

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393199 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.12

(22) Дата подачи заявки
2022.05.13

(51) Int. Cl. C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 63/188,498; 63/318,508

(32) 2021.05.14; 2022.03.10

(33) US

(86) PCT/US2022/029117

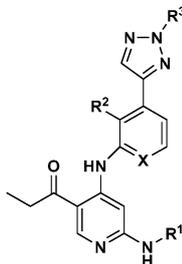
(87) WO 2022/241174 2022.11.17

(71) Заявитель:
БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Спергель Стивен Х., Мослин
Райан М., Мертцман Майкл Эдвард
(US)

(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатулина
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.
(RU)

(57) В настоящем изобретении раскрыты соединения следующей формулы I



или их стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где все заместители определены в настоящем документе и применимы для модуляции IL-12, IL-23 и/или IFN α путем воздействия на Тук-2 для обеспечения ингибирования передачи сигнала. Соединения по изобретению могут быть применимы для лечения нейродегенеративных заболеваний или расстройств.

A1

202393199

202393199

A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

5 В данной заявке испрашивается преимущество предварительной заявки США № 63/188,498, поданной 14 мая 2021 г., и предварительной заявки США № 63/318,508, поданной 10 марта 2022 г., раскрытие которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

10 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям, применимым в модуляции IL-12, IL-23 и/или IFN α путем воздействия на T γ к-2 для обеспечения ингибирования передачи сигнала. В настоящем документе обеспечены замещенные гетероциклические соединения, композиции, содержащие такие соединения, и способы их применения.

15 Изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение в соответствии с настоящим изобретением, которые применимы для лечения состояний, связанных с модуляцией IL-12, IL-23 и/или IFN α в организме млекопитающего. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, применимым для лечения нейродегенеративных заболеваний.

20

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Гетеродимерные цитокины интерлейкин (IL)-12 и IL-23, которые характеризуются наличием общей субъединицы p40, продуцируются активированными антигенпрезентирующими клетками и играют решающую роль в дифференциации и

25 пролиферации клеток Th1 и Th17, двух линий эффекторных T-клеток, которые играют ключевые роли в аутоиммунитете. IL-23 состоит из субъединицы p40 вместе с уникальной субъединицей p19. IL-23, действуя через гетеродимерный рецептор, состоящий из IL-23R и IL-12R β 1, необходим для выживания и увеличения количества клеток Th17, которые продуцируют провоспалительные цитокины, такие как IL-17A, IL-

30 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)). Данные цитокины являются важным связующим звеном в патобиологии ряда аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника и

волчанку. IL-12, в дополнение к субъединице p40 подобно IL-23, содержит субъединицу p35 и действует через гетеродимерный рецептор, состоящий из IL-12R β 1 и IL-12R β 2. IL-12 необходим для развития клеток Th1 и секреции IFN γ , цитокина, который играет критическую роль в иммунитете, стимулируя экспрессию главного комплекса гистосовместимости (МНС, Main Histocompatibility Complex), переключение класса В-клеток на подклассы IgG и активацию макрофагов (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)).

10 О важности содержащих p40 цитокинов в аутоиммунной реакции свидетельствует открытие того, что мыши с дефицитом либо p40, p19, либо IL-23R защищены от заболевания в моделях рассеянного склероза, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, волчанки и псориаза, среди других (Kytтарis, 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)).

25 При заболевании человека, высокая экспрессия p40 и p19 была измерена в псориатических поражениях, и клетки Th17 были идентифицированы в активных поражениях головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом (MS) и в слизистой 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)). Было также показано, что уровни мРНК p19, p40 и p35 у пациентов с активной формой СКВ значительно выше по сравнению с таковым у пациентов с неактивной формой СКВ (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)).

Кроме того, полногеномные исследования ассоциаций выявили ряд локусов, ассоциированных с хроническими воспалительными и аутоиммунными заболеваниями, которые кодируют факторы, которые функционируют в путях IL-23 и IL-12. Такие гены включают в себя 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 специфические к IL-23 способы лечения с анти-P19 эффективно воздействуют на аутоиммунитет при заболеваниях, включающих в себя 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, crossover trial", *Lancet*, 373:633-640 (2009)). Таким образом, можно ожидать, что средства, которые ингибируют действие IL-12 и IL-23, будут оказывать терапевтический эффект при аутоиммунных нарушениях у человека.

Группа типа I интерферонов (IFN), которые включают в себя представителей IFN α , а также IFN β , IFN ϵ , IFN κ и IFN ω , действует через гетеродимерный IFN α/β -рецептор (IFNAR). IFN I типа оказывают несколько эффектов как на врожденные, так и адаптивные системы иммунитета, включая активацию как клеточных, так и гуморальных иммунных реакций, а также усиление экспрессии и высвобождение 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 (СКВ), потенциально смертельным аутоиммунным заболеванием, повышенное содержание сывороточного интерферона (IFN) α (интерферон типа I) или повышенная экспрессия генов, регулируемых IFN типа I (так называемый профиль экспрессии IFN α), в мононуклеарных клетках периферической крови и в пораженных 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 в нескольких исследованиях было показано, что содержание сывороточного IFN α коррелирует, как с активностью, так и с тяжестью заболевания (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 вызывать подобный волчанке синдром. Кроме того, делеция IFNAR у предрасположенных к волчанке мышей обеспечивает высокую защиту от аутоиммунных реакций, тяжести заболевания и смертности (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 в полногеномных исследованиях ассоциаций были выявлены локусы, ассоциированные с волчанкой, которые кодируют факторы, которые функционируют в пути интерферона типа I, включая в себя IRF5, IKKKE, 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 IKKKE and IL8 as risk loci for SLE", *Eur. J. Hum. Genet.*, 19:479-484 (2011)). В дополнение к волчанке, существуют доказательства того, что аномальная активация опосредованных интерфероном типа I путей играет важную роль 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)). Таким образом, можно ожидать, что средства, которые ингибируют действие реакций

интерферона типа I, будут оказывать терапевтический эффект при аутоиммунных нарушениях у человека.

Тирозинкиназа 2 (Тук2) является представителем семейства киназ Janus (JAK) нерецепторных тирозинкиназ, и, как было показано, играет решающую роль в регуляции каскада передачи сигнала от рецепторов к IL-12, IL-23 и интерферонам типа I как 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)), так и у людей (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, существенный сигнал, 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 опосредованной Тук2 передачи сигналов при аутоиммунных реакциях и связанных с ними 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 субъекты, экспрессирующие неактивный вариант Тук2, защищены от рассеянного склероза и, возможно, от других аутоиммунных заболеваний (Couturier, N. et al., "Tyrosine kinase 2 variant influences T lymphocyte polarization and multiple sclerosis susceptibility", *Brain*, 134:693-703 (2011)). Полногеномные исследования ассоциаций показали, что другие варианты Тук2 ассоциированы с аутоиммунными заболеваниями, такими как болезнь Крона, псориаз, системная красная волчанка и ревматоидный артрит, дополнительно продемонстрировав важность Тук2 в аутоиммунитете (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)).

Ингибирование ТYК2 также может быть использовано при солидных опухолях и гематологических злокачественных новообразованиях как в качестве монотерапии, так и в сочетании с существующими стандартными лечениями, включая иммунотерапию.

Исследования *ex vivo* при остром Т-клеточном лимфобластном лейкозе (T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL)) показали, что ТYК2 необходима для выживания Т-ALL, что указывает на потенциальный прямой механизм уничтожения злокачественных клеток для ингибиторов ТYК2 при данном заболевании, Sanda, T. *et al.* TYK2-STAT1-BCL2 Pathway Dependence in T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Discov.* **3**, 564-577 (2013). Были обнаружены и охарактеризованы многочисленные активирующие ТYК2 мутации в клеточных линиях Т-ALL. Слияние генов NPM1-TYK2 также было выявлено в подгруппе кожных Т-клеточных лимфом (cutaneous T-cell lymphomas (CTCL)), и было показано, что ТYК2 является онкогенным драйвером трансформации, Kuravi, S. *et al.* Functional characterization of NPM1-TYK2 fusion oncogene. *Npj Precis. Oncol.* **6**, 3 (2022). Потеря передачи сигналов посредством ТYК2 может ингибировать данный трансформационный потенциал.

Были описаны эффективные ингибиторы ТYК2; однако данные соединения, как правило, являются высокополярными соединениями с высокими коэффициентами эффлюкса в стандартных моделях эффлюкса, Wroblewski, S. T. *et al.* Highly selective inhibition of Tyrosine Kinase 2 (TYK2) for the treatment of autoimmune diseases: Discovery of the allosteric inhibitor BMS-986165. *J. Med. Chem.* **62**, 8973-8995 (2019). Хорошо известно, что одним из путей проявления лекарственной устойчивости является повышенная экспрессия эффлюксных транспортеров, Gottesman, M. M. *et al.* Multidrug Resistance in Cancer: Role of ATP-Dependent Transporters. *Nature Rev. Cancer* **2**, 48-58 (2002), Fletcher, J. I. *et al.* ABC transporters in cancer: more than just drug efflux pumps. *Nature Rev. Cancer* **10**, 147-156 (2010).

Таким образом, соединения с более низкими коэффициентами эффлюкса в моделях *in vitro* могут иметь потенциально больше шансов на эффективное лечение некоторых онкогенных заболеваний.

Принимая во внимание состояния, которые могут получить пользу от лечения путем модуляции 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 обеспечить значительные терапевтические преимущества для широкого круга нуждающихся в этом пациентов..

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 Настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, представленной ниже, которые применимы в качестве модуляторов IL-12, IL-23 и/или IFN α путем ингибирования Тук2-опосредованной передачи сигнала.

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

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

Настоящее изобретение также обеспечивает способ модуляции IL-12, IL-23 и/или IFN α путем ингибирования Тук2-опосредованной передачи сигнала, включающий
15 введение нуждающемуся в таком лечении хозяину терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению.

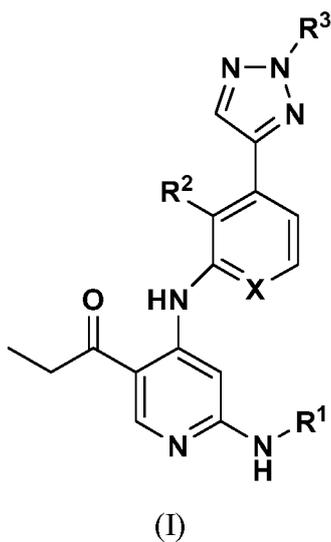
Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения нейродегенеративных заболеваний, включающий введение нуждающемуся в таком
20 лечении хозяину терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению.

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

Эти и другие признаки настоящего изобретения будут изложены в развернутом
25 виде по мере дальнейшего изложения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом аспекте настоящего изобретения обеспечено соединение формулы I



или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,

5 где

X представляет собой -N- или -CH-;

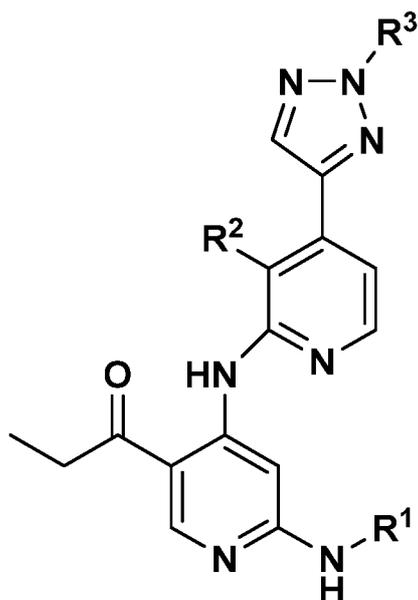
R¹ представляет собой -C(O)R^{1a};

R^{1a} представляет собой C₃₋₆ циклоалкил;

R² представляет собой C₁₋₆ алкокси;

10 R³ представляет собой C₁₋₆ алкил или C₃₋₆ циклоалкил.

Во втором аспекте изобретения обеспечено соединение формулы



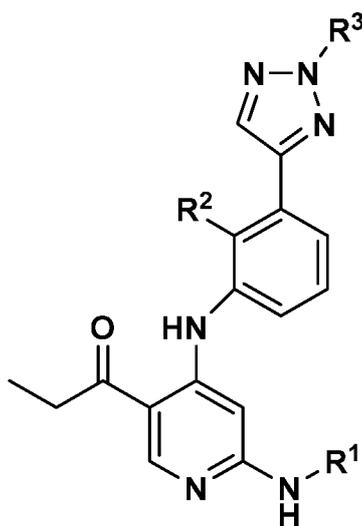
(I)

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,

где

- 5 R¹ представляет собой -C(O)R^{1a};
 R^{1a} представляет собой C₃₋₆ циклоалкил;
 R² представляет собой C₁₋₆ алкокси;
 R³ представляет собой C₁₋₆ алкил или C₃₋₆ циклоалкил.

10 В третьем аспекте изобретения обеспечено соединение формулы



или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,
где

R^1 представляет собой $-C(O)R^{1a}$;

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

5 R^2 представляет собой C_{1-6} алкокси;

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

10 В другом аспекте обеспечивается соединение, выбранное из показательных примеров, входящих в объем первого аспекта, или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте обеспечивается соединение, выбранное из любого подмножества соединений, входящих в объем любого из описанных выше аспектов.

В другом аспекте обеспечивается соединение (по классификации ИЮПАК) или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из

15 N-(4-((3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-пропионилпиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид,

N-(4-((3-метокси-4-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-пропионилпиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид,

20 N-(4-((2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-5-пропионилпиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид,

N-(4-((4-фтор-2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-5-пропионилпиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид,

N-(4-((3-фтор-2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-5-пропионилпиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид и

25 N-(4-((3-метил-2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-5-пропионилпиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид.

30 В другом варианте осуществления изобретения обеспечивается фармацевтическая композиция, включающая одно или несколько соединений формулы I и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям для лечения заболеваний, ассоциированных с модуляцией IL-12, IL-23 и/или IFN α путем воздействия на Тук-2 для обеспечения ингибирования передачи сигнала, включающим

соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемые носители или разбавители.

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

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

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

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

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения заболевания (или применение соединений по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения данных заболеваний), что включает введение нуждающемуся в
20 таком лечении пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, причем заболевание представляет собой ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку (СКВ), волчаночный нефрит, кожную волчанку, воспалительное заболевание кишечника, псориаз, болезнь Крона, псориатический артрит, синдром Шегрена, системную склеродермию, неспецифический язвенный колит, болезнь Грейвса, дискоидную красную волчанку, развившуюся у взрослых болезнь Стилла, ювенильный идиопатический артрит с системным началом, подагру,
25 подагрический артрит, сахарный диабет 1 типа, инсулиннезависимый сахарный диабет, сепсис, септический шок, шигеллез, панкреатит (острый или хронический), гломерулонефрит, аутоиммунный гастрит, сахарный диабет, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную нейтропению, тромбоцитопению, атопический
30

дерматит, миастению, панкреатит (острый или хронический), анкилозирующий спондилит, пузырчатку обыкновенную, болезнь Гудпасчера, антифосфолипидный синдром, идиопатическую тромбоцитопению, ANCA-ассоциированный васкулит, пузырчатку, болезнь Кавасаки, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (CIDP), дерматомиозит, полимиозит, увеит, синдром Гийена-Барре, аутоиммунное воспаление легких, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунное воспалительное заболевание глаз и хроническую демиелинизирующую полинейропатию.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения нейродегенеративного заболевания (или применение соединений по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения указанных заболеваний), что включает введение нуждающемуся в таком лечении пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, причем заболевание выбрано из таких, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, латеральный амиотрофический склероз (amyotrophic lateral sclerosis (ALS)), рассеянный склероз (рецидивирующий рассеянный склероз (relapsing multiple sclerosis (RMS)) и/или прогрессирующий MS, включая клинически изолированный синдром (clinically isolated syndrome (CIS)), неврит зрительного нерва, оптиконевромиелит).

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения ревматоидного артрита (или применение соединений по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения ревматоидного артрита), что включает введение нуждающемуся в таком лечении пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I.

Кроме того, настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения состояния (или применение соединений согласно настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения данных состояний), что включает введение нуждающемуся в таком лечении пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, причем состояние выбрано из острой миелоидной лейкемии, хронической миелоидной лейкемии, метастатической меланомы, саркомы Капоши, множественной миеломы, солидных опухолей, окулярной неоваскуляризации и инфантильных гемангиом, В-клеточной лимфомы, системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита, псориатического артрита, множественного васкулита, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры

(ИТП), миастении, аллергического ринита, рассеянного склероза (MS), отторжения трансплантата, сахарного диабета I типа, мембранозного нефрита, воспалительного заболевания кишечника, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного тиреоидита, заболеваний холодовой и тепловой агглютинации, синдрома Эванса, гемолитико-уремического синдрома/тромботической тромбоцитопенической пурпуры (HUS/TTP), саркоидоза, синдрома Шегрена, периферических невропатий, пузырчатки обыкновенной и бронхиальной астмы.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения опосредованного IL-12, IL-23 и/или IFN α заболевания (или применение соединений по настоящему изобретению для изготовления лекарственного препарата для лечения данных заболеваний), что включает введение нуждающемуся в таком лечении пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения опосредованного IL-12, IL-23 и/или IFN α заболевания (или применение соединений по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения данных заболеваний), что включает введение нуждающемуся в таком лечении пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, причем опосредованное IL-12, IL-23 и/или IFN α заболевание представляет собой заболевание, модулируемое посредством IL-12, IL-23 и/или IFN α .

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения заболеваний, включающий введение нуждающемуся в таком лечении пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I в сочетании с другими терапевтическими средствами.

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

В другом варианте осуществления изобретения соединения формулы I выбраны из приведенных в качестве примера соединений или сочетаний приведенных в качестве примера соединений или других вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящем документе.

В другом варианте осуществления изобретения обеспечены соединения, характеризующиеся IC₅₀ < 1000 нМ по меньшей мере в одном из описанных ниже анализов.

Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах, не отступая от сущности или существенных признаков настоящего изобретения. Настоящее

изобретение охватывает все упомянутые в настоящем документе комбинации предпочтительных аспектов и/или вариантов осуществления настоящего изобретения. Следует понимать, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть использованы в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных более предпочтительных вариантов осуществления. Кроме того, следует понимать, что каждый отдельный элемент предпочтительных вариантов осуществления представляет собой его собственный независимый предпочтительный вариант осуществления. Кроме того, любой элемент варианта осуществления предназначен для сочетания с любым и всеми другими элементами из 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, начальное определение, предусмотренное для группы или термина настоящего описания, применяется к такой группе или термину по всему описанию и формуле изобретения отдельно или как часть другой группы.

Соединения по настоящему изобретению могут иметь один или несколько центров асимметрии. Если не указано иное, то 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 оптически активных или рацемических формах. Из уровня техники хорошо известно, как получить оптически активные формы, например, при помощи расщепления рацемических форм или при помощи синтеза из оптически активных исходных материалов. Если конкретная стереохимия или изомерная форма не указаны особо, то изобретением предусмотрены все хиральные (энантиомерные и диастереоизомерные) и рацемические формы и все геометрические изомерные формы структуры.

Если любая переменная (например, R^3) 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 R^3 , то указанная группа может быть необязательно замещена до двух R^3 группами, и R^3 в каждом случае независимо выбрана из определения R^3 . Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Если показано, как связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Если заместители перечислены без обозначения атома, через который такой заместитель связан с остатком соединения данной формулы, тогда 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 тех случаях, если в соединениях по настоящему изобретению присутствуют атомы азота (например, амины), они могут быть превращены в N-оксиды обработкой окислителем (например, MCPBA и/или перекисью водорода) с получением других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, все показанные и заявленные атомы азота рассматриваются как охватывающие и показанный азот, и его N-оксидное ($N \rightarrow O$).

В соответствии с используемым в области техники правилом,  используют в представленных структурных формулах для изображения связи, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к ядру или структуре основной цепи.

Черту "-", которая находится не между двумя буквами или символами, используют для обозначения точки присоединения заместителя. Например, $-CONH_2$ присоединен через атом углерода.

Термин "необязательно замещенный" в отношении конкретного фрагмента соединения формулы I (например, необязательно замещенная гетероарильная группа) относится к фрагменту, содержащему 0, 1, 2 или более заместителей. Например, "необязательно замещенный алкил" охватывает и "алкил", и "замещенный алкил", как определено ниже. Специалисту в данной области техники следует понимать в отношении любой группы, содержащей один или несколько заместителей, что такие группы не предназначены для обозначения какого-либо замещения или схемы замещения, которые стерически неосуществимы, стерически невозможны и/или по определению неустойчивы.

Используемый в настоящем описании термин "по меньшей мере одна химическая структурная единица" является взаимозаменяемым с термином "соединение".

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

Специалисту в данной области техники следует понимать, что в случае использования в настоящем документе обозначения "CO₂" подразумевается, что оно

относится к группе $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---O---} \end{array}$.

Если термин "алкил" используют вместе с другой группой, например, "арилалкил", такая конфигурация определяет более конкретно по меньшей мере один из заместителей, который будет содержать замещенный алкил. Например, "арилалкил" относится к замещенной алкильной группе, как определено 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, и также включает арил, непосредственно связанный с другой группой, т. е. арил(C₀)алкил. Термин "гетероарилалкил" относится к замещенной алкильной группе, как определено выше, в которой по меньшей мере один из заместителей представляет собой гетероарил.

Термин "алкокси" относится к атому кислорода, замещенному алкилом или замещенным алкилом, как определено в настоящем описании. Например, термин "алкокси" включает в себя группу -O-C₁₋₆алкил, 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 тому

подобное. "Низший алкокси" относится к алкоксигруппам, содержащим от одного до четырех атомов углерода.

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

Используемый в настоящем описании термин "замещенный" означает, что любой один или несколько атомов водорода на обозначенном атоме или группе заменен с выбором из указанной группы, при условии, что обычная валентность обозначенного атома не превышена. Если заместителем является оксо или кето, (т. е. =O), то на атоме 10 заменены 2 атома водорода. Кето-заместители не присутствуют при ароматических фрагментах. Если не указано иное, заместители указаны в основной структуре. Например, следует понимать, что если в качестве возможного заместителя указан (циклоалкил)алкил, то точка присоединения данного заместителя к основной структуре находится в алкильной части. Используемые в настоящем документе двойные связи 15 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 применимым промежуточным соединениям синтеза. Подразумевается, что стабильное соединение или стабильная 20 структура означает соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы сохраняться после выделения до приемлемой степени чистоты из реакционной смеси, и последующего включения в состав эффективного терапевтического средства. Предпочтительно, что перечисленные в настоящий момент соединения не содержат N-галоген, S(O)₂H или S(O)H группу.

25 Термин "циклоалкил" относится к циклизированным алкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. Подразумевается, что циклоалкил C₃₋₇ включает в себя C₃, C₄, C₅, C₆ и C₇ циклоалкильные группы. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборнил и т.п. Подразумевается, что используемый в настоящем описании 30 "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

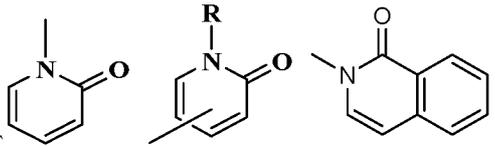
Термин "галогеналкил" означает замещенный алкил, содержащий один или несколько галогеновых заместителей. Например, "галогеналкил" включает моно-, би- и трифторметил.

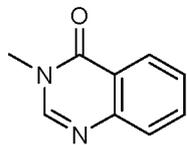
5 Термин "галогеналкокси" означает алкоксигруппу, содержащую один или несколько галогеновых заместителей. Например, "галогеналкокси" включает в себя OCF_3 .

10 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), причем указанное содержащее гетероатом кольцо предпочтительно содержит 1, 2, или 3 гетероатома, выбранные из O, S и N. Каждое кольцо такой группы, содержащее 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 15 кольце составляет четыре или менее, и еще при условии, что кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. Атомы азота и серы необязательно могут быть окислены, и атомы азота необязательно могут быть кватернизированы. Конденсированные кольца, завершающие бициклические и трициклические группы, 20 могут содержать только атомы углерода и могут быть насыщенными, частично насыщенными или полностью ненасыщенными. Гетероциклогруппа может быть присоединена при любом доступном атоме азота или углерода. Используемые в настоящем описании термины "гетероцикл", "гетероциклоалкил", "гетероцикло", "гетероциклический" и "гетероциклил" включают в себя "гетероарильные" группы, как 25 определено ниже.

В дополнение к гетероарильным группам, описанным ниже, приводимые в качестве примера моноциклические гетероциклические группы включают в себя 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, тиаморфолинила сульфоксид, тиаморфолинила сульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксоиенил и тому подобное. Приводимые в качестве примера бициклические

гетероциклогруппы включают в себя хинуклидинил. Дополнительные моноциклические

гетероциклильные группы включают  и



Термин "гетероарил" относится к замещенным и незамещенным ароматическим
 5 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, причем указанное
 гетероатом-содержащее кольцо предпочтительно содержит 1, 2 или 3 гетероатома,
 выбранные из O, S и N. Каждое кольцо гетероарильной группы, содержащее гетероатом,
 10 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 что каждое кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода.
 Конденсированные кольца, завершающие бициклические и трициклические группы,
 могут содержать только атомы углерода и могут быть насыщенными, частично
 15 насыщенными или полностью ненасыщенными. Атомы азота и серы необязательно
 могут быть окислены, и атомы азота необязательно могут быть кватернизированы.
 Гетероарильные группы, которые являются бициклическими или трициклическими,
 должны включать в себя по меньшей мере одно полностью ароматическое кольцо, и
 другое конденсированное кольцо или кольца могут быть ароматическими или не
 20 ароматическими. Гетероарильная группа может быть присоединена при любом
 доступном атоме азота или углерода в любом кольце. В случае, когда позволяет
 валентность, если указанное дополнительное кольцо представляет собой циклоалкил или
 гетероцикло, оно дополнительно необязательно замещено =O (оксо).

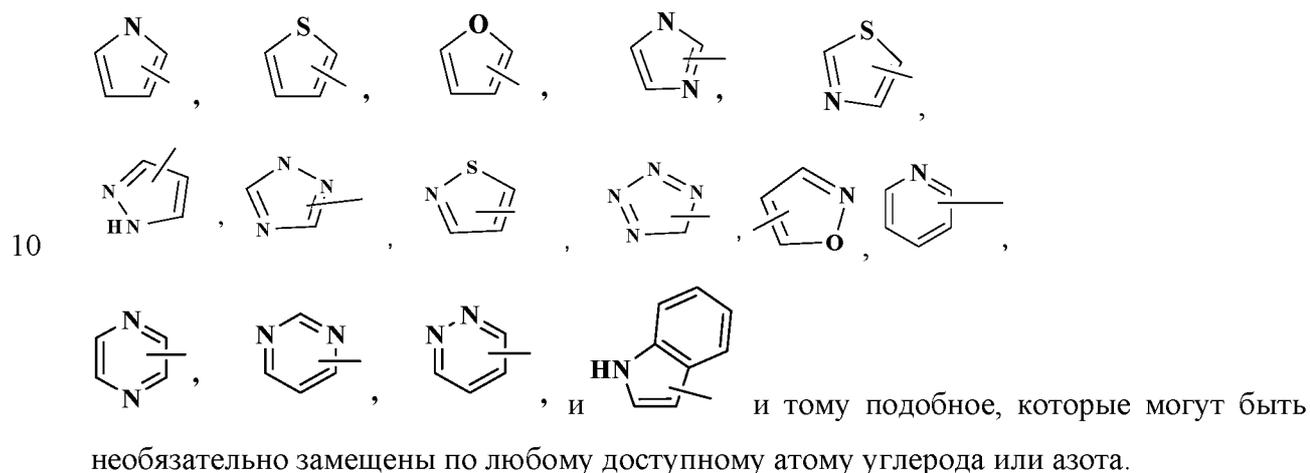
Приводимые в качестве примера моноциклические гетероарильные группы
 25 включают пирролил, пиразолил, пиразолинил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил,
 тиазолил, тиадиазолил, изотиазолил, фуранил, тиенил, оксадиазолил, пиридил,
 пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил и тому подобное.

Приводимые в качестве примера бициклические гетероарильные группы
 включают индолил, бензотиазолил, бензодиоксилил, бензоксазолил, бензотиенил,

хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофуранил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуropипиридил, дигидроизоиндолил, тетрагидрохинолинил и тому подобное.

5 Приводимые в качестве примера трициклические гетероарильные группы включают карбазолил, бензиндолил, фенантроллинил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и тому подобное.

В соединениях формулы I предпочтительные гетероарильные группы включают:



15 Если не указано иное, при ссылке на конкретно поименованный арил (например, фенил), циклоалкил (например, циклогексил), гетероцикло (например, пирролидинил, пиперидинил и морфолинил) или гетероарил (например, теразолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тиазолил и фурил), ссылка предусматривает включение колец, имеющих от 0 до 3, предпочтительно от 0 до 2, заместителей, выбранных из
20 гетероцикло и/или гетероарильных групп.

25 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 в себя циклоалкильные и арильные кольца. Моноциклические карбоциклы содержат от 3 до 6 кольцевых атомов, еще более типично 5 или 6 кольцевых атомов. Бициклические карбоциклы содержат от 7 до 12 кольцевых атомов, например, расположенных как бицикло [4,5], [5,5], [5,6] или [6,6] система, или 9 или 10 кольцевых атомов, расположенных как бицикло [5,6] или [6,6] система. Примеры моно- и бициклических

карбоциклов включают в себя 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 замещено, в таком случае заместители выбраны из перечисленных выше для
5 циклоалкильных и арильных групп. Термин "гетероатомы" включает кислород, серу и азот.

Если используемый в настоящем описании термин "ненасыщенный" относится к кольцу или группе, кольцо или группа могут быть полностью ненасыщенными или частично ненасыщенными.

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

15 Соединения формулы I могут существовать в свободной форме (без ионизации) или могут образовывать соли, которые также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Если не указано иное, подразумевается, что ссылка на соединения по настоящему изобретению включает в себя ссылку на их свободную форму и их соли. Термин "соль(и)" означает кислотные и/или основные соли, образованные с
20 неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, термин "соль(и)" может включать в себя цвиттерионы (внутренние соли), например, если соединение формулы I содержит и основной фрагмент, такой как амин или пиридиновое или имидазольное кольцо, и кислотный фрагмент, такой как карбоновая кислота. Фармацевтически приемлемые (т. е., не токсичные, физиологически приемлемые) соли
25 являются предпочтительными, такие как, например, приемлемые металлические и аминовые соли, в которых катион не вносит значительный вклад в токсичность или биологическую активность соли. Тем не менее, могут применяться другие соли, например, на стадиях выделения или очистки, которые могут быть использованы в течение получения, и, таким образом, предусмотрены в пределах объема настоящего
30 изобретения. Соли соединений формулы I могут быть образованы, например, путем осуществления взаимодействия соединения формулы I с количеством кислоты или основания, такого как эквивалентное количество, в среде, например, в такой среде, в которой соль осаждается, или в водной среде, с последующей лиофилизацией.

Приводимые в качестве примера кислотнo-аддитивные соли включают ацетаты (такие как образованные с уксусной кислотой или тригалогенуксусной кислотой, например, трифторуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензенсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, фумараты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды (образованные с соляной кислотой), гидробромиды (образованные с бромистым водородом), гидройодиды, 2-гидроксиэтансульфонаты, лактаты, малеаты (образованные с малеиновой кислотой), метансульфонаты (образованные с метансульфоновою кислотой), 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (такие как образованные серной кислотой), сульфонаты (такие как упомянутые в настоящем документе), тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканоаты и т. п.

Приводимые в качестве примера основные соли 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 органических оснований (например, органические амины), таких как триалкиламины, например, триэтиламин, прокаин, дибензиламин, N-бензил-β-фенэтиламин, 1-эфенамин, N,N'-дибензилэтилендиамин, дегидроабиетиламин, N-этилпиперидин, бензиламин, дициклогексиламин или подобные фармацевтически приемлемые амины, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т. п. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизованы с помощью таких средств, 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, гидрогенсульфатные, метансульфонатные, фосфатные или нитратные соли.

Используемое в настоящем описании выражение "фармацевтически приемлемый" относится к таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят

для применения при контакте с тканями человека и животных без проявления избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск.

Используемые в настоящем описании "фармацевтически приемлемые соли" относятся к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано получением его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя без ограничения соли основных групп неорганической или органической кислоты, такие как амины; и щелочные или органические соли кислотных групп, таких как карбоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают в себя традиционные нетоксические соли или четвертичные аммонийные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксических неорганических или органических кислот. Например, такие традиционные нетоксические соли включают в себя полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфамовая, фосфорная и азотная; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, виннокаменная, лимонная, аскорбиновая, памовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая и изэтиновая и т. п.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, традиционными химическими способами. Обычно такие соли могут быть получены путем осуществления взаимодействия свободных кислотных или основных форм данных соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в смеси двух компонентов; обычно предпочтительной является неводная среда, такая как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечень подходящих солей представлен в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки.

Изобретением предусмотрены все стереоизомеры соединений по настоящему изобретению, будь то в смеси, в чистой, или по существу в чистой форме. Стереоизомеры могут включать в себя соединения, которые представляют собой оптические изомеры вследствие содержания одного или более хиральных атомов, а также соединения, которые

представляют собой оптические изомеры в силу ограниченного вращения вокруг одной или нескольких связей (атропоизомеры). Определение соединений по настоящему изобретению охватывает все возможные стереоизомеры и их смеси. Весьма особым образом оно охватывает рацемические формы и выделенные оптические изомеры, обладающие

5 указанной активностью. Рацемические формы могут быть разделены физическими способами, такими как, например, фракционная кристаллизация, разделение или кристаллизация диастереоизомерных производных или разделение хиральной колоночной хроматографией. Отдельные оптические изомеры могут быть получены из рацематов

10 традиционными способами, такими как, например, образование соли с оптически активной кислотой с последующей кристаллизацией.

Настоящее изобретение предусматривает включение всех изотопов атомов, встречающиеся в составе соединений по настоящему изобретению. Изотопы включают в себя те атомы, которые характеризуются одинаковым атомным числом, но различными

15 массовыми числами. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают в себя дейтерий и тритий. Изотопы углерода включают в себя ^{13}C и ^{14}C . Меченые изотопами соединения по настоящему изобретению обычно могут быть получены традиционными способами, известными специалисту в данной области техники, или способами, аналогичными описанным в настоящем изобретении, с применением соответствующего меченого изотопом реагента вместо используемого в

20 других случаях не меченого изотопом реагента.

Изобретением также предусмотрены пролекарства и сольваты соединений по изобретению. Термин "пролекарство" означает соединение, которое после введения субъекту подвергается химическому преобразованию в ходе метаболических или химических процессов с получением соединения формулы I и/или его соли и/или

25 сольвата. Любое соединение, которое будет преобразовано *in vivo* с получением биологически активного средства (т. е., соединение формулы I), является пролекарством в пределах объема и сущности настоящего изобретения. Например, соединения, содержащие карбоксигруппу, могут образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат в качестве пролекарств, гидролизуясь в организме с

30 образованием *per se* соединений формулы I. Такие пролекарства предпочтительно вводят перорально, поскольку гидролиз во многих случаях проходит главным образом под воздействием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение может быть использовано, если сложный эфир является активным *per se*, или в тех случаях, когда

5 гидролиз происходит в крови. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений формулы I включают C₁₋₆ алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C₁₋₆алканоилокси-C₁₋₆алкил, например, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропиоилоксиметил, C₁₋₆алкоксикарбонилокси-C₁₋₆ алкил, например, метоксикарбонил-оксиметил или этоксикарбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)-метил и другие хорошо известные физиологически гидролизуемые эфиры, используемые, например, в производстве пенициллинов и цефалоспоринов. Такие эфиры могут быть получены традиционными способами, известными в данной области техники.

10 Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области техники 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 настоящее изобретение. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут содержать *транс*- и *цис*-изомеры.

15 Следует также понимать, что сольваты (например, гидраты) соединений формулы I также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Способы сольватации обычно известны из области техники.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ

25 Соединения по 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 в себя без ограничения IL-12-стимулируемые ответы.

30 Соответственно, соединения формулы I имеют практическую ценность для лечения состояний, ассоциированных с модуляцией функции IL-23 и/или IFN α , и, в частности, с селективным ингибированием IL-23, IL-12 и/или IFN α , посредством воздействия на T γ k2 для опосредования передачи сигнала. Такие состояния включают в себя ассоциированные с IL-23, IL-12 или IFN α заболевания, при которых

патогенетические механизмы опосредованы данными цитокинами и последующей активацией Tyc2-пути с последующими провоспалительными реакциями, которые могут возникать в периферическом и/или центральном отделах.

Используемые в настоящем документе термины "лечить" или "лечение" охватывают лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности, у человека, и включают в себя: (а) предотвращение или отсрочку возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, если указанное млекопитающее предрасположено к такому болезненному состоянию, но его наличие пока еще не диагностировано; (b) ингибирование болезненного состояния, т.е. остановку 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/или IFN α -стимулированных клеточных ответов, соединения формулы I применимы при лечении IL-23-, IL-12- и/или IFN α -ассоциированных заболеваний, включающих в себя без ограничения воспалительные заболевания, такие как болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, астма, реакции трансплантат против хозяина, отторжение аллотрансплантата, хроническая обструктивная болезнь легких; такие аутоиммунные заболевания, как болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, кожная волчанка, волчаночный нефрит, дискоидная красная волчанка, псориаз; аутовоспалительные заболевания, включающие в себя CAPS, TRAPS, FMF, развившуюся у взрослых болезнь Стилла, ювенильный идиопатический артрит с системным началом, подагру, подагрический артрит; метаболические заболевания, включающие в себя сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, инфаркт миокарда; такие деструктивные заболевания костей, как болезнь резорбции кости, остеоартрит, остеопороз, ассоциированные с множественной миеломой нарушения костей; такие пролиферативные заболевания, как острый миелобластный лейкоз, хронический миелолейкоз; ангиогенные нарушения, такие как ангиогенные нарушения, включающие в себя солидные опухоли, окулярную неоваскуляризацию и детские гемангиомы; такие инфекционные заболевания, как сепсис, септический шок и шигеллез; такие нейродегенеративные заболевания, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ALS, рассеянный склероз (RMS и/или прогрессирующий MS, включая CIS, неврит зрительного нерва, оптиконевромиелит), церебральные ишемии или

нейродегенеративные заболевания, вызванные травматическим повреждением, такие онкологические и вирусные заболевания, как метастатическая меланома, саркома Капоши, множественная миелома и ВИЧ-инфекция и CMV-ретинит, СПИД, соответственно.

5 Более конкретно, специфические состояния или заболевания, которые можно лечить соединениями согласно настоящему изобретению включают в себя без
ограничения панкреатит (острый или хронический), астму, аллергии, респираторный
10 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, миастению,
множественный склероз, воспалительное заболевание кишечника, неспецифический
15 язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, реакцию трансплантата против хозяина,
индуцированную эндотоксином воспалительную реакцию, туберкулез, атеросклероз,
дегенерацию мышц, кахексию, псориазический артрит, синдром Рейтера, подагру,
травматический артрит, обусловленный краснухой артрит, острый синовит, заболевание
 β -клеток поджелудочной железы; заболевания, характеризующиеся массивной
20 инфильтрацией нейтрофилов; ревматоидный спондилит, подагрический артрит и другие
артритные состояния, церебральную малярию, хроническое легочное воспалительное
заболевание, силикоз, легочный саркоидоз, заболевание резорбции кости, отторжение
аллотрансплантата, лихорадку и миалгии вследствие инфекции, возникающие
вследствие инфекции кахексии, келоидные образования, образование рубцовой ткани,
25 язвенные колиты, жар, грипп, остеопороз, остеоартрит, острый миелобластный лейкоз,
хронический миелолейкоз, метастатическую меланому, саркому Капоши,
множественную миелому, сепсис, септический шок и шигеллез; болезнь Альцгеймера,
болезнь Паркинсона, рассеянный склероз (RMS и/или прогрессирующий рассеянный
склероз, включая CIS, неврит зрительного нерва, оптиконевромиелит), церебральные
30 ишемии или вызванные травматическим повреждением нейродегенеративные
заболевания; ангиогенные нарушения, включающие в себя солидные опухоли,
окулярную неоваскуляризацию и инфантильные гемангиомы; вирусные заболевания,
включающие в себя инфекцию острого гепатита (включая гепатит А, гепатит В и гепатит

С), ВИЧ-инфекцию и CMV-ретинит, СПИД, ARC или злокачественную опухоль и герпес; инсульт, ишемию миокарда, ишемию при вызванной инсультом острой сердечной недостаточности, органную гипоксию, сосудистую гиперплазию, сердечную и почечную реперфузионную травму, тромбоз, гипертрофию сердца, индуцированную тромбином агрегацию тромбоцитов, эндотоксемию и/или синдром токсического шока, состояния, ассоциированные с простагландин-эндопероксид синтазой-2, и вульгарную пузырчатку. Предпочтительными являются способы лечения, в которых заболевание выбрано из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, ALS, рассеянного склероза (RMS и/или прогрессирующего рассеянного склероза, включая CIS, неврит зрительного нерва, оптиконевромиелит).

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 повторенных во всех подробностях, а также любого другого состояния, на которое оказывает влияние IL-23, IL-12 или IFN α .

Поэтому настоящее изобретение относится к способам лечения таких состояний, включающим введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. "Терапевтически эффективное количество" предназначено для охвата количества соединения по настоящему изобретению, которое эффективно при введении по отдельности или в сочетании для ингибирования функции IL-23, IL-12 или IFN α и/или лечения заболеваний.

Способы лечения IL-23-, IL-12- или IFN α -ассоциированных состояний могут включать в себя введение соединений формулы I отдельно или в сочетании друг с другом и/или с другими подходящими терапевтическими средствами, применяемыми при лечении таких состояний. Соответственно, "терапевтически эффективное количество" также подразумевает включение количества комбинации заявленных соединений, которое эффективно для ингибирования функции IL-23, IL-12 или IFN α и/или лечения заболеваний, ассоциированных с IL-23, IL-12 или IFN α .

Примеры таких других терапевтических средств включают кортикостероиды, ролипрам, кальфостин, подавляющие цитокины противовоспалительные лекарственные средства (CSAID), интерлейкин-10, глюкокортикоиды, салицилаты, оксид азота и другие иммуносупрессанты; ингибиторы ядерной транслокации, такие как деоксипергуалин

(DSG); такие нестероидные противовоспалительные средства (NSAID), как ибупрофен, цефекоксиб и рофекоксиб; стероиды, такие как преднизолон или дексаметазон; противовирусные средства, такие как абакавир; антипролиферативные средства, такие как метотрексат, лефлуномид, FK506 (такролимус, PROGRAF®); противомаларийные лекарственные средства, такие как гидроксихлорохин; цитотоксические лекарственные средства, такие как азатиоприн и циклофосфамида; ингибиторы TNF- α , такие как тенитап, антитела к TNF или растворимый рецептор TNF и рапамицин (сиролимус или RAPAMUNE®) или их производные.

Приведенные выше другие терапевтические средства при использовании в комбинации с соединениями по настоящему изобретению могут быть использованы, например, в количествах, указанных в Настольном справочнике врача (*Physicians' Desk Reference (PDR)*) или иным образом определенных обычным специалистом в данной области техники. В способах по настоящему изобретению такое(ие) другое(ие) терапевтическое(ие) средство(а) может(могут) быть введено(ы) до введения, одновременно с введением, или после введения соединений по настоящему изобретению. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, способным к воздействию на ассоциированные с IL-23-, IL-12 или IFN α состояния путем ингибирования опосредованной Tук2 передачи сигнала, включая опосредованные IL-23, IL-12 или IFN α заболевания, как описано выше.

Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать другие описанные выше терапевтические средства и могут быть приготовлены, например, с использованием общепринятых твердых или жидких наполнителей или разбавителей, а также фармацевтических добавок такого типа, который соответствует виду нужного введения (например, вспомогательные вещества, связующие вещества, консерванты, стабилизаторы, ароматизаторы и т.д.) в соответствии с методиками, которые хорошо известны в настоящей области фармацевтических препаратов.

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

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к средам, принятым в данной области техники для доставки биологически активных средств животным, в частности, млекопитающим. Фармацевтически приемлемые носители составляют в соответствии с целым рядом факторов, находящихся в пределах

компетенции специалистов в данной области техники. Таковые включают, без ограничения, тип и природу составляющегося активного средства; субъект, которому подлежит вводить композицию, содержащую средство; предполагаемый путь введения композиции и целевое терапевтическое показание. Фармацевтически приемлемые носители включают в себя как водные, так и неводные жидкие среды, а также целый ряд твердых и полутвердых лекарственных форм. Такие носители могут включать в себя целый ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному средству, причем такие дополнительные ингредиенты включают в состав лекарственной формы по ряду причин, например, для стабилизации активного средства, связующие вещества и т.д., хорошо известных специалисту в данной области техники. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, вовлеченных в их выбор, можно найти в различных легкодоступных источниках, таких как, например, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th Edition (1985), который включен во всей полноте в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения формулы I могут быть введены любым способом, подходящим для подлежащего лечению состояния, что может зависеть от необходимости в локализованном лечении или количества доставляемого лекарственного средства. Местное введение, как правило, является предпочтительным для заболеваний, связанных с кожей, и системное лечение предпочтительно для злокачественных или преканцерогенных состояний, хотя подразумеваются и другие способы доставки. Например, соединения могут быть доставлены перорально, например, в виде таблеток, капсул, гранул, порошков или жидких лекарственных форм, включая сиропы; местно, например, в виде растворов, суспензий, гелей или мазей; сублингвально; буккально; парентерально, например, посредством подкожных, внутривенных, внутримышечных или внутригрудных способов инъекции или инфузии (например, в виде стерильных инъекционных водных или неводных растворов или суспензий); интраназально, например, посредством ингаляционного спрея; местно, например, в виде крема или мази; ректально, например, в форме суппозитория; или посредством заключения в липосомы. Могут быть вводиться стандартные лекарственные формы, содержащие нетоксичные, фармацевтически приемлемые носители или разбавители. Соединения могут вводиться в форме, подходящей для немедленного высвобождения или для замедленного высвобождения. Немедленное высвобождение или замедленное высвобождение может достигаться подходящими фармацевтическими композициями или, в частности, в случае

замедленного высвобождения, с устройствами, такими как подкожные импланты или осмотические помпы.

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

10 Иллюстративные 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 средства, метилцеллюлозу в качестве усилителя вязкости и подслащивающие вещества или ароматизирующие средства, такие как те, которые известны в данной области
15 техники; и таблетки с немедленным высвобождением, которые могут содержать, например, микрокристаллическую целлюлозу, дикальцийфосфат, крахмал, стеарат магния и/или лактозу и/или другие вспомогательные вещества, связующие вещества, наполнители, дезинтеграторы, разбавители и лубриканты, такие как те, которые известны в данной области техники. Соединения по настоящему изобретению также могут быть введены перорально путем сублингвального и/или трансбуккального введения, например, с формованными, сжатыми или сублимированными таблетками. Типичные композиции могут включать в себя быстrorастворимые разбавители, такие как маннит, лактоза, сахароза и/или циклодекстрины. Кроме того, в таких составах могут
20 быть высокомолекулярные вспомогательные вещества, такие как целлюлозы (AVICEL®) или полиэтиленгликоли (ПЭГ); вспомогательные вещества для придания адгезии со слизистой, такие как гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (SCMC) и/или сополимер малеинового ангидрида (например, GANTREZ®); и средства
25 для контроля высвобождения, такие как полиакриловый сополимер (например, CARBOPOL 934®). Смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, ароматизаторы, красители и стабилизаторы могут также быть добавлены для простоты изготовления и использования.

30 Типичные композиции для назального аэрозоля или ингаляционного введения включают в себя растворы, которые могут содержать, например, бензиловый спирт или другие подходящие консерванты, ускорители абсорбции для усиления абсорбции и/или биологической доступности и/или другие солюбилизующие или диспергирующие средства, такие как те, которые известны в данной области техники.

Типичные композиции для парентерального введения включают в себя инъекционные растворы или суспензии, которые могут содержать, например, такие подходящие нетоксичные, парентерально приемлемые разбавители или растворители, как маннит, 1,3-бутандиол, воду, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия или другие подходящие средства, способствующие диспергированию, или увлажняющие и средства, способствующие суспендированию, включая синтетические моно- или диглицериды и жирные кислоты, включая олеиновую кислоту.

Типичные композиции для ректального введения включают в себя суппозитории, которые могут содержать, например, подходящие не вызывающие раздражения вспомогательные вещества, такие как масло какао, синтетические сложные эфиры глицерина или полиэтиленгликоли, которые являются твердыми при обычных температурах, но расжижаются и/или растворяются в ректальной полости с высвобождением лекарственного средства.

Терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению может быть определено специалистом в данной области техники и включает типичные дозировки для млекопитающего, составляющие от около 0,05 до 1000 мг/кг; от 1 до 1000 мг/кг; от 1 до 50 мг/кг; от 5 до 250 мг/кг; от 250 до 1000 мг/кг массы тела активного соединения в сутки, которые можно вводить в виде однократной дозы или в виде индивидуальных отдельных доз, например, от 1 до 4 раз в сутки. Следует понимать, что конкретная доза и частота дозирования для любого конкретного субъекта может варьировать и будет зависеть от целого ряда факторов, включая активность конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия данного соединения, вид, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион питания субъекта, способ и время введения, скорость выведения, сочетание лекарственных средств и тяжесть конкретного состояния. Предпочтительные субъекты для лечения включают в себя животных, наиболее предпочтительно виды млекопитающих, такие как люди и домашние животные, такие как собаки, кошки, лошади и тому подобное. Поэтому при использовании в настоящем документе термина "пациент", данный термин предусматривает включение всех субъектов, наиболее предпочтительно видов млекопитающих, которые зависят от модуляции IL-23-, IL-12- и/или IFN α -опосредованных функций.

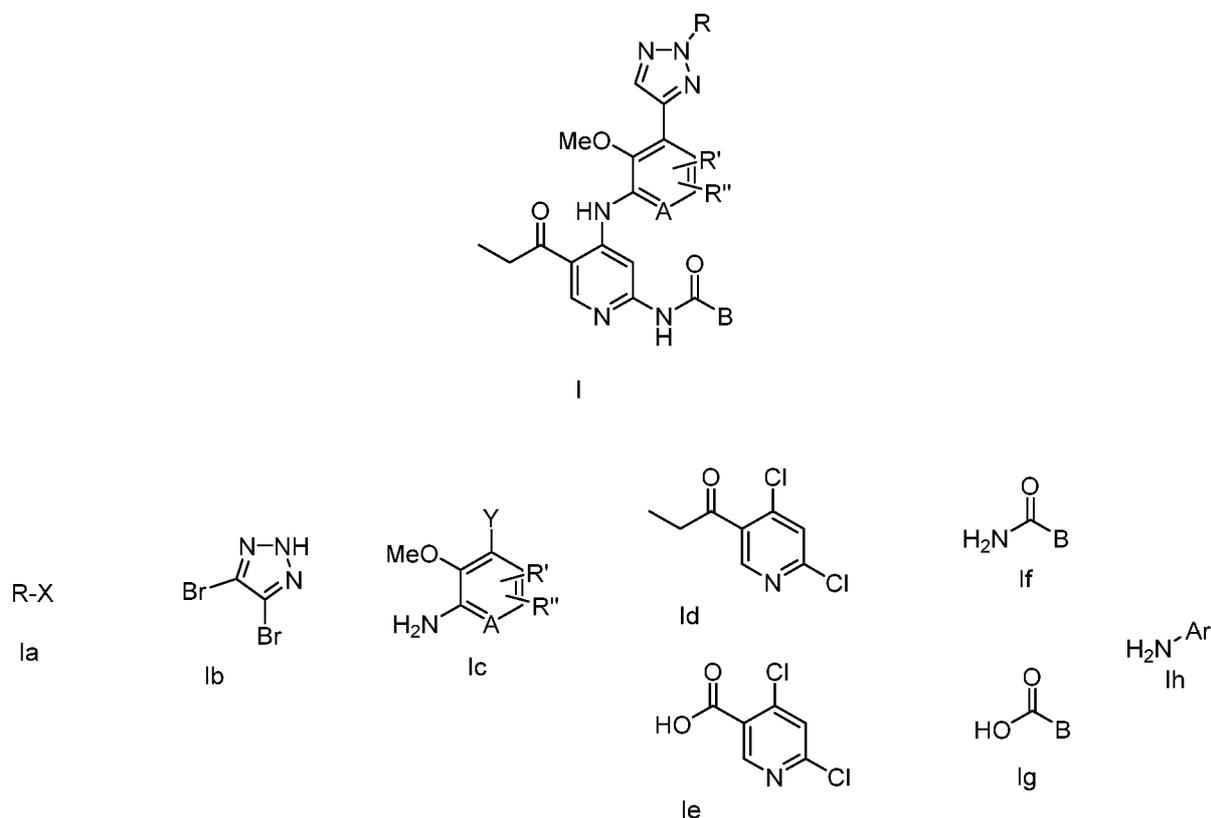
СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены рядом способов, хорошо известных специалисту в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием методик, описанных ниже, совместно со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариациями, что является понятным специалистам в данной области техники. Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются ими, описанные ниже. Все ссылки, цитируемые в данном документе, включены в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с использованием реакций и методик, описанных в данном разделе. Реакции проводятся в растворителях, соответствующих реагентам и используемым материалам, и подходят для проводимых преобразований. Кроме того, при описании методик синтеза, описанных ниже, следует понимать, что все предлагаемые условия реакции, включая выбор растворителя, реакционную атмосферу, температуру реакции, продолжительность эксперимента и процедуры обработки, выбираются в качестве стандартных условий для данной реакции, которая должна быть легко узнаваема специалистом в данной области техники. Специалисту в области органического синтеза является понятным, что функциональность, присутствующая в различных частях молекулы, должна быть совместима с предлагаемыми реагентами и реакциями. Такие ограничения для заместителей, которые совместимы с условиями реакции, будут очевидны для специалиста в данной области техники, и в данном случае должны использоваться альтернативные методики. Иногда это потребует решения изменить порядок стадий синтеза или выбрать одну конкретную схему процесса относительно другой, чтобы получить целевое соединение по изобретению. Также следует признать, что другим важным соображением при планировании любого пути синтеза в данной области является рациональный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем изобретении. Авторитетным источником, описывающим множество альтернатив для квалифицированного специалиста-практика, является Greene and Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley and Sons, 1999).

Ключевые промежуточные соединения, представленные на **фигуре 1**, могут быть объединены с получением соединения 1 различными способами, известными специалистам в области синтетической органической химии.

5

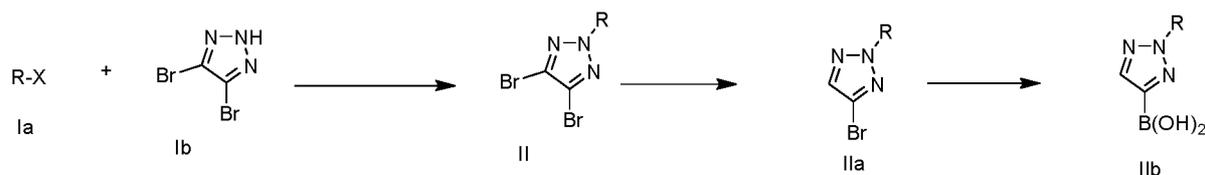
Фигура 1

На схеме 1 показано, как промежуточное соединение Ia, где X = галоген, например йодид, в случаях, когда R = простой алкил (метил, этил и т.д.), и промежуточное соединение Ib могут быть объединены в присутствии соответствующего основания, предпочтительно карбоната калия, в соответствующем растворителе, предпочтительно DMF, с получением промежуточных соединений формулы II. В случае, когда R = циклопропил, Ib может быть обработан циклопропилбороновой кислотой в присутствии ацетата меди (II), 2,2'-бипиридина и карбоната натрия в дихлорэтане при повышенной температуре. Затем соединение формулы II может быть монодебромировано в присутствии сильного восстановительного основания, в частности, изопропилмагнийбромида, раствором THF в эфире при низкой температуре с получением промежуточных соединений формулы IIa. Соединение формулы II также может быть использовано, как есть, для получения более высокозамещенных 1,2,3-

триазолов. Соединение формулы IIa можно использовать как есть или преобразовать в соответствующую бороновую кислоту (IIb) обменом металл-галоген с последующим гашением триалкилборатом, в частности, триметилборатом или триизопропилборатом. Предпочтительным основанием для обмена металл-галоген может быть комплекс

5 изопропилмагнийхлорид-хлорид лития в THF при низкой температуре.

Схема 1



10 На схеме 2 показано, как специалист в данной области техники может объединить промежуточное соединение IIa или IIb с промежуточным соединением Ic, где Y = боронат, в случае реакции с IIa, или галогенид, в случае реакции с IIb, для получения промежуточных соединений общей формулы III. (Промежуточные соединения общей формулы Ic являются коммерчески доступными или могут быть получены способами,

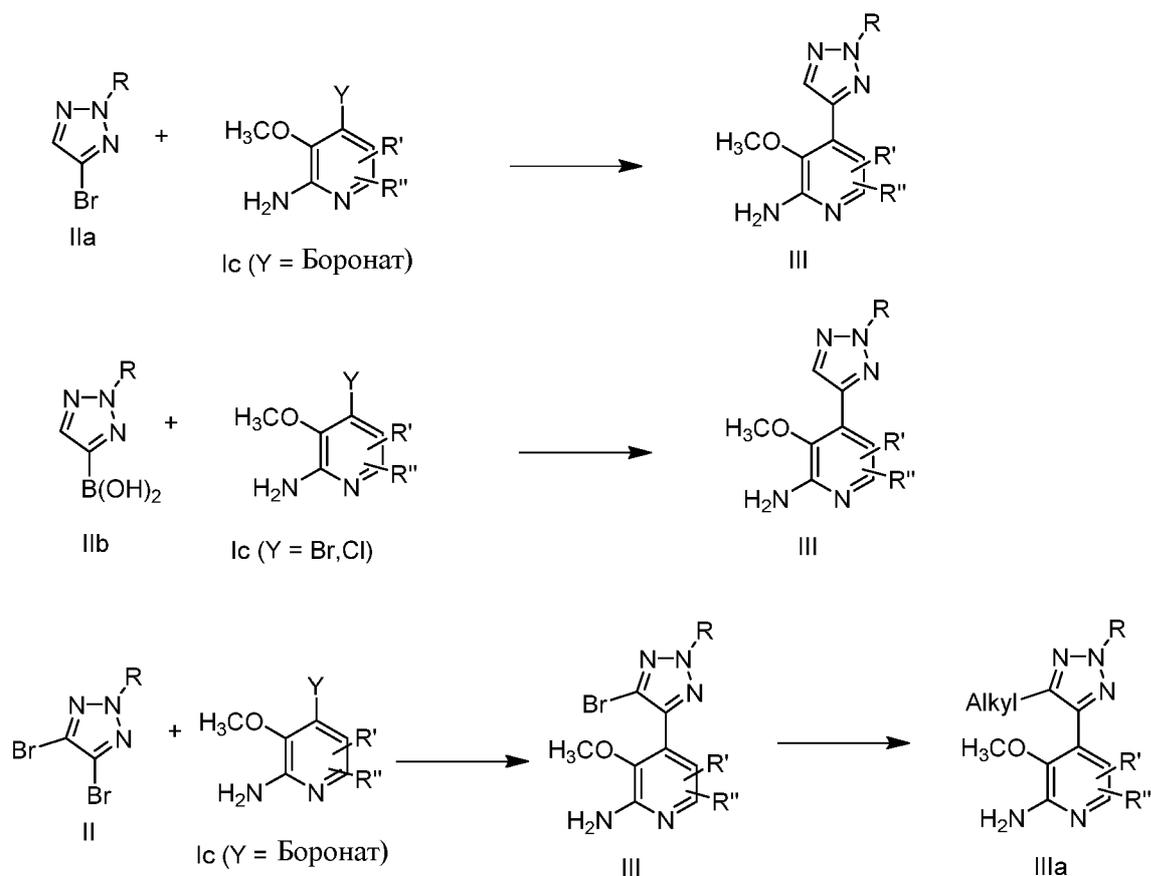
15 хорошо известными специалистам в области органического синтеза). Преобразование может быть осуществлено специалистами в данной области техники с помощью катализируемой переходными металлами реакции сочетания соответствующего бороната с соответствующим галогенидом. Более конкретно, данное превращение может быть осуществлено с помощью реакции сочетания Сузуки с использованием

20 $PdCl_2(dppf)[DCM]$ в качестве катализатора и водного трехосновного фосфата калия в качестве основания в таких растворителях, как 1,4-диоксан, при повышенных температурах. Аналогичным образом с промежуточным соединением II можно получить полностью замещенные 1,2,3-триазолы (промежуточные соединения общей формулы IIa). В данных случаях необходимо взять соответствующий бром-триазол и

25 подвергнуть его дополнительной катализируемой палладием реакции сочетания с алкил- или алкенилборонатами (в данном случае с последующим восстановлением олефинов известными в данной области техники способами, т. е. каталитическим гидрированием).

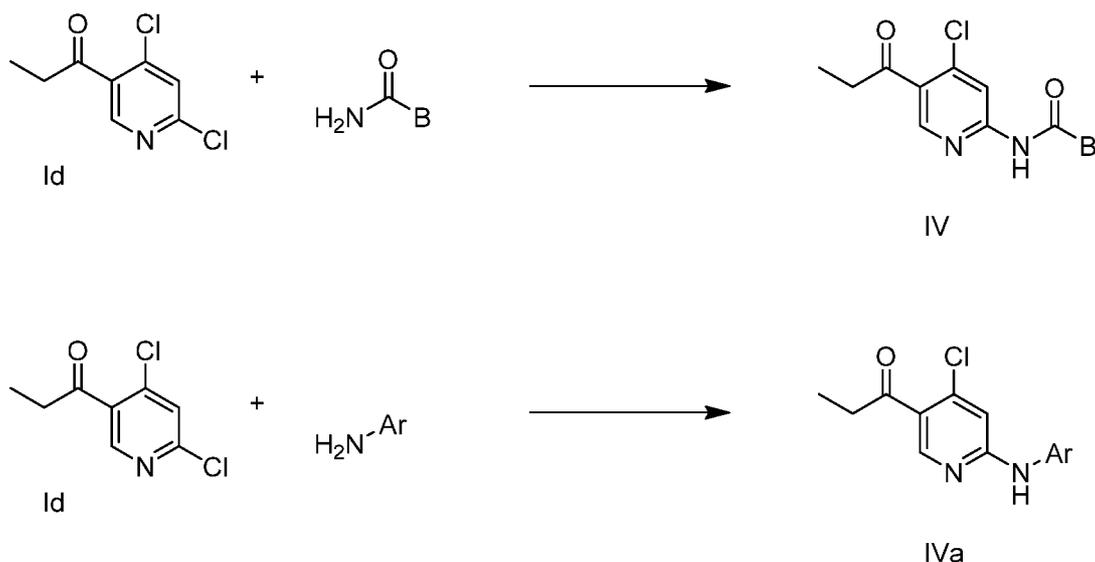
30

Схема 2



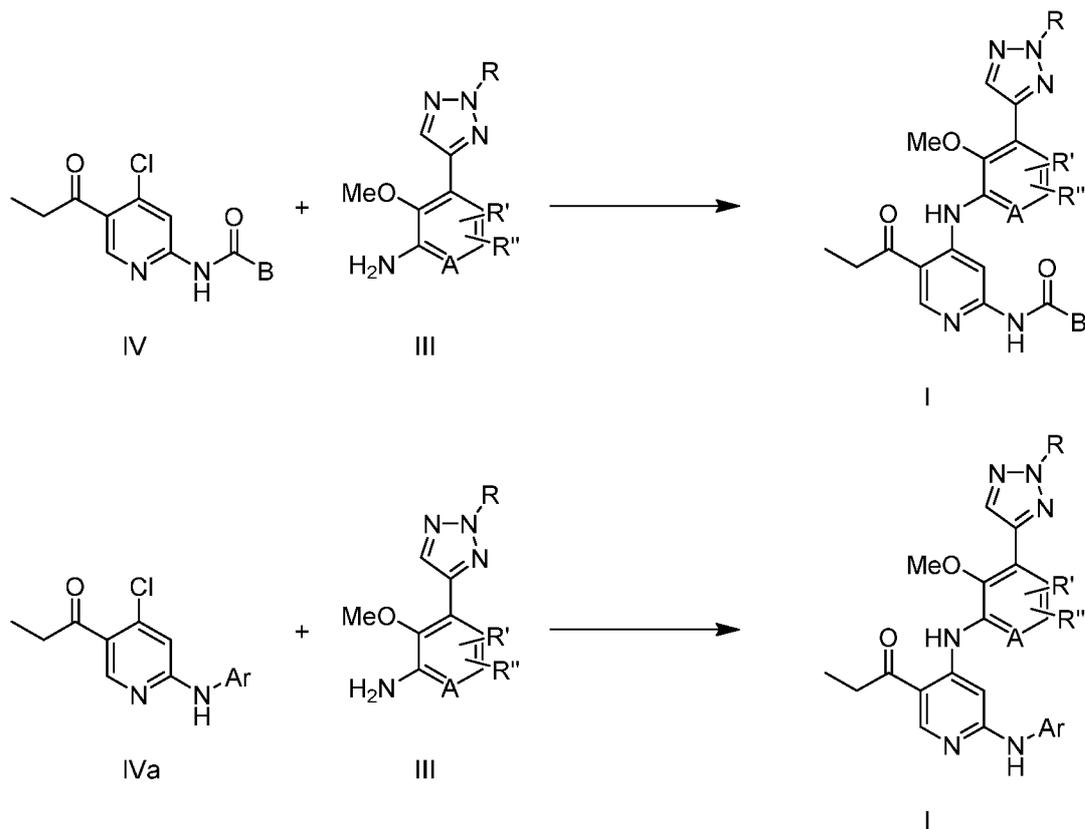
На схеме 3 показано, как специалист в области органического синтеза может
 5 соединить промежуточные соединения общей формулы Id (см. WO 2020/086616) с
 амидами/аминами для получения промежуточных соединений общей формулы IV или
 IVa. В частности, благоприятные условия для протекания данной реакции предполагают
 использование реакцию сочетания типа Бухвальда с использованием $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ в качестве
 катализатора, ксанфоса в качестве лиганда и Cs_2CO_3 в качестве основания в 1,4-диоксане
 10 в качестве растворителя, при повышенных температурах. Данная система
 катализатор/лиганд/основание может быть изменена способами, известными
 специалистам в данной области техники.

Схема 3



На схеме 4 показано, как специалист в области органического синтеза может соединить соединение IV с соответствующим субстратом для получения соединений общей формулы 1. Соединения общей формулы IV сочетаются с первичными амидами общей формулы Ig или ароматическими аминами общей формулы Ih в условиях, катализируемых переходными металлами. В частности, благоприятные условия для данной реакции предполагают использование реакцию сочетания типа Бухвальда с применением $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ в качестве катализатора, ксантофоса в качестве лиганда и Cs_2CO_3 в качестве основания в 1,4-диоксане в качестве растворителя, при повышенных температурах. Данная система катализатор/лиганд/основание может быть изменена способами, известными специалистам в данной области техники.

Схема 4



5

Получение

Все реагенты, приобретенные в коммерческих источниках, использовались без дополнительной очистки, если не указано иное. Все реакции с реагентами, чувствительными к воздуху или влаге, проводились в инертной атмосфере. Спектры протонного и углеродного магнитного резонанса (^1H и ^{13}C ЯМР) регистрировались на спектрометре Bruker Avance 400 или JEOL Eclipse 500 и представлены в ppm относительно эталонного растворителя образца, в котором они проводились. Анализы ВЭЖХ и ЖХМС проводили на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AS с детектором SPDUV-vis при 220 или 254 нм, и МС-детектирование проводили на спектрометре Micromass Platform LC.

ЖХМС-Способ А:

Линейный градиент от 20% до 100% растворителя В в течение 4 минут с 0,6-минутным удерживанием при 100% В и затем 0,1-минутный градиент до 20% В и 0,3-минутное удерживание при 20% В.

Растворитель А: 5 мМ формиат аммония рН 3,3: ACN (98:02)

Растворитель: В: ACN: буфер (98:02)

Скорость потока :1,0 мл/мин

Колонка: Kinetex ХВ - С18 (75 x 3,0) мм, 2,6 мкм

5 Ультрафиолетовая ("УФ") визуализация при длине волны 220 нанометров ("нм").

ЖХМС-Способ В:

Линейный градиент от 5% до 95% растворителя В в течение 2,5 минут с 1,5-минутным удерживанием при 95% В и

10 Затем 0,5-минутный градиент до 5% В и 1,5-минутное удерживание при 5% В.

Растворитель А: 0,1% TFA в H₂O

Растворитель: В: 0,1% TFA в ACN

Скорость потока :1,5 мл/мин

Колонка: XBridge С8 (50 x 4,6) мм, 3,5 мкм

15 Ультрафиолетовая ("УФ") визуализация при длине волны 220 нанометров ("нм").

Способ GCMS:

Хроматографическая колонка: HP-5 (30 м x 320 мкм x 0,25 мкм)

Длина колонки 30 м, внутренний диаметр 0,32 Мм, толщина 0,25 мкм

20 Температура на входе: 250 °С; Газ-носитель: Не. Температура детектора: 300 °С; поток в колонке 2 мл/мин; поток воздуха 400 мл/мин; поток H₂ 40 мл/мин. График нагрева: 120 °С, удерживание 3 мин; затем повышение температуры до 300 °С со скоростью 40 °С/мин и удерживание 2 мин, температура источника: 230 °С.

Сокращенное обозначение	Значение
ACN	Ацетонитрил
DIPEA	Диизопропиламин
LiHMDS	Бис(триметилсилил)амид лития
EtOH	Этанол
EtOAc	Этилацетат
THF	Тetraгидрофуран
DCM	Дихлорметан
TBAF	Тetra-н-бутиламмоний фторид
DMF	N,N'-Диметилформамид
TFA	Трифторуксусная кислота
DAST	Трифторид диэтиламиносеры
Tf ₂ O	Трифторметансульфоновый ангидрид
dba	дибензилиденацетон

Сокращенное обозначение	Значение
Xantphos	4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
dcpf	1,1'-Бис(дициклогексилфосфино)ферроцен
dppf	1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен
MeOH	Метанол
DIC	N, N'-Диизопропилкарбодиимид
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
DIAD	Диизопропилазодикарбоксилат
LC	жидкостная хроматография
MS	масс-спектрометрия
rt	Комнатная температура
Pd/C	палладий на угле
Et	Этил
Me	Метил
h	часы
°C	°C Цельсия
PBSF	Перфторбутансульфонилфторид
HATU	1-[Бис(диметиламино)метиле́н]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пириди́ний 3-оксид гексафторфосфата
DMA	диметилацетамид
MW	микроволновая печь
AcOH	Уксусная кислота
DMAP	4-диметил-аминопиридин
Boc	Трет-бутоксикарбонил
AcCl	Ацетилхлорид
min	минуты
МГц	мегагерц
m-CPBA	мета-Хлорпероксибензойная кислота

Промежуточное соединение-1:

давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт был очищен колоночной хроматографией на диоксиде кремния с использованием в качестве подвижной фазы 0-25% EtOAc в петролейном эфире с получением 4-бром-3-метокси-2-нитропиридина в виде твердого вещества белого цвета (4,61 г, выход 71%).

5 MS (M+1) m/z : 234,9 [M+H]⁺. Время удерживания в ЖХ 0,66 мин [Способ В].

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,25 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,20 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 3,97 (s, 3H).

Стадия-3

10 В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл с мешалкой помещали 4-бром-3-метокси-2-нитропиридин (4,70 г, 21,5 ммоль), AcOH (20 мл), EtOH (20 мл) и воду (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре до образования прозрачного раствора (~5 мин). Смесь охлаждали до 0 °С. Железный порошок (12,0 г, 151 ммоль) добавляли порционно в течение 10 мин при 0 °С. Смесь нагревали до комнатной

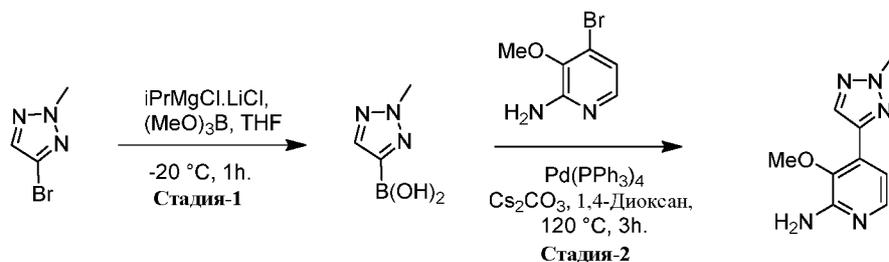
15 температуры и перемешивали в течение 4 ч. Смесь фильтровали через целитовую подушку, промывали EtOAc (2 x 100 мл). Фильтрат последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2 x 100 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт был очищен колоночной

20 хроматографией на диоксиде кремния (230-400 меш) с использованием от 0% до 60% EtOAc в петролейном эфире с получением 4-бром-3-метокси-2-нитропиридина (3,5 г, выход 80%) в виде твердого вещества белого цвета.

MS (M+1) m/z : 205,0 [M+H]⁺. Время удерживания в ЖХ 0,66 мин [Способ В].

25 ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,54 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 6,72 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 3,69 (s, 3H).

Промежуточное соединение-2



Стадия-1

К перемешиваемому раствору 4-бром-2-метил-2Н-1,2,3-триазола (5,0 г, 30,9 ммоль) в THF (50 мл) медленно добавляли комплекс изопропилмагнийхлорид-хлорид лития (3,17 г, 30,9 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 5 данной температуре и затем охлаждали до -20 °С. К данному раствору медленно добавляли триметилборат (0,64 мл, 5,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -20 °С в течение 1 ч, после чего подкислили реакционную смесь водным раствором 1N HCl до pH~5. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0 °С. Реакционную смесь разделили между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой собирали, 10 водный слой снова экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным соляным раствором (50 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄. Органический растворитель удаляли под давлением с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт промывали 20 мл *n*-пентана с получением желаемой (2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бороновой кислоты (2,6 15 г, выход 66,3%).

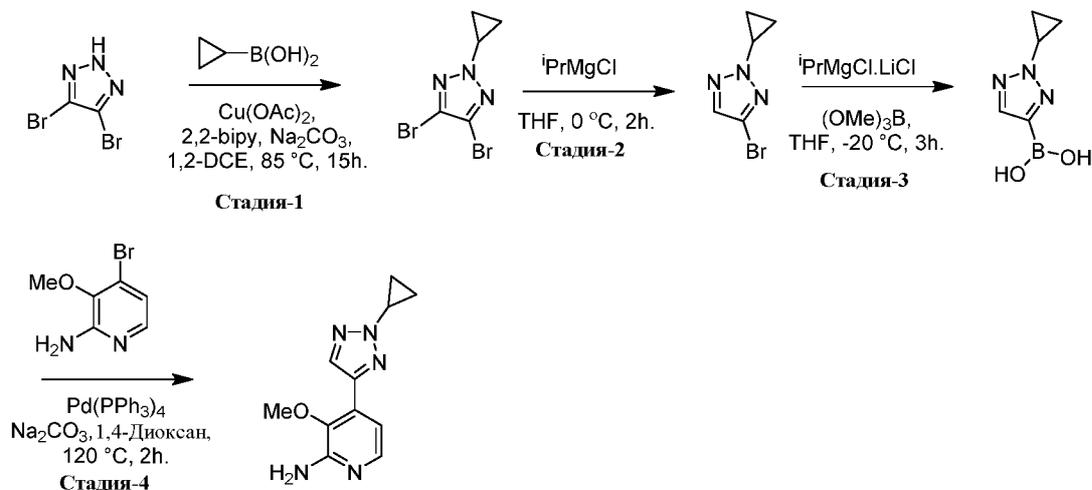
MS (M+1) *m/z*: 128,0 [M+H]⁺. Время удерживания в ЖХ 0,66 мин [Способ В].

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,34 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 4,12 (s, 3H).

Стадия-2

К раствору 4-бром-3-метоксипиридин-2-амин (0,3 г, 1,478 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,5 мл) добавляли карбонат цезия (0,963 г, 2,96 ммоль), (2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бороновую кислоту (0,281 г, 2,216 ммоль) и продували под газом N₂ в течение 5 мин, затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,085 г, 0,074 ммоль) и подвергали нагреванию при 120°C в течение 3 ч в герметичной пробирке. 25 Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (25 мл), фильтровали через целитную подушку и промывали этилацетатом (25 мл). Фильтрат последовательно промывали водой (25 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали флэш-колоночной 30 хроматографией, используя от 0 до 30% EtOAc в петролейном эфире, с получением желаемого продукта 3-метокси-4-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (0,22 г, выход 72,6%) в виде желтого твердого вещества.

MS (M+1) *m/z*: 206,2 [M+1]⁺. Время удерживания в ЖХ 0,36 мин [способ А].

Промежуточное соединение-3**Стадия-1**

5 К перемешиваемой суспензии ацетата меди (II) (29,3 г, 161 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (500 мл) в трехгорлой круглодонной колбе объемом 1000 мл добавляли 2,2'-

дихлорэтано (500 мл) в трехгорлой круглодонной колбе объемом 1000 мл добавляли 2,2'-

бипиридин (25,2 г, 161 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 80 °С в течение 2 ч. Циклопропилбороновую кислоту (34.1 г, 397 ммоль), 4,5-дибром-2Н-1,2,3-триазол (30 г, 132 ммоль) и карбонат натрия (28,0 г, 264 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (1000 мл) помещали

10 в трехгорлую круглодонную колбу объемом 3000 мл, добавляли приготовленный выше раствор комплекса меди (II) ацетат-2,2'-бипиридина и дегазировали реакционную смесь под газом N₂ в течение 5 мин. Полученную реакционную смесь продували газом O₂ в течение 15 мин и затем перемешивали при 85 °С в течение 15 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли DCM

15 (1000 мл), фильтровали через целитную подушку и тщательно промывали DCM (2 x 500 мл). Полученный фильтрат промывали 1,5 N HCl (2 x 1000 мл), затем насыщенным соляным раствором (1000 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400 меш) с использованием от 2 до 5% EtOAc в петролейном эфире с получением 4,5-дибром-2-циклопропил-2Н-1,2,3-триазола (18 г, выход 46,4%) в виде бледно-желтой жидкости.

20

GCMS (M) m/z : 266,8 [M]⁺. Время удерживания при GC 3,25 мин.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 4,01-3,98 (m, 1H), 1,38-1,34 (m, 2H), 1,16-1,11 (m, 2H).

Стадия-2

К перемешиваемому раствору 4,5-дибром-2-циклопропил-2Н-1,2,3-триазола (18 г, 67,4 ммоль) в THF (180 мл) добавляли изопропилмагнийхлорид (84 мл, 169 ммоль) при -20°C. Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин, затем нагревали до 0 °С и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония (50 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2 x 500 мл) и промывали водой (500 мл), затем насыщенным соевым раствором (500 мл). Собранный органический экстракт сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали способом колоночной хроматографии на силикагеле (230-400 меш) с использованием 5% EtOAc в петролейном эфире с получением желаемого 4-бром-2-циклопропил-2Н-1,2,3-триазола (12 г, выход 90 %) в виде бледно-желтой жидкости.

GCMS (M) *m/z*: 186,9 [M]⁺. Время удерживания при GC 2,36 мин.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,52 (m, 1H), 4,03-3,97 (m, 1H), 1,45-1,35 (m, 2H), 1,29-1,14 (m, 2H).

Стадия-3

К перемешиваемому раствору 4-бром-2-циклопропил-2Н-1,2,3-триазола (12,0 г, 63,8 ммоль) в THF (100 мл) медленно добавляли комплекс изопропилмагнийхлорид-хлорид лития 1,3 М в THF (58,9 мл, 77 ммоль) при 10 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 10 °С и затем охлаждали до -20 °С. К данному раствору добавляли триметилборат (2,487 г, 23,93 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали при -20 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли водным раствором 1N HCl до достижения pH ~ 5. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0 °С. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2 x 400 мл) и промывали водой (200 мл), затем насыщенным соевым раствором (200 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный остаток промывали 150 мл диэтилового эфира:н-пентана (1:1) с получением желаемого продукта (2-циклопропил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бороновой кислоты (6 г, выход 55,3 %) в виде оранжевого твердого вещества.

MS (M+1) *m/z*: 154,1 [M+1]⁺. Время удерживания в ЖХ 1,03 мин [Способ В].

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,34 (с, 2H), 7,89 (с, 1H), 4,14-4,10 (м, 1H), 1,21-1,19 (м, 2H), 1,15-1,08 (м, 2H).

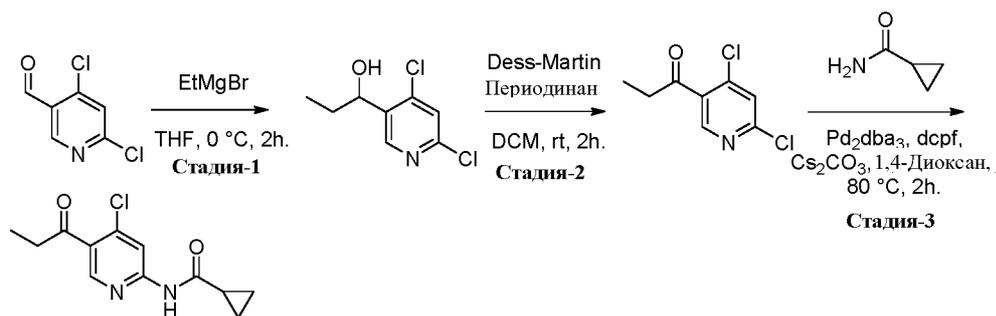
Стадия-4

5 К перемешиваемому раствору 4-бром-3-метоксипиридин-2-амина (0,11 г, 0,542 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,5 мл) добавляли карбонат цезия (0,353 г, 1,084 ммоль), (2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бороновую кислоту (0,124 г, 0,813 ммоль) и продували под газом N_2 в течение 5 мин, после чего добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,031 г, 0,027 ммоль) и помещали в герметичную пробирку для нагревания при 120 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (25 мл), фильтровали через целитную подушку и промывали этилацетатом (25 мл). Фильтрат последовательно промывали водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией, используя от 0 до 2% метанола в DCM, с получением желаемого 4-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-метоксипиридин-2-амина (103 мг, выход 82%) в виде желтого твердого вещества.

MS ($\text{M}+1$) m/z : 232,2 [$\text{M}+1$] $^+$. Время удерживания в ЖХ 1,38 мин [способ А].

20

Промежуточное соединение-4



Стадия-1

25 К перемешиваемому раствору 4,6-дихлорникотинальдегида (8,5 г, 48,3 ммоль) в THF (100 мл) добавляли бромид этилмагния (48,3 мл, 145 ммоль, 3,0 М в диэтиловом эфире) и перемешивали данный раствор при 0 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь

гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл) при 0 °С и экстрагировали этилацетатом (2 x 200 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на
5 силикагеле (20% EtOAc в гексане) с получением 1-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)пропан-1-она (4,35 г, выход 38,4%) в виде бледно-желтого твердого вещества.
MS (M+1) m/z : 206,0 [M+H]⁺. Время удерживания в ЖХ 1,75 мин [Способ В].

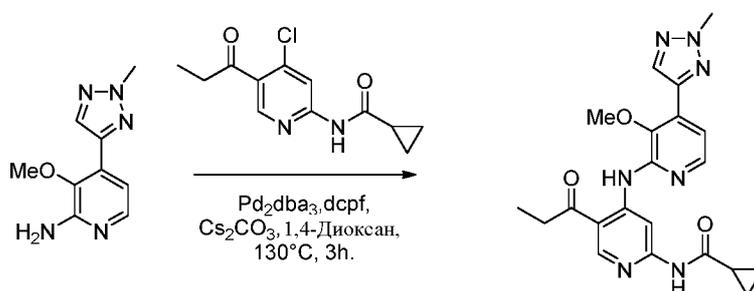
Стадия-2

К перемешиваемому раствору 1-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)пропан-1-ола (4,35 г,
10 21,11 ммоль) в DCM (100 мл) при 0°С добавляли периодинан Десс-Мартина (17,91 г, 42,2 ммоль) и перемешивали при rt в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили 10% раствором Na_2CO_3 (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 200 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с
15 получением неочищенного материала. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20% EtOAc в гексане) с получением 1-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)пропан-1-она (3,7 г, выход 86%) в виде бледно-желтого твердого вещества.
MS (M+1) m/z : 204,0 [M+H]⁺. Время удерживания в ЖХ 1,44 мин [Способ В].

Стадия-3

20 К перемешиваемому раствору 1-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)пропан-1-она (0,2 г, 0,98 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли циклопропанкарбоксамид (0,1 г, 1,18 ммоль), карбонат цезия (0,96 г, 2,94 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 5 мин под газом N_2 , затем добавляли 1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен (0,68 г, 1,18 ммоль), Pd_2dba_3 (0,18 г, 0,196 ммоль) и дегазировали еще в течение 5 мин.
25 Реакционную смесь герметизировали и перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через шприцевую насадку и промывали этилацетатом (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10% EtOAc в гексане) с получением *N*-(4-хлор-5-
30 пропионилпиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид (0,1 г, выход 40,4%) в виде бледно-желтого твердого вещества.
MS (M+1) m/z : 253,0 [M+H]⁺. Время удерживания в ЖХ 2,25 мин [способ В].

Пример-1

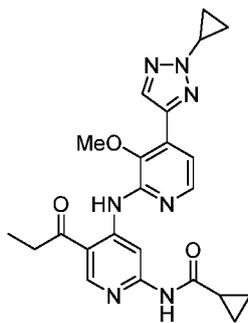


К раствору N-(4-хлор-5-пропионилпиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (200
 5 мг, 0,791 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли карбонат цезия (516 мг, 1,583 ммоль),
 3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-амин (162 мг, 0,791 ммоль) и
 дегазировали в течение 5 мин под газом N₂, после чего добавляли 1,1'-
 бис(дифенилфосфино)ферроцен (43,8 мг, 0,079 ммоль) и Pd₂dba₃ (36,2 мг, 0,040 ммоль).
 Реакционную смесь перемешивали при 130 °С в течение 3 ч в герметичной пробирке.
 10 Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (20
 мл), фильтровали через целитовую подушку и концентрировали при пониженном
 давлении. Полученный неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией,
 используя от 0 до 2% метанола в DCM, и тритуровали диэтиловым эфиром (20 мл) с
 получением желаемого продукта N-(4-((3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-
 15 ил)пиридин-2-ил)амино)-5-пропионилпиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (54 мг,
 выход 15,9%) в виде твердого вещества белого цвета.

MS (M+1) *m/z*: 422,0 [M+H]⁺. Время удерживания в ЖХ 2,29 мин [Способ В].

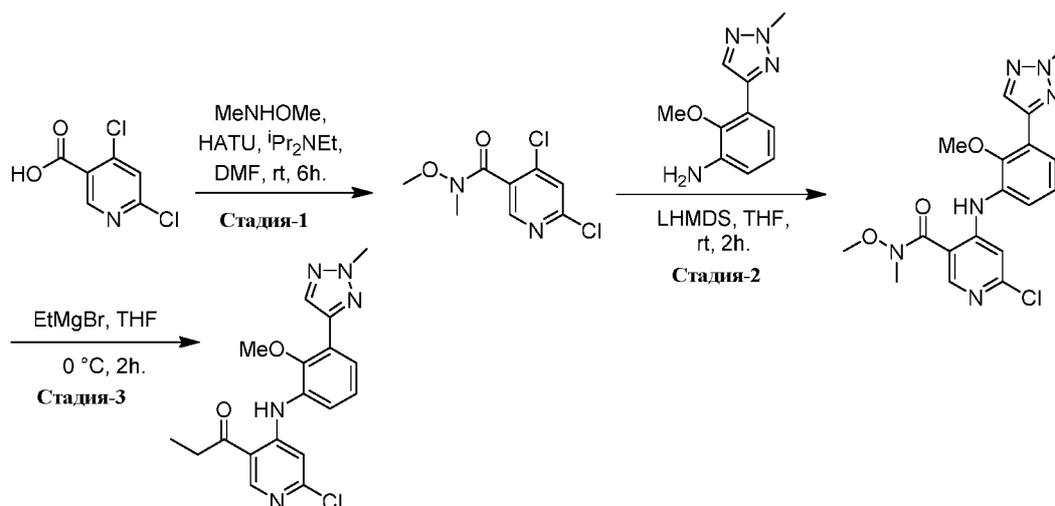
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12,33 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,32
 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,20 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 5,20 Гц, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,18 (q,
 20 J = 7,20 Гц, 2H), 2,08-2,07 (m, 1H), 1,15 (t, J = 7,20 Гц, 3H), 0,87-0,83 (m, 4H).

Следующий пример 2 был приготовлен аналогично приготовлению **примера 1**.



Пример №.	MW	m/z $[M+H]^+$	Rt (мин) [Способ]
2	447,50	448,2	1,81 [B]

Промежуточное соединение-5



5

Стадия-1

К перемешиваемому раствору 4,6-дихлорникотиновой кислоты (15,0 г, 78,0 ммоль) в DMF (220 мл) добавляли DIPEA (27,3 мл, 156,0 ммоль) и HATU (44,6 г, 117,0 ммоль) при 0 °C. Затем порционно добавляли *N,O*-диметилгидроксиламин (5,73 г, 94,0 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. К реакционной смеси добавляли холодную воду (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 150 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соляным раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток был очищен колоночной хроматографией

на силикагеле с получением желаемого продукта 4,6-дихлор-N-метокси-N-метилникотинамида (12,5 г, выход 66,9%) в виде твердого вещества белого цвета.

MS (M+1) *m/z*: 235,4 [M+H]⁺, LC время удерживания 1,36 мин [Способ В].

5 Стадия-2

К перемешиваемому раствору 4,6-дихлор-N-метокси-N-метилникотинамида (0,8 г, 3,40 ммоль) и 2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (0,69 г, 3,40 ммоль) в THF (20 мл) добавляли LiHMDS (10,21 мл, 10,21 ммоль, 1 М раствор в THF) при 0 °С и перемешивали в течение 2 ч при гт. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (30 мл), экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле (25% EtOAc в петролейном эфире) с получением 6-хлор-N-метокси-4-((2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-метилникотинамида (0,85 г, выход 58,6%) в виде оранжевого твердого вещества.

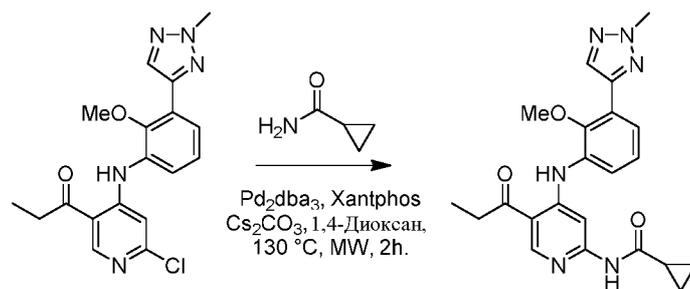
MS (M+1) *m/z*: 403,1 [M+H]⁺, время удерживания в ЖХ 2,06 мин [Способ В].

Стадия-3

К перемешиваемому раствору 6-хлор-N-метокси-4-((2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-N-метилникотинамида (0,2 г, 0,5 ммоль) в THF (10 мл) добавляли бромид этилмагния (0,5 мл, 1,5 ммоль, 3,0 М раствор в диэтиловом эфире) при 0 °С и перемешивали при данной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (20 мл) при 0 °С и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и сконцентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20% этилацетата в гексане) с получением 1-(6-хлор-4-((2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)пиридин-3-ил)пропан-1-она (0,14 г, выход 72,5%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

MS (M+1) *m/z*: 372,1 [M+H]⁺, время удерживания в ЖХ 2,17 мин [Способ В].

Пример 3

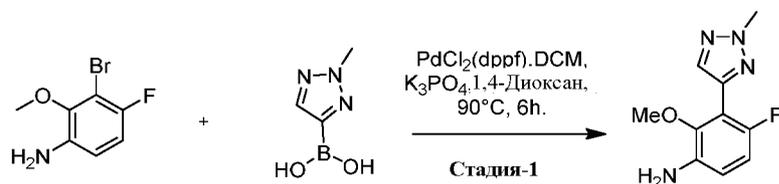


К перемешиваемому раствору 1-(6-хлор-4-((2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)пиридин-3-ил)пропан-1-она (150 мг, 0,403 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) при температуре окружающей среды добавляли карбонат цезия (329 мг, 1,009 ммоль) и циклопропанкарбоксамид (68,7 мг, 0,807 ммоль). Реакционную смесь дегазировали под N₂ в течение 5 минут. В реакционную смесь добавляли Pd₂dba₃ (73,9 мг, 0,081 ммоль) и Xantphos (46,7 мг, 0,081 ммоль) и дегазировали в течение 5 минут. Полученную реакционную смесь перемешивали под MW при 130 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целитовую подушку, промывали EtOAc (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением N-(4-((2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-5-пропионилпиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид (40 мг, выход 23,16%) в виде твердого вещества белого цвета.

MS (M+1) *m/z*: 421,0 [M+H]⁺, время удерживания в ЖХ 1,18 мин [Способ А].

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,06 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 4,24 (c, 3H), 3,64 (c, 3H), 3,14 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 2,00-2,03 (m, 1H), 1,13 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 0,78-0,79 (m, 4H).

20 Промежуточное соединение-6



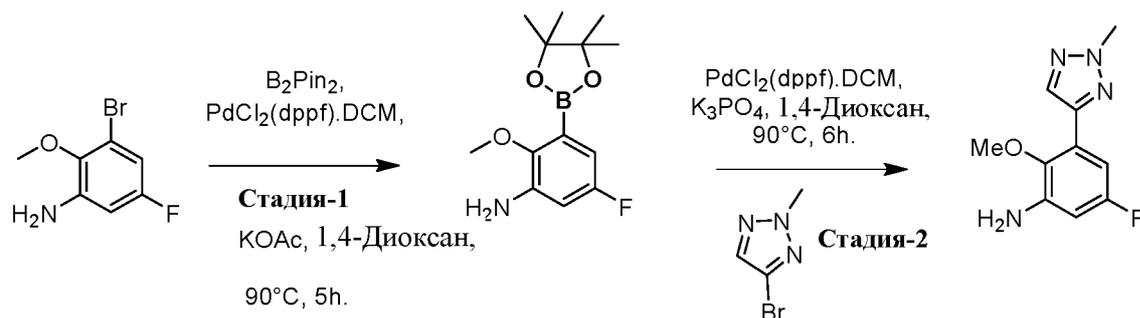
Стадия-1

К перемешиваемому раствору 3-бром-4-фтор-2-метоксианилина (800 мг, 3,64 ммоль) и (2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)бороновой кислоты (554 мг, 4,36 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли водный 2N K₃PO₄ раствор (3,6 мл, 7,28 ммоль) и

дегазировали под N_2 в течение 5 мин. Затем в реакционную смесь добавляли аддукт $PdCl_2(dppf)\cdot DCM$ (297 мг, 0,364 ммоль) и перемешивали при $90\text{ }^\circ C$ в течение 6 ч в герметичной пробирке. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и фильтровали через целитную подушку, целитную подушку промывали этилацетатом (30 мл). Фильтрат последовательно промывали водой (40 мл) и насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш), используя в качестве элюента 30-35% EtOAc в петролейном эфире с получением желаемого продукта 4-фтор-2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (520 мг, выход 64,4%) в виде коричневого твердого вещества.

MS (M+1) m/z : 223,2 $[M+H]^+$, время удерживания в ЖХ 1,16 мин [Способ А].

Промежуточное соединение-7



Стадия-1

К перемешиваемому раствору 3-бром-5-фтор-2-метоксианилина (2 г, 9,09 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в герметичной пробирке при температуре окружающей среды добавляли биспин (2,308 г, 9,09 ммоль) и KOAc (0,892 г, 9,09 ммоль). Реакционную смесь продували газом N_2 в течение 5 мин, после чего добавляли аддукт $PdCl_2(dppf)\cdot DCM$ (0,742 г, 0,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $90\text{ }^\circ C$ в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и фильтровали через целитную подушку. Фильтрат промывали водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл). Собранный органический слой высушили над безводным Na_2SO_4 и сконцентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 20-25% EtOAc в петролейном эфире,

20

25

получив желаемый продукт 5-фтор-2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (2 г, выход 82%) в виде белого твердого вещества.

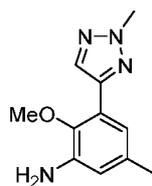
MS (M+1) m/z : 267,8 (M+H)⁺, время удерживания в ЖХ 2,43 мин [Способ А].

5 Стадия-2

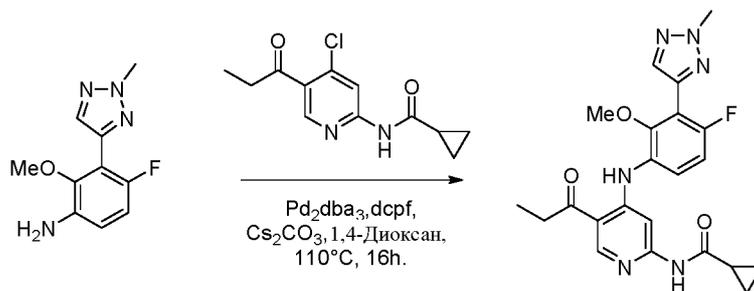
К перемешиваемому раствору 5-фтор-2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (989 мг, 3,70 ммоль) и 4-бром-2-метил-2Н-1,2,3-триазола (500 мг, 3.09 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли водный 2N К₃РO₄ раствор (4,63 мл, 9,26 ммоль) и продували под газом N₂ в течение 5 мин. В реакционную смесь добавляли аддукт PdCl₂(dppf)-DCM (252 мг, 0,309 ммоль) и перемешивали при 90 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (25 мл). Оранжевый слой собирали, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 35% EtOAc в петролейном эфире с получением желаемого продукта 5-фтор-2-метокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (0,6 г, выход 38%) в виде коричневого твердого вещества.

MS (M+1) m/z : 223,0 (M+H)⁺, время удерживания в ЖХ 1,95 мин [Способ А].

Следующее промежуточное соединение **8** было получено из 3-бром-2-метокси-5-метиланилина аналогично получению промежуточного соединения **7**.



Промежуточное соединение №	MW	m/z [M+H] ⁺	Rt (мин) [Способ]
8	218,26	219,2	1,04 [А]

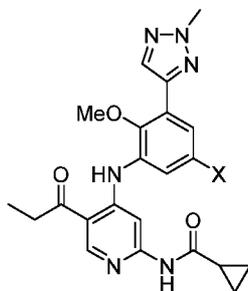


Смесь 4-фтор-2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (376 мг, 1,691 ммоль), N-(4-хлор-5-пропионилпиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (200 мг, 0,791 ммоль), карбоната цезия (774 мг, 2,374 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) дегазировали при барботировании газом N₂ в течение 5 мин. Затем добавляли 1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен (45,8 мг, 0,079 ммоль), Pd₂dba₃ (36,2 мг, 0,040 ммоль) и реакционную смесь дегазировали барботированием газа N₂ в течение 5 мин. Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 110 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (20 мл), фильтровали через нейлоновый фильтр 0,45 мкм и концентрировали. Неочищенный остаток очищали способом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-((4-фтор-2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-5-пропионилпиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (130 мг, выход 36,8 %) в виде твердого вещества белого цвета.

MS (M+1) *m/z*: 439,2 [M+H]⁺, время удерживания в ЖХ 2,517 мин [Способ В].

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,92 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,24 (t, J = 9,60 Гц, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,13 (q, J = 7,20 Гц, 2H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,11 (t, J = 7,20 Гц, 3H), 0,80-0,78 (m, 4H).

Следующие примеры (5-6) были приготовлены аналогично приготовлению примера 4.



Пример № ^a	X	MW	<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Rt (мин) [Способ]
5	F	438,46	439,0	3,11 [A]
6	CH ₃	434,5	435,2	2,91 [A]

^a = В качестве лиганда в препарате использован Рас-BINAP, вместо dcpf.

Пример №	¹ H ЯМР
2	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,34 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,60 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 5,20 Гц, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 3,81 (c, 3H), 3,18 (q, J = 7,20 Гц, 2H), 2,09-2,06 (m, 1H), 1,32-1,29 (m, 2H), 1,18-1,08 (m, 5H), 0,89-0,87 (m, 4H).
5	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 11,21 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,15 (q, J = 7,20 Гц, 2H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,13 (t, J = 7,20 Гц, 3H), 0,86-0,80 (m, 4H).
6	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 11,15 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,15 (q, J = 7,20 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,13 (t, J = 7,20 Гц, 3H), 0,86-0,83 (m, 4H).

5

Биологические анализы

Для демонстрации активности соединений по изобретению используются следующие анализы.

Анализ *in vivo* проникающей способности в головной мозг

10 Фармакокинетическое исследование проводилось на мышах дикого типа C57BL6 (n=3 на эксперимент) с целью определения воздействия соединений по изобретению на мозг и плазму. Соединение вводили перорально в растворе 5% ЭТАНОЛА; 90% ПЭГ 300; 5% TPGS по 5 мл/кг для достижения конечной концентрации 10 мг/кг. Мышей умерщвляли через 1 час после введения препарата, собирали и замораживали плазму и

15 головной мозг для анализа. Ткани мозга гомогенизировали в объеме 1:1 с чистой плазмой мышей C57BL6. Концентрацию соединения в плазме и гомогенате мозга определяли способом ЖХ-МС.

Анализ двунаправленной проницаемости в клетках Caco-2**Краткое описание**

Описанные соединения были протестированы с помощью анализа двунаправленной проницаемости Caco-2 с целью оценки их проницаемости и потенциала эффлюкса субстрата. Соединения (по 3 мкМ в трех повторностях) инкубировали с клетками Caco-2 в аналитическом буфере при pH 7,4 (содержащем 0,5% бычьего сывороточного альбумина [BSA]) в течение 2 часов при 37 °C и затем выделяли для ЖХ-МС анализа с целью определения их концентрации в реакционных смесях и расчета коэффициента проницаемости, коэффициента эффлюкса и степени извлечения.

10 Материалы и способы

Клетки Caco-2 (аденокарцинома толстой кишки человека) были получены из Американской коллекции типовых культур (Manassas, Virginia). Модифицированная среда Дульбекко (DMEM), буфер N-2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2-этансульфоновая кислота (HEPES), заменимые аминокислоты, L-глутамин, пенициллин-G-стрептомицин и термоинактивированная фетальная бычья сыворотка (FBS) были приобретены у GIBCO/Invitrogen (Carlsbad, California). Планшеты типа Трансвелл (Transwell) на 96 лунок (площадь поверхности: 0,11 см²) с поликарбонатной мембраной с размером пор 0,4 мкм и кластерные трансвелл-планшеты с низким связыванием были приобретены у компании Sigma Aldrich (Saint Louis, Missouri). 96-луночные планшеты с низким уровнем связывания были приобретены у компании Corning (Corning, New York). Модифицированный сбалансированный солевой раствор Хэнка (MHBSS) был приготовлен путем корректировки сбалансированного солевого раствора Хэнка (HBSS) с HEPES до pH 7,4. HBSS, дигоксин и бычий сывороточный альбумин (BSA) были приобретены у компании Sigma (Saint Louis, Missouri). Фильтрационные блоки (2 мл, 96 лунок) были приобретены у компании Whatman (Freiburg, Germany). Все растворители были аналитического класса.

Подготовка клеток

За 14-28 дней до анализа клетки Caco-2 высевали на поликарбонатные фильтрующие мембраны в 96-луночные планшеты при плотности $1,8 \times 10^5$ клеток/см², приблизительно $2,0 \times 10^4$ клеток на лунку. Клетки выращивали в культуральной среде DMEM, дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой, 10 мМ HEPES, 1% заменимых

аминокислот, 2 мМ L-глутамина, 100 Ед/мл пенициллина-G и 100 мкг/мл стрептомицина. Культуральную среду заменяли каждые 3 дня, и клетки выдерживали при температуре 37°C в атмосфере 95% относительной влажности и 5% CO₂. Непосредственно перед анализом клетки оценивали на предмет образования плотных спаяк (см. раздел "Контроль качества" ниже).

Приготовление соединений

Соединения солубилизовали до 10 мМ в 100% DMSO. После визуального подтверждения полной солубилизации 10 мМ исходные растворы соединений вносили в 96-луночный планшет и дополнительно серийно разводили в 100% DMSO для создания 100× концентрации 0,3 мМ. Четыре (4) контрольных соединения тестировались наряду с описанными соединениями, их вносили при 100× концентрации 0,3 мМ в четырехкратной повторности.

Оценка проницаемости

Описанные соединения тестировались в трех повторностях в одном эксперименте при конечной концентрации 3 мкМ. Пассажи клеток, использованные в анализе, прошли критерии контроля качества (см. раздел "Контроль качества" ниже). Исследование проводилось на монослоях клеток Сасо-2, культивируемых в течение 14-28 дней, с числом пассажей клеток от 20 до 80.

Аналитический (носитель) буфер состоял из МНВСС, доведенного до рН 7,4, и 0,5% BSA. Из 100× планшета с соединениями 8 мкл 100%-ного исходного раствора соединений в DMSO добавляли к 800 мкл аналитического буфера, хорошо перемешивали и фильтровали для удаления осадка в качестве последней стадии подготовки перед инкубацией. Целевая конечная тестируемая концентрация описанных соединений и контрольных соединений составляла 3 мкМ. Фильтрат представлял собой исходный раствор исходных соединений, который использовался в качестве донорского раствора для анализа (в обоих направлениях). Приемным раствором был только аналитический буфер.

30

Непосредственно перед проведением анализа каждый клеточный монослой промывали 3 раза аналитическим буфером для удаления всех следов культуральной среды.

Исследования проницаемости начинали с добавления 100 мкл аналитического буфера плюс/минус соединение в апикальный отсек трансвелла и 200 мкл аналитического буфера плюс/минус соединение в базолатеральный отсек 96-луночного кластерного трансвелл-планшета с низким уровнем связывания. Для определения апикально-базолатеральной (А→В) проницаемости (направление поглощения) в апикальные отсеки (донорские лунки) помещали буфер, содержащий соединения или контрольные соединения (1× донорский раствор), и в соответствующие базолатеральные отсеки (лунки-ресиверы) помещали только буфер. Для определения базолатерально-апикальной (В→А) проницаемости (секреторное направление) в базолатеральные отсеки (донорские лунки) помещали буфер с соединениями или контрольные соединения (1× донорский раствор), и в соответствующие апикальные отсеки (лунки-ресиверы) помещали только буфер. Затем трансвелл-планшеты инкубировали в течение 2 часов при 37°C в атмосфере 95% относительной влажности и 5% CO₂. После инкубации из каждого апикального и базолатерального отсеков удаляли по 75 мкл и переносили в 96-луночные планшеты с низким уровнем связывания, предварительно загруженные с 75 мкл/лунку ацетонитрила, содержащего 250 нМ пропранолола, 250 нМ диклофенака и 500 нМ толбутамида в качестве внутренних стандартов. Затем образцы анализировали способом ЖХ-МС/МС для определения концентраций описанных соединений и контрольных соединений.

20 *Анализ анализируемых образцов*

Концентрации описанных соединений и контрольных соединений в анализируемых образцах определяли способом ЖХ-МС/МС. Мультиплексные системы AB Sciex 4500/5500/6500 состояли из 2 комплектов бинарных насосов Shimadzu 20ADvp с контроллерами SCL-20Avp для градиентного элюирования, автодозатора LS1 и тройного квадрупольного масс-спектрометра AB Sciex 4500/5500/6500, работающего в режиме электрораспылительной ионизации (ESI). Для получения оптимальных SRM-условий для анализа образцов была проведена оптимизация МС/МС для каждого соединения с использованием программы DiscoveryQuant™ (AB Sciex) с контролем насыщения с помощью 5 мкМ стандартных растворов в смеси метанола и воды (1:1, объем/объем), приготовленных из исходных растворов соединений. Оптимизацию проводили способом проточной инъекции с объемом впрыска 40 мкл при изократическом элюировании 75%

подвижной фазы В (0,2% муравьиной кислоты в ацетонитриле) и 25% подвижной фазы А (0,2% муравьиной кислоты в воде).

- 5 Вводилась аликвота образца объемом 5 мкл, которая затем разделялась на колонке Kinetex ХВ-С18, 2,6 мкм, 2,1 × 30 мм при градиентном элюировании с использованием подвижной фазы, состоящей из А (0,2% муравьиной кислоты в воде) и В (0,2% муравьиной кислоты в ацетонитриле).

Таблица А: Двухнаправленная проницаемость в анализе с клетками Сасо-2 - Градиент мобильной фазы для анализа образцов					
Время (с)	Длина (с)	Расход (мл/мин)	Градиент	%А	%В
0	5	0,7	Стадия	98	2
5	25	0,7	Рампа	2	98
30	20	0,7	Стадия	2	98
50	30	0,7	Стадия	98	2

А = 0,2% муравьиной кислоты в воде; В = 0,2% муравьиной кислоты в ацетонитриле

- 10 С помощью программы DiscoveryQuant™ автоматически определялись оптимальная полярность ионизации (положительная или отрицательная), ионы-предшественники и ионы-продукты, потенциал декластеризации и энергия столкновения для описываемых соединений и эталонных соединений. Оптимизированные условия SRM МС/МС
- 15 использовались для анализа образцов. Для количественного определения использовались отношения площадей пиков описанных соединений или контрольного соединения к внутреннему стандарту. Отношение площадей пиков соединений в дозирочном растворе использовалось для определения концентрации соединения в образце.

Анализ данных

- 20 Для описанных соединений были получены следующие результаты: коэффициент проницаемости (P_s [нанометры в секунду]), коэффициент эффлюкса и процент извлечения.

Значение P_c рассчитывали по следующему уравнению:

$$P_c = \frac{C_{At} \times V_A}{S \times C_{D0} \times t}$$

Где:

C_{At} = концентрация исследуемого соединения в акцепторной лунке через время t ,

5 V_A = объем в акцепторной лунке,

S = площадь поверхности мембраны ($0,11 \text{ см}^2$),

C_{D0} = начальная концентрация исследуемого соединения в донорской лунке,

t = время инкубации.

Коэффициент эффлюкса рассчитывали как:

10

$$\text{Коэффициент эффлюкса} = \frac{P_{c(B \rightarrow A)}}{P_{c(A \rightarrow B)}}$$

Степень извлечения (%) рассчитывали путем выражения общего количества (нмоль) тестируемого соединения, присутствующего в донорском и ресиверном аналитических отсеках по окончании времени инкубации (вместе), как доля (процент) от общего количества (нмоль) тестируемого соединения, добавленного в донорский отсек перед инкубацией. Степень извлечения (%) рассчитывали по следующему уравнению:

15

$$\% \text{ Извлечения} = \frac{C_{Dt} \times V_D + C_{At} \times V_A}{C_{D0} \times V_D} \times 100$$

Где:

C_{D0} = начальная концентрация исследуемого соединения в донорской лунке,

V_D = объем в донорской лунке,

20 C_{Dt} = концентрация в донорской лунке через время t ,

C_{At} = концентрация в акцепторной лунке через время t ,

V_A = объем в акцепторной лунке.

Контроль качества

Клетки Caco-2 в одном из трансвелл-планшетов, использовавшихся в день анализа, оценивались на предмет образования плотных спаек с помощью измерения трансэпителиального электрического сопротивления (TEER). Оценка TEER проводилась с помощью измерителя сопротивления EVOM (World Precision Instruments, Sarasota, Florida). В каждой лунке трансвелл-планшета значение TEER было $> 600 \Omega \cdot \text{cm}^2$, и пассаж клеток и все планшеты данной партии были приняты к анализу.

Четыре (4) контрольных соединения со значениями P_c , охватывающими диапазон проницаемости, были протестированы наряду с соединениями, описанными в каждом эксперименте. Критерии приемлемости для данного анализа требуют, чтобы результаты для контрольных соединений в концентрации 3 мкМ находились в пределах приемлемых наблюдавшихся ранее диапазонов. Приемлемые диапазоны значений P_c и коэффициентов эффлюкса, наблюдавшихся ранее для данных 4-х контрольных соединений, приведены в таблице В.

В данных исследованиях результаты для всех контрольных соединений находились в пределах соответствующих наблюдавшихся ранее диапазонов. Таким образом, данные анализа были приняты для анализа данных и оценки соединений, описывающих двунаправленную проницаемость в клетках Caco-2.

Таблица В: Анализ двунаправленной проницаемости в клетках Caco-2 – Наблюдавшиеся ранее результаты для контрольных соединений			
Состав	P_c (A→B) (нм/с)	P_c (B→A) (нм/с)	Коэффициент эффлюкса
Дигоксин	18 ± 7	265 ± 74	14,7
Надолол	20 ± 9	25 ± 11	1,3
Атенолол	19 ± 8	27 ± 10	1,4
Верапамил	120 ± 20	160 ± 40	1,3

Значения представляют собой среднее \pm стандартное отклонение.

P_c = коэффициент проницаемости. A→B = апикально-базолатеральное направление. B→A = базолатерально-апикальное направление.

IFN α -индуцированное фосфорилирование STAT в цельной крови человека

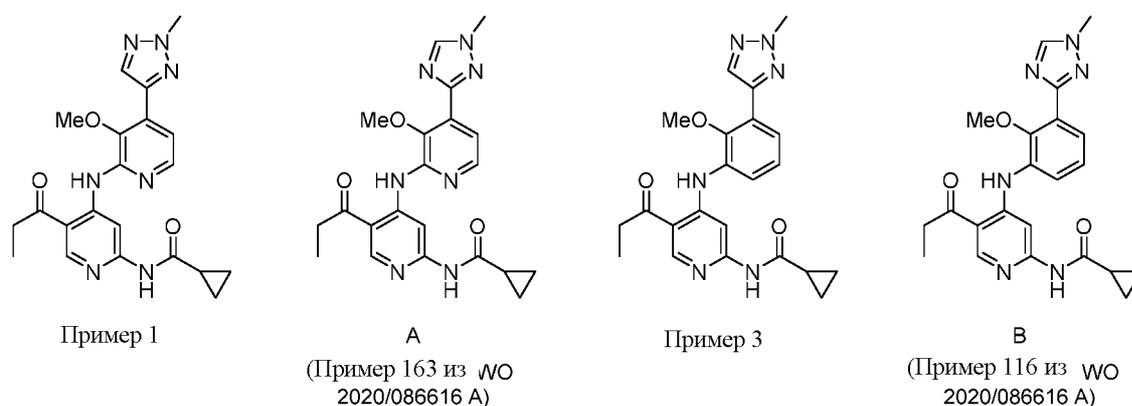
После часовой инкубации с соединением цельную кровь человека (с антикоагулянтом ACD-A) стимулировали 1000 Ед/мл рекомбинантного человеческого IFN α A/D (R&D Systems 11200-2) в течение 15 мин. Стимуляцию останавливали добавлением Fix/Lyse буфера (BD 558049). Клетки окрашивали антителом CD3 FITC (BD 555916), промывали и пермеабелизировали на льду с помощью буфера Perm III (BD 558050). Затем клетки окрашивали антителом Alexa-Fluor 647 pSTAT5 (pY694) (BD 612599) в течение 60 мин перед анализом на приборе iQue Plus. Величину экспрессии pSTAT5 оценивали по медианной интенсивности флуоресценции после гейтирования CD3-положительной популяции.

Таблица 1: Эффективность примерных соединений в анализе цельной крови человека

Пример, №	IFN α pSTAT5 в цельной крови человека IC50 (мкМ)	Сасо-2 АВ (нм/с)	Коэффициент эффлюкса для Сасо-2
1	0,037	663	0,1
2	0,40	180	0,2
3	0,46	183	0,5
4	0,28	545	0,4
5	0,71	258	0,3
6	0,77	152	0,3

15

Таблица 2: Сравнение профилей проникновения в ЦНС соединений примеров 1 и 3 с соединениями А и В:

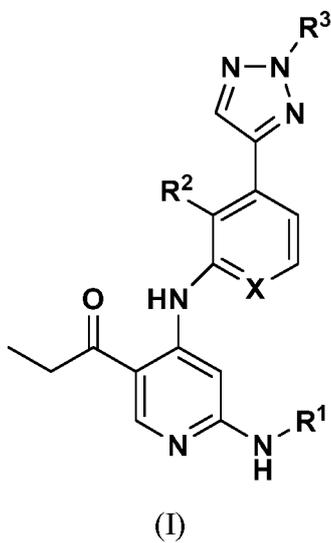


Соединение	Соотношение экспозиции в мозге и плазме крови (мышь) (1 ч, 10 мрк, ро)
Пример 1	3,1
А	0,14
Пример 3	3,0
В	0,05

Неожиданно было обнаружено, что 1,2,3-замещенные триазольные соединения по данному изобретению характеризуются значительно более высоким соотношением мозг/плазма крови, чем структурно сходные 1,2,4-замещенные триазолы. Таким образом, соединения по изобретению способны проникать через гематоэнцефалический барьер и могут быть применимы для лечения некоторых неврологических расстройств.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

1. Соединение формулы I



5

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,

где

10

X представляет собой -N- или -CH-;

R¹ представляет собой -C(O)R^{1a};

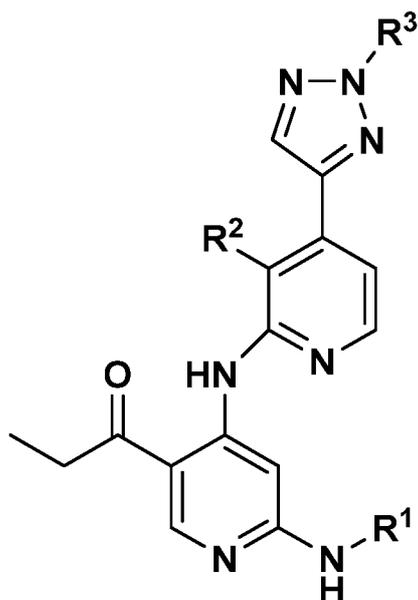
R^{1a} представляет собой C₃₋₆ циклоалкил;

R² представляет собой C₁₋₆ алкокси;

R³ представляет собой C₁₋₆ алкил или C₃₋₆ циклоалкил.

15

2. Соединение по п. 1 формулы



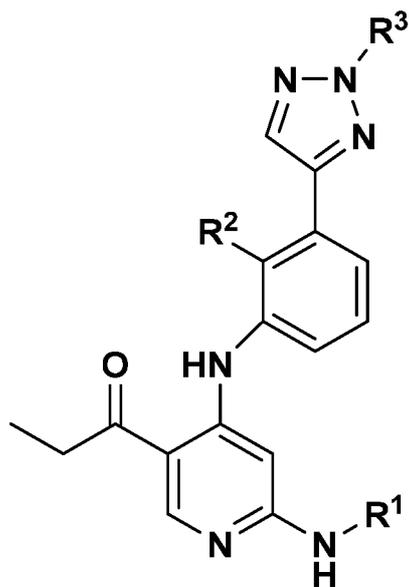
(I)

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,

где

- 5 R¹ представляет собой -C(O)R^{1a};
 R^{1a} представляет собой C₃₋₆ циклоалкил;
 R² представляет собой C₁₋₆ алкокси;
 R³ представляет собой C₁₋₆ алкил или C₃₋₆ циклоалкил.

- 10 3. Соединение по п. 1 формулы



или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,

где

- 5 R^1 представляет собой $-C(O)R^{1a}$,
 R^{1a} представляет собой C_{3-6} циклоалкил,
 R^2 представляет собой C_{1-6} алкокси,
 R^3 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил.
- 10 4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из
 N-(4-((3-метокси-4-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-
 пропионилпиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид,
 N-(4-((3-метокси-4-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-
 5-пропионилпиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид,
 15 N-(4-((2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-5-
 пропионилпиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид,
 N-(4-((4-фтор-2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-5-
 пропионилпиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид,
 N-(4-((3-фтор-2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-5-
 20 пропионилпиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид и
 N-(4-((3-метил-2-метокси-3-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-5-
 пропионилпиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид.

5. Фармацевтическая композиция, включающая одно или несколько соединений по п. 1 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

5 6. Фармацевтическая композиция, включающая одно или несколько соединений по п. 4 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

7. Способ лечения заболевания, включающий введение нуждающемуся в таком лечении пациенту терапевтически эффективного количества соединения по п. 1, при этом заболевание представляет собой нейродегенеративное заболевание.

10

8. Способ по п. 7, где нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ALS, рассеянный склероз (RMS и/или прогрессирующий MS, включая CIS, неврит зрительного нерва, оптиконевромиелит).