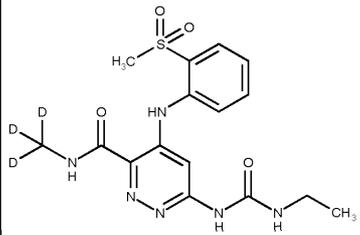
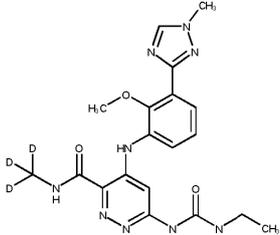
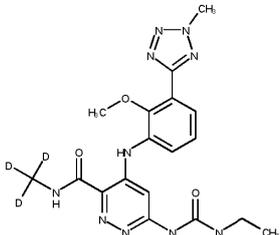
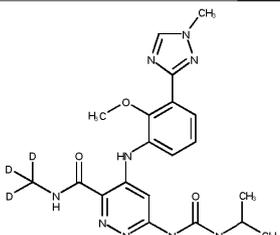
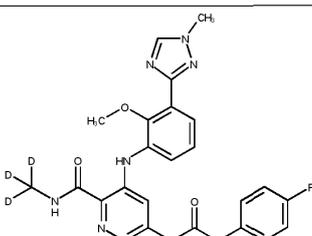
Соединения по примерам, представленным в табл. 1, получали с использованием методов, аналогичных тем, которые использовали для получения соединений по примерам, показанным выше.

Таблица 1

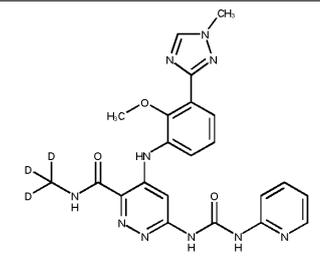
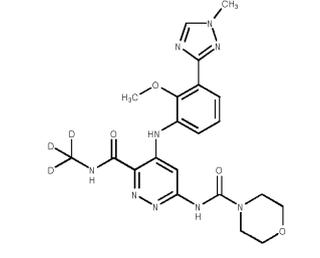
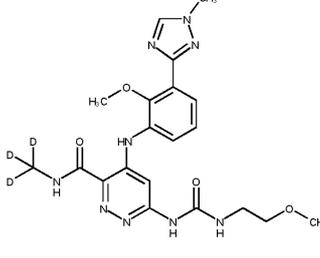
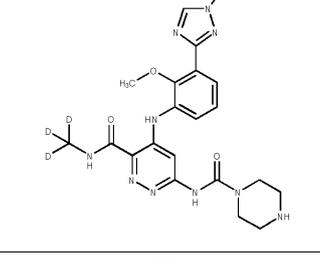
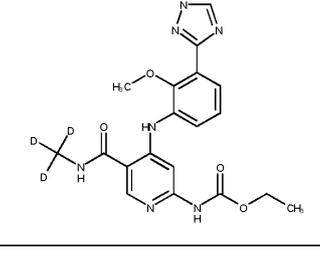
Номер примера	Структура	Мол. масса	Наблюд. LCMS m/z	HPLC t_R (мин)	Метод HPLC
1		398.38	399.3	0.75	QC- ACN- TFA-XB
2		429.46	430.1	1.11	QC- ACN- TFA-XB
3		415.43	415.9	1.41	QC- ACN- AA-XB
4		382.41	383.0	1.04	QC- ACN- AA-XB

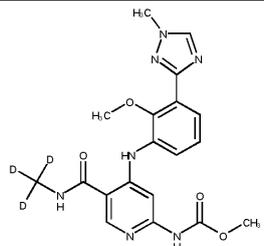
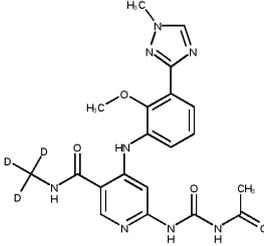
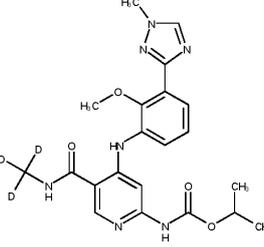
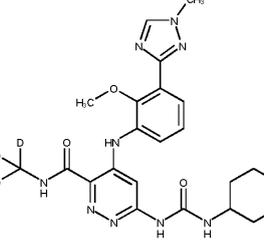
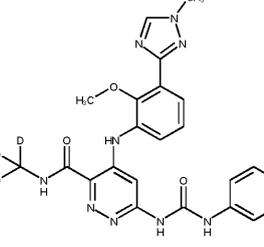
5		423.46	424.0	1.21	QC- ACN- AA-XB
6		439.49	440.1	1.16	QC- ACN- TFA-XB
7		400.42	401.3	0.69	QC- ACN- TFA-XB
8		429.45	430.1	0.73	Method B
9		391.45	392.0	0.93	QC- ACN- TFA-XB

10		377.42	378.0	0.97	QC- ACN- AA-XB
11		438.47	439.4	1.05	QC- ACN- AA-XB
12		468.54	469.2	1.04	QC- ACN- TFA-XB
13		452.49	453.0	1.07	QC- ACN- AA-XB
14		446.44	446.9	1.37	QC- ACN- TFA-XB

15		395.45	396.2	0.83	QC- ACN- TFA-XB
16		428.47	429.2	0.90	QC- ACN- TFA-XB
17		429.46	430.2	1.05	QC- ACN- TFA-XB
18		442.50	443.2	1.00	QC- ACN- TFA-XB
19		494.51	495.2	1.53	QC- ACN- AA-XB

20		509.50	510.2	1.11	QC- ACN- TFA-XB
21		429.46	430.3	1.06	QC- ACN- TFA-XB
22		428.47	429.2	0.74	QC- ACN- TFA-XB
23		456.53	457.2	1.41	QC- ACN- AA-XB
24		456.53	457.3	1.04	QC- ACN- TFA-XB

25		477.50	478.1	0.98	QC- ACN- TFA-XB
26		470.51	471.4	0.96	QC- ACN- AA-XB
27		458.50	459.2	0.87	QC- ACN- TFA-XB
28		469.52	470.1	0.70	QC- ACN- TFA-XB
29		428.47	429.1	0.92	QC- ACN- TFA-XB

30		414.44	415.2	0.77	QC- ACN- TFA-XB
31		441.47	442.1	1.00	QC- ACN- AA-XB
32		442.49	443.2	1.19	QC- ACN- AA-XB
33		482.56	483.2	1.22	QC- ACN- TFA-XB
34		476.52	477.4	1.39	QC- ACN- AA-XB

35		490.54	491.4	1.52	QC- ACN- AA-XB
36		456.53	457.3	1.09	QC- ACN- TFA-XB
37		440.48	441.2	1.17	QC- ACN- AA-XB
38		415.43	416.3	1.16	QC- ACN- AA-XB
39		518.60	519.3	1.20	QC- ACN- TFA-XB

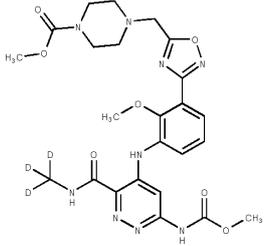
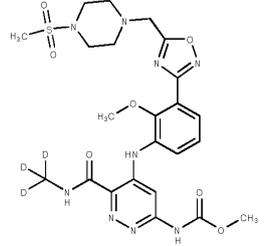
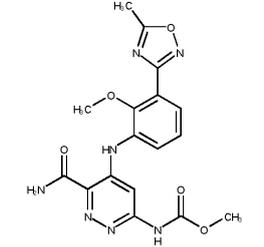
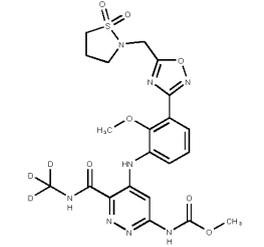
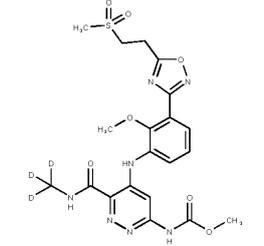
40		490.54	491.2	1.42	QC- ACN- AA-XB
41		415.43	416.1	1.06	QC- ACN- AA-XB
42		442.50	443.3	1.08	QC- ACN- AA-XB
43		472.52	473.4	0.86	QC- ACN- TFA-XB
44		456.53	457.2	1.01	QC- ACN- TFA-XB

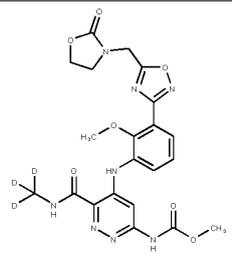
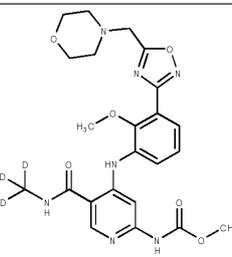
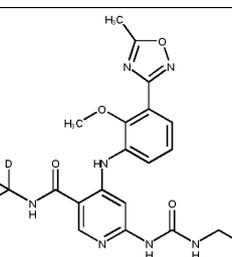
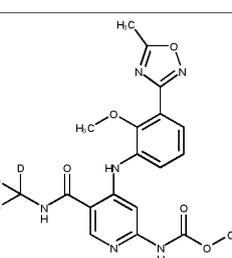
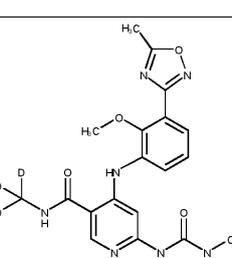
45		414.44	415.2	0.93	QC- ACN- AA-XB
46		454.51	455.4	1.16	QC- ACN- AA-XB
47		468.54	469.1	1.06	QC- ACN- TFA-XB
48		456.53	457.1	1.06	QC- ACN- TFA-XB
49		494.53	495.2	1.03	QC- ACN- TFA-XB

50		442.49	443.3	0.96	QC- ACN- TFA-XB
51		506.49	507.0	1.16	QC- ACN- AA-XB
52		397.42	398.3	0.79	QC- ACN- TFA-XB
53		488.54	489.1	1.42	QC- ACN- AA-XB
54		532.53	533.1	1.36	QC- ACN- AA-XB

55		500.55	501.1	1.62	QC- ACN- AA-XB
56		484.47	485.3	1.19	QC- ACN- AA-XB
57		656.78	657.3	1.08	QC- ACN- AA-XB
58		432.41	433.2	1.10	QC- ACN- AA-XB
59		501.52	502.3	0.85	QC- ACN- TFA-XB

60		541.53	542.1	1.31	QC- ACN- AA-XB
61		549.58	550.2	1.37	QC- ACN- TFA-XB
62		523.54	524.2	1.33	QC- ACN- AA-XB
63		416.41	417.2	1.35	QC- ACN- AA-XB
64		561.57	562.3	1.22	QC- ACN- AA-XB

65		558.57	559.2	1.43	QC- ACN- AA-XB
66		578.62	579.2	1.33	QC- ACN- AA-XB
67		399.37	400.2	1.25	QC- ACN- TFA-XB
68		535.55	536.1	1.27	QC- ACN- AA-XB
69		508.52	509.2	1.02	QC- ACN- AA-XB

70		501.47	502.2	0.97	QC- ACN- AA-XB
71		500.53	501.3	1.32	QC- ACN- AA-XB
72		428.47	429.0	1.30	QC- ACN- AA-XB
73		415.42	416.2	1.31	QC- ACN- AA-XB
74		414.44	415.3	1.22	QC- ACN- AA-XB

75		471.54	472.2	0.85	QC- ACN- AA-XB
76		458.49	459.2	1.26	QC- ACN- AA-XB
77		441.47	442.1	1.13	QC- ACN- TFA-XB

Биологические анализы

Следующий анализ использовали для демонстрации активности соединений по изобретению. IFN α -индуцированное фосфорилирование STAT в цельной крови человека.

После часовой инкубации с соединением цельную кровь человека (взятую с EDTA или ACD-A в качестве антикоагулянта) стимулировали рекомбинантным человеческим IFN α A/D при концентрации 1000 Ед/мл (R&D Systems 11200-2) в течение 15 мин. Стимуляцию останавливали добавлением буфера Fix/Lyse (BD 558049). Клетки окрашивали антителом CD3 FITC (BD 555916), промывали и пермеабелизировали на льду с использованием буфера Perm III (BD 558050). Затем клетки окрашивали антителом Alexa-Fluor 647 pSTAT5 (pY694) (BD 612599) в течение 30 мин перед анализом на FACS Canto II. Величину экспрессии pSTAT5 определяли по средней интенсивности флуоресценции после гейтирования по CD3-положительной популяции.

Данные по ингибированию IFN α -индуцированного фосфорилирования STAT в цельной крови человека

Пример №	IFN α - индуцированное фосфорилирование STAT в цельной крови человека (IC ₅₀ , мкМ)
1	0.07
2	0.11
3	0.19
4	>10
5	0.75
6	>10
7	0.32
8	0.30
9	1.10
10	3.69
11	0.06
12	0.61
13	ND
14	1.10
15	0.52
16	0.02
17	ND
18	0.15
19	ND
20	>10

046543

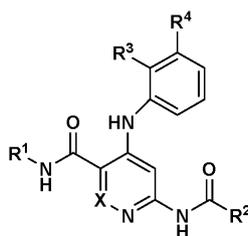
21	0.42
22	0.22
23	0.15
24	0.23
25	1.18
26	1.18
27	0.14
28	>10
29	0.11
30	0.10
31	ND
32	0.20
33	0.12
34	0.52
35	0.50
36	0.15
37	0.06
38	0.13
39	2.46
40	0.29
41	0.21
42	0.35
43	0.57
44	0.33
45	0.08
46	2.21

47	0.43
48	0.20
49	0.19
50	0.15
51	0.09
52	>10
53	0.84
54	0.03
55	0.76
56	0.11
57	0.25
58	1.86
59	0.29
60	0.14
61	0.06
62	0.10
63	0.97
64	0.10
65	0.33
66	0.13
67	0.27
68	0.20
69	1.03
70	1.15
71	0.30
72	0.14
73	0.77
74	0.21
75	0.47
76	0.16
77	0.21

ND - нет данных.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу I:



I

где X представляет собой N;

R¹ представляет собой H или CD₃;

R² представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, -NR^aC₁₋₆алкил, замещенный 0-2 R^{2a}, -NR^a-C₆₋₁₂арил, замещенный 0-2 R^{2a}, -NR^a-5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O,

S, и N, замещенный 0-2 R^{2a}, NR^aCO-C₁₋₆алкил, NR^a-C₃₋₆циклоалкил, замещенный 0-2 R^{2a} или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-3 R^{2a};

R^{2a} независимо при каждом появлении представляет собой CN, галоген, C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил, C₆₋₁₂арил или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N;

R³ представляет собой C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси, -NHS(O)_pR^a или -S(O)_pR^a;

R⁴ отсутствует или представляет собой 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-3 R⁵;

R⁵ представляет собой галоген, C₁₋₃алкил, -(C₁₋₃алкил)(C₁₋₃алкокси), -(CH₂)_r 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-2 R^{5a} или -CO-3-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N;

R^{5a} представляет собой SO₂-C₁₋₆алкил или COO-C₁₋₆алкил;

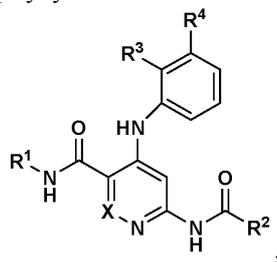
R^a представляет собой C₁₋₃алкил или C₃₋₆циклоалкил;

r равно 1 или 2;

г равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, имеющее формулу:



I

где X представляет собой N;

R¹ представляет собой H или CD₃;

R² представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, -NR^aC₁₋₆алкил, замещенный 0-2 R^{2a}, -NR^a-C₆₋₁₂арил, замещенный 0-2 R^{2a}, -NR^a-5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-2 R^{2a}, NR^aCO-C₁₋₆алкил, NR^a-C₃₋₆циклоалкил, замещенный 0-2 R^{2a} или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-3 R^{2a};

R^{2a} независимо при каждом появлении представляет собой CN, галоген, C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил, C₆₋₁₂арил или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N;

R³ представляет собой C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси, -NHS(O)_pR^a или -S(O)_pR^a;

R⁴ отсутствует или представляет собой 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-3 R⁵;

R⁵ представляет собой галоген, C₁₋₃алкил, -(C₁₋₃алкил)(C₁₋₃алкокси), -(CH₂)_r 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-2 R^{5a} или -CO-3-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N;

R^{5a} представляет собой SO₂-C₁₋₆алкил или COO-C₁₋₆алкил;

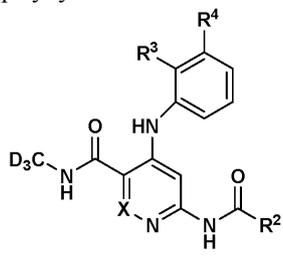
R^a представляет собой C₁₋₃алкил или C₃₋₆циклоалкил;

r равно 2;

г равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.2, имеющее формулу:



где X представляет собой N;

R² представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, -NR^aC₁₋₆алкил, замещенный 0-2 R^{2a}, -NR^a-C₆₋₁₂арил, замещенный 0-2 R^{2a}, -NR^a-5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-2 R^{2a}, NR^aCO-C₁₋₆алкил, NR^a-C₃₋₆циклоалкил, замещенный 0-2 R^{2a} или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-3 R^{2a};

R^{2a} независимо при каждом появлении представляет собой CN, галоген, C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил, C₆₋₁₂арил или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N;

R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, $-NHS(O)_pR^a$ или $-S(O)_pR^a$;

R^4 отсутствует или представляет собой 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-3 R^5 ;

R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, $-(C_{1-3}алкил)(C_{1-3}алкокси)$, $-(CH_2)_r$ 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-2 R^{5a} или $-CO-3-8$ -членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N;

R^{5a} представляет собой SO_2- C_{1-6} алкил или $COO-$ C_{1-6} алкил;

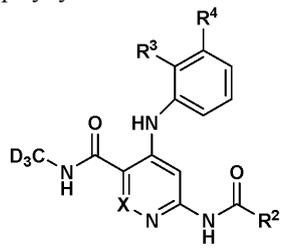
R^a представляет собой C_{1-3} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

r равно 2;

г равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.3, имеющее формулу:



где X представляет собой N;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, $-NR^aC_{1-6}$ алкил, замещенный 0-2 R^{2a} , $-NR^a-C_{6-12}$ арил, замещенный 0-2 R^{2a} , $-NR^a-5-8$ -членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-2 R^{2a} , NR^aCO-C_{1-6} алкил, NR^a-C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 R^{2a} или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-3 R^{2a} ;

R^{2a} независимо при каждом появлении представляет собой CN, галоген, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-12} арил или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N;

R^3 представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, $-NHS(O)_pR^a$ или $-S(O)_pR^a$;

R^4 отсутствует или представляет собой 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-3 R^5 ;

R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, $-(C_{1-3}алкил)(C_{1-3}алкокси)$, $-(CH_2)_r$ 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-2 R^{5a} или $-CO-3-8$ -членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N;

R^{5a} представляет собой SO_2- C_{1-6} алкил или $COO-$ C_{1-6} алкил;

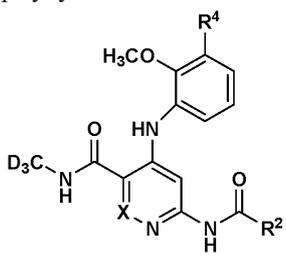
R^a представляет собой C_{1-3} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

r равно 2;

г равно 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.4, имеющее формулу:



где X представляет собой N;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, $-NR^aC_{1-6}$ алкил, замещенный 0-2 R^{2a} , $-NR^a-C_{6-12}$ арил, замещенный 0-2 R^{2a} , $-NR^a-5-8$ -членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-2 R^{2a} , NR^aCO-C_{1-6} алкил, NR^a-C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 R^{2a} или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-3 R^{2a} ;

R^{2a} независимо при каждом появлении представляет собой CN, галоген, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-12} арил или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N;

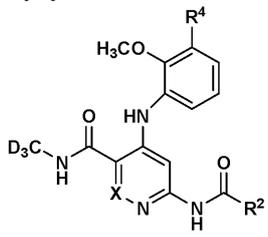
R^4 отсутствует или представляет собой 5-7-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-3 R^5 ;

R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, $-(C_{1-3}алкил)(C_{1-3}алкокси)$, $-(CH_2)_r$ 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-2 R^{5a} , или $-CO-3-8$ -членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N;

R^{5a} представляет собой SO_2- C_{1-6} алкил или $COO-$ C_{1-6} алкил;

R^a представляет собой C_{1-3} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

р равно 2;
 г равно 0, 1 или 2;
 или его фармацевтически приемлемая соль.
 б. Соединение по п.5, имеющее формулу:



где X представляет собой N;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, $-NR^aC_{1-6}$ алкил, замещенный 0-2 R^{2a} , $-NR^aC_{6-12}$ арил, замещенный 0-2 R^{2a} , $-NR^a$ -5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-2 R^{2a} , NR^aCO-C_{1-6} алкил, NR^a-C_{3-6} циклоалкил, замещенный 0-2 R^{2a} или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-3 R^{2a} ;

R^{2a} независимо при каждом появлении представляет собой CN, галоген, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-12} арил или 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N;

R^4 отсутствует или представляет собой триазольную, тиазольную, тетразольную или оксадиазольную группу, каждая из которых замещена 0-3 R^5 ;

R^5 представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, $-(C_{1-3}алкил)(C_{1-3}алкокси)$, $-(CH_2)_r$ 5-8-членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N, замещенный 0-2 R^{5a} , или $-CO-3-8$ -членный гетероцикл, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S, и N;

R^{5a} представляет собой SO_2-C_{1-6} алкил или $COO-C_{1-6}$ алкил;

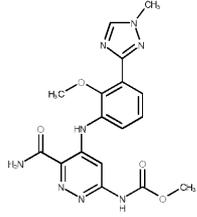
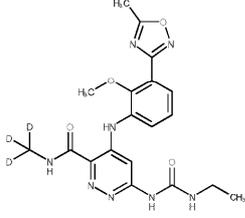
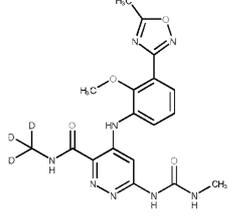
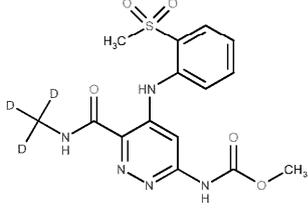
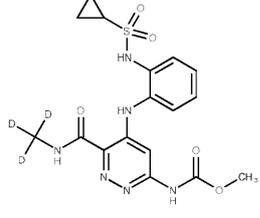
R^a представляет собой C_{1-3} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

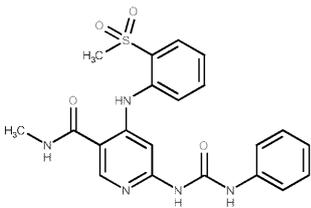
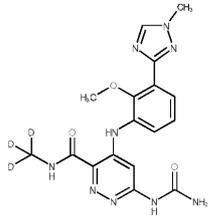
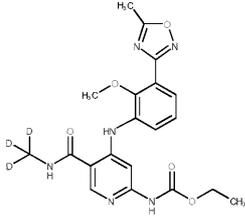
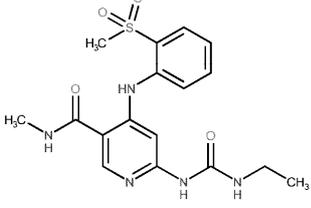
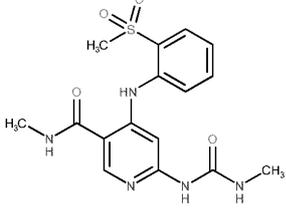
р равно 2;

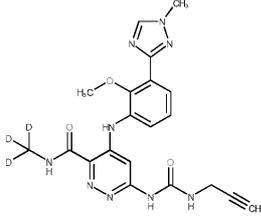
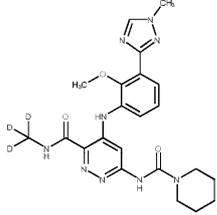
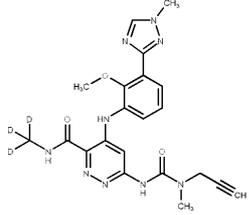
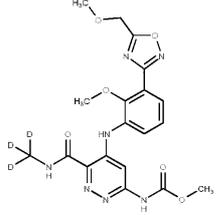
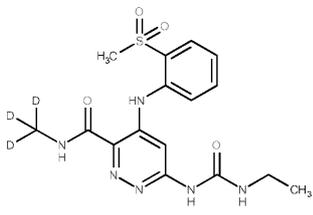
г равно 0, 1 или 2;

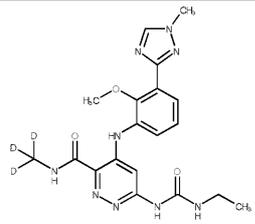
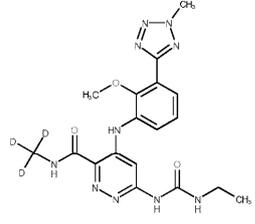
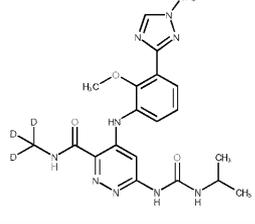
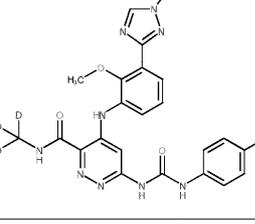
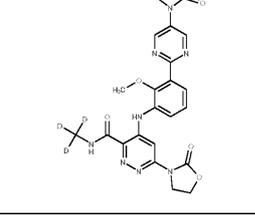
или его фармацевтически приемлемая соль.

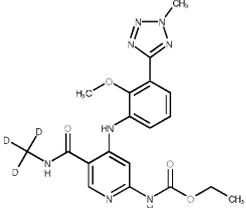
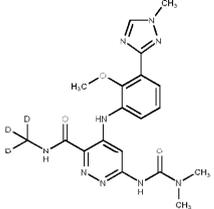
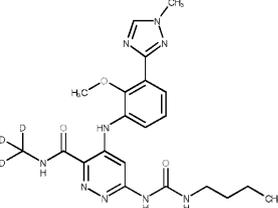
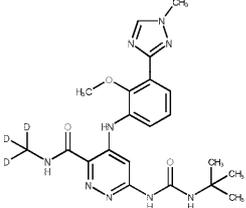
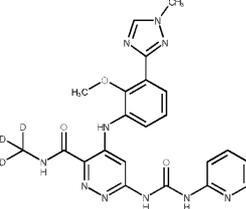
7. Соединение, выбранное из:

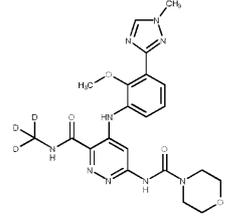
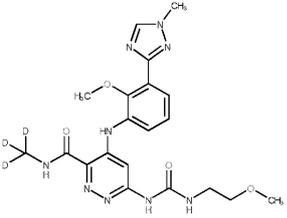
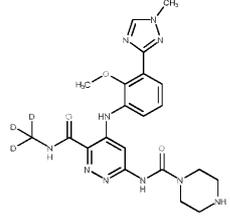
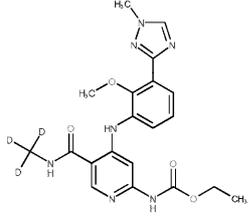
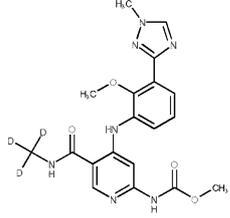
Номер примера	Структура
1	
2	
3	
4	
5	

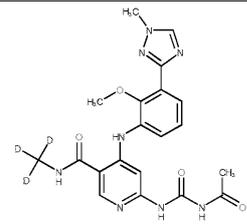
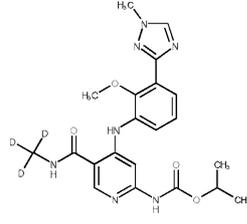
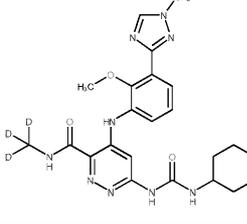
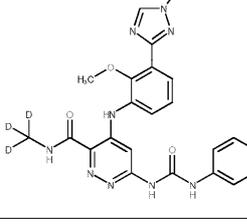
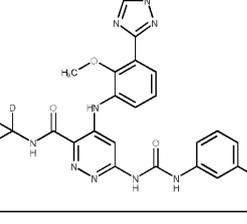
6	
7	
8	
9	
10	

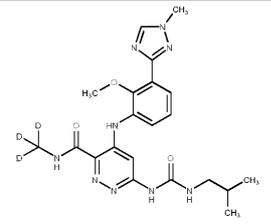
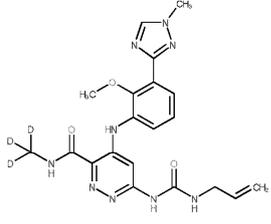
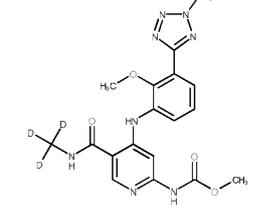
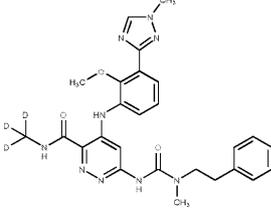
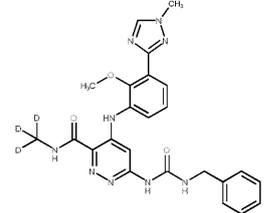
11	
12	
13	
14	
15	

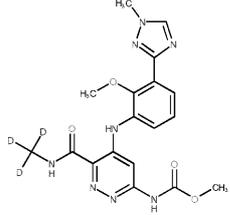
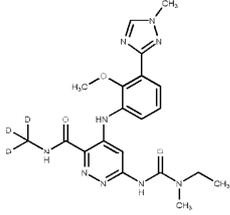
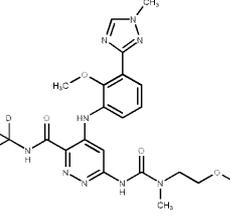
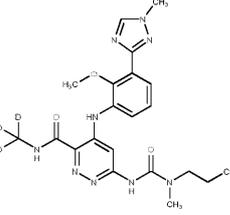
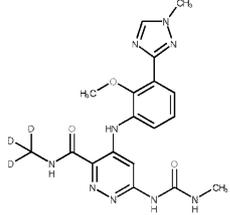
16	
17	
18	
19	
20	

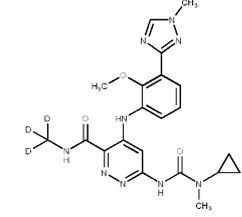
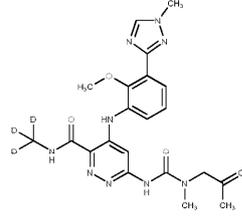
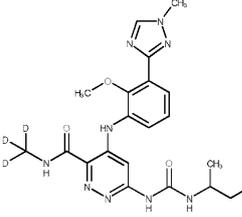
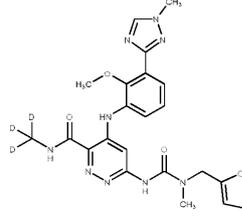
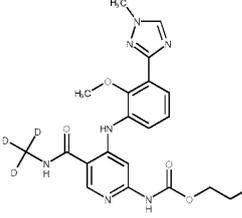
21	
22	
23	
24	
25	

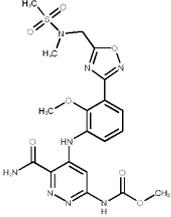
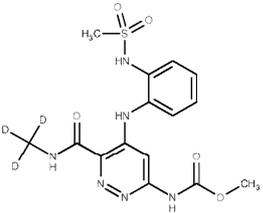
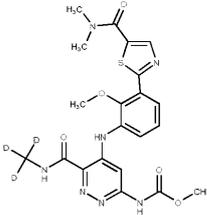
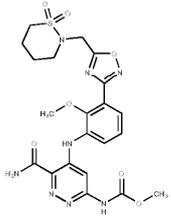
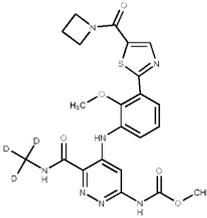
26	
27	
28	
29	
30	

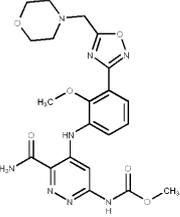
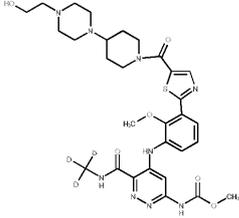
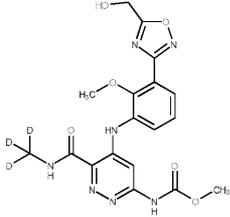
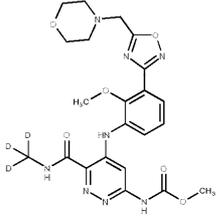
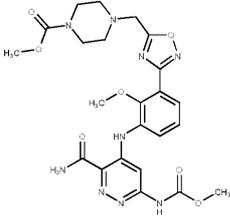
31	
32	
33	
34	
35	

36	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C(=O)N(C)C2C(=O)N(C)CC(C)C</chem>
37	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C(=O)N(C)C2C(=O)N(C)C=C</chem>
38	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C(=O)N(C)C2C(=O)N(C)C(=O)OC</chem>
39	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C(=O)N(C)C2C(=O)N(C)CC1=CC=CC=C1</chem>
40	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C(=O)N(C)C2C(=O)N(C)CC1=CC=CC=C1</chem>

41	
42	
43	
44	
45	

46	
47	
48	
49	
50	

51	
52	
53	
54	
55	

56	
57	
58	
59	
60	

61	
62	
63	
64	
65	

66	
67	
68	
69	
70	

71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или несколько соединений по любому из пп.1-7 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

9. Применение соединения по любому из пп.1-7, для лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания.

10. Применение по п.9, в котором воспалительное или аутоиммунное заболевание представляет собой рассеянный склероз, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, воспалительное заболева-

ние кишечника, системную красную волчанку, псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона, синдром Шегрена или склеродермию.

