

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393598 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.11(51) Int. Cl. A61K 31/553 (2006.01)
C07D 267/14 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.07.12

(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ

(31) 63/222,288

(32) 2021.07.15

(33) US

(86) PCT/US2022/036829

(87) WO 2023/287793 2023.01.19

(71) Заявитель:
ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Грин Саманта Элисон, Гранднер
Джессика Мари, Стабен Стивен

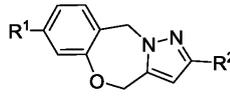
Томас, Амара Нери, Диксит

Вишва М., Виллемур Элизия (US)

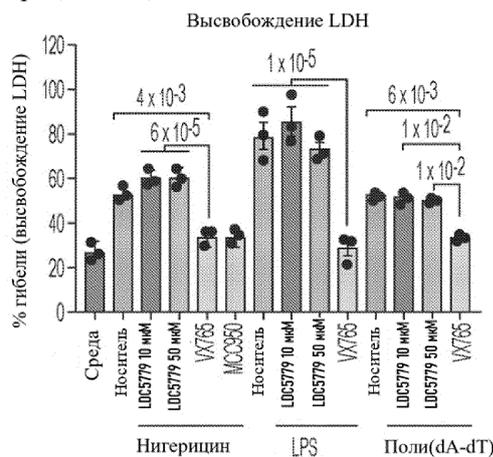
(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) В настоящем изобретении представлено соединение формулы (I)



или его пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ и R² имеют любое из значений, приведенных в описании, а также композиции, содержащие соединение формулы (I), или его пролекарство, или его фармацевтически приемлемую соль. Соединения являются агонистами гликолитического фермента фосфофруктокиназы-1 печеночного типа и подходят для лечения заболеваний, связанных с активностью гликолитического фермента фосфофруктокиназы-1 печеночного типа, таких как рак, диабет, сепсис и септический шок.



A1

202393598

202393598

A1

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ

ПРИОРИТЕТ

Данная заявка испрашивает приоритет по Предварительной заявке на патент США № 63/222288, поданной 15 июля 2021 г. Полное содержание данной предварительной заявки на патент включено в настоящий документ посредством ссылки.

Фагоциты производят бактерицидные реактивные формы кислорода (АФК) внутри фагосомы в процессе окислительного взрыва. Быстрое увеличение АФК опосредовано NOX2, никотинамид аденин-динуклеотид фосфат (NADPH)-зависимой кислородной редуктазой (Thomas, D.C., *Immunol. Lett.*, **2017**, *192*, 88-96). Сборка комплекса NOX2 на фагосоме и клеточных мембранах сопровождается увеличением потребления кислорода и поглощения глюкозы (Zatti, M., and Rossi, F. *Biochim. Biophys. Acta*, **1965**, *99*, 557-561). Катаболизм глюкозы через пентозофосфатный путь увеличивает производство NADPH, который обеспечивает NOX2 восстановительными эквивалентами, необходимыми для образования супероксидных радикалов.

Нейтрофилы представляют собой профессиональные фагоциты, которые необходимы для оптимальной антимикробной защиты и составляют 50-70% циркулирующих лейкоцитов у человека (Mayadas, T.N., et al., *Ann. Rev. Pathol.*, **2014**, *9*, 181-218). Они полагаются на окислительный взрыв для выполнения множества функций, включая фагоцитоз (Rosales, C, and Uribe-Querol, E., *Biomed Res. Int.*, **2017**, 9042851. doi: 10.1155/2017/9042851), дегрануляцию (Sengelov, H., et al., *J. Immunol.*, **1995**, *154*, 4157-4165), выработку АФК (Amulic, B., et al., *Annu. Rev. Immunol.*, **2012**, *30*, 459-489) и образование внеклеточных ловушек для нейтрофилов (NET) (Brinkmann, V., *J. Innate Immun.*, **2018**, *10*, 414-421; and Brinkmann, V., et al., *Science*, **2004**, *303*, 1532-1535). Мутации, инактивирующие комплекс NOX2, нарушают окислительную способность нейтрофилов и вызывают хроническое гранулематозное заболевание (ХГЗ) (Roos, D., et al., *Blood Cells Mol. Dis.*, **2010**, *45*, 246-265). Пациенты с ХГЗ подвержены рецидивирующим, хроническим и инвазивным бактериальным и грибковым инфекциям (Heyworth, P.G., et al., *Curr. Opin. Immunol.*, **2003**, *15*, 578-584).

Несмотря на то, что нейтрофилы имеют решающее значение для врожденного иммунитета, чрезмерная активация нейтрофилов может быть пагубной. Местное повреждение тканей, воспаление и аутоантигены, обусловленные NET, усугубляют патологию хронических состояний, таких как атеросклероз, псориаз, подагра и волчанка (Brinkmann, V., *J. Innate Immun.*, **2018**, *10*, 414-421). Целевое воздействие на окислительный взрыв может иметь терапевтический потенциал, однако ингибиторы NOX2 или ферментов пути пентозофосфат, включая глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу (G6PDH), вызывают опасения в отношении безопасности. Препятствия для их использования включают подавление врожденного иммунитета и общую токсичность

(Diebold, B.A., et al., *Antioxid. Redox Signal*, **2015**, *23*, 375-405; and Kowalik, M.A., Columbano, A., and Perra, A., *Oncol.*, **2017**, *7*, 87).

Нетоз нейтрофилов имеет решающее значение для уничтожения внеклеточных бактерий (Brinkmann, V., et al., *Science*, **2004**, *303*, 1532-1535), но молекулярные механизмы, лежащие в основе данного явления, остаются во многом неизвестными. Большинство физиологических стимулов, включая бактерии, грибы и кристаллические частицы, вызывают NOX2-зависимый нетоз, но некоторые бактериальные токсины, действующие как ионофоры калия и кальция, способствуют NOX2-независимому нетозу (Kenny, E.F., et al., *Elife* *6*, **2017**, e24437). NOX2-зависимый нетоз описывается как двухфазный процесс (Neubert, E., et al., *J. Cell Sci.* *133*, **2020**, jcs241075). Во время 1 фазы активные сигнальные каскады запускают индуцированный NOX2 окислительный взрыв, а ферменты, модифицирующие гистоны, такие как эластаза нейтрофилов (NE) и пептидил-аргинин деаминаза 4 (PAD4), попадают в ядро. 2 фаза включает энтропийное набухание хроматина, разрыв клеточной мембраны и распространение NET, состоящих из хроматина и гранулярных белков.

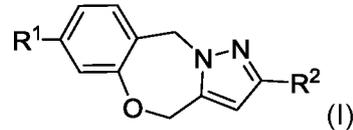
Ингибиторы нетоза могут контролировать хронические заболевания, вызванные нейтрофилами. Недавний фенотипический скрининг большой библиотеки химических веществ в нейтрофилах человека выявил соединение LDC7559 в качестве ингибитора NOX2-зависимого нетоза (Sollberger, G., et al., *Sci. Immunol.*, **2018**, *3*, eaar6689). Было предложено нацелить его на порообразующий домен гасдермина D (GSDMD), белка, который опосредует литическую форму клеточной смерти, называемую пироптозом. В макрофагах при расщеплении GSDMD человеческими каспазами 1, 4 или 5 (мышинными каспазами 1 или 11) высвобождается N-концевой фрагмент, который образует поры в мембранах (Kayagaki, N. и Dixit, V. M., *Science*, **2010**, *366*, 688-689). В нейтрофилах каспаза-4 расщепляет GSDMD в ответ на цитозольный липополисахарид (LPS), что приводит к экструзии NET (Chen, K.W., et al., *Sci. Immunol.*, **2018**, *3*, aar6676). GSDMD также может расщепляться специфическими для нейтрофилов протеазами, такими как NE и катепсин G (Burgener, S.S., et al., *Cell Rep.*, **2019**, *27*, 3646-3656; и Kambara, H., et al., *Cell Rep.*, **2018**, *22*, 2924-2936). Как LDC7559 ингибировал GSDMD для предотвращения нетоза и почему LDC7559 ингибировал NOX2-зависимый нетоз, но не NOX2-независимый нетоз, остается загадкой.

В настоящее время существует потребность в соединениях и способах, которые были бы полезны для агонизации гликолитического фермента фосфофруктокиназа-1 печеночного типа (PFKL). Также существует потребность в соединениях, способных подавлять NOX2-зависимый окислительный взрыв. Такие соединения и способы могут быть полезны для лечения таких заболеваний, как диабет и рак.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Было обнаружено, что LDC7559 и соединения формулы (I) агонизируют PFKL и подавляют NOX2-зависимый окислительный взрыв.

В первом варианте осуществления (вариант осуществления 1; сокращенно "E1") в настоящем изобретении представлено соединение по настоящему изобретению, которое представляет собой соединение формулы (I):



или его пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой $-NR^aR^b$ или 5-10-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами R^c ;

R^2 представляет собой 6-10-членный арил, который необязательно замещен одной или более группами R^f ; или R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами R^s ; или R^2 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, который необязательно замещен одной или более группами R^z ;

R^a представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_6) циклоалкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, (C_1-C_6) алканоил, (C_3-C_6) циклоалкил (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкинилкарбонил, 3-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами R^f ; где каждый (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_6) циклоалкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, (C_1-C_6) алканоил, (C_3-C_6) циклоалкил (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкинилкарбонил и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, $C(=O)NR^mR^n$ и (C_1-C_6) алкила, которые необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, $-NR^mR^n$ и $-C(=O)NR^mR^n$;

R^b представляет собой H или (C_1-C_6) алкил;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из циано, $-NR^dR^e$,

$-C(=O)NR^dR^e$, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_3-C_6) циклоалкил (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и (C_1-C_6) алканоила, где каждый (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_6) циклоалкил, (C_3-C_6) циклоалкил (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси и (C_1-C_6) алканоил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, карбокси и циано;

каждый из R^d и R^e независимо выбран из группы, состоящей из H и (C_1-C_6) алкила; или R^d и R^e , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и (C_1-C_6) алкила;

каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, $-NR^gR^h$, $-C(=O)NR^gR^h$ и (C_1-C_6) алкила, который необязательно замещен одной или более

группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, карбокси, $-NR^gR^h$,

$-C(=O)NR^gR^h$ и циано;

каждый из R^g и R^h независимо выбран из группы, состоящей из H и (C_1-C_6) алкила;

5 или R^g и R^h , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и (C_1-C_6) алкила;

R^m представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, карбокси, циано и оксо;

R^n представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, карбокси, циано и оксо;

каждый R^r независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, $-NR^tR^u$, $-C(=O)NR^tR^u$, $-S(O)_2NR^tR^u$, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкилтио, $-N(H)S(O)_2R^x$, $-S(O)_2R^x$, (C_2-C_6) алкенила и (C_2-C_6) алкинила, где каждый (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_6) циклоалкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкилтио, (C_2-C_6) алкенил и (C_2-C_6) алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, карбокси, $-NR^tR^u$, $-C(=O)NR^tR^u$, $-S(O)_2NR^tR^u$, $-S(O)_2R^x$ и циано;

каждый R^s независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, $-NR^vR^w$, $-C(=O)NR^vR^w$, $-S(O)_2NR^vR^w$, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алканоила, (C_1-C_6) алкилтио, 3-6-членного гетероцикла и $-S(O)_2R^y$, где каждый (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_6) циклоалкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алканоил, 3-6-членный гетероцикл и (C_1-C_6) алкилтио необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, карбокси, $-NR^tR^u$, $-C(=O)NR^tR^u$, $S(O)_2NR^vR^w$, $-S(O)_2R^y$ и циано;

каждый из R^t и R^u независимо выбран из группы, состоящей из H, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алканоила и (C_2-C_6) алкинилкарбонила; или R^t и R^u вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и (C_1-C_6) алкила;

каждый из R^v и R^w независимо выбран из группы, состоящей из H, (C_1-C_6) алкила и (C_1-C_6) алканоила; или R^v и R^w вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и (C_1-C_6) алкила;

R^x представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, карбоксид, циано и оксо;

R^y представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, карбоксид, циано и оксо; и

каждый R^z независимо выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, гидроксид и (C_1-C_6) алкила, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, карбоксид, $-NR^tR^u$, $-C(=O)NR^tR^u$, $S(O)_2NR^vR^w$, $-S(O)_2R^y$, циано и оксо.

Следующие варианты осуществления (E2-E81) первого варианта осуществления настоящего изобретения описаны ниже.

E2. Соединение по E1, где R^1 представляет собой $-NR^aR^b$ или 5-10-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами R^c ;

R^2 представляет собой фенил, который необязательно замещен одной или более группами R^f ; или R^2 представляет собой 5-9-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами R^s ; или R^2 представляет собой 9-членный гетероцикл, который необязательно замещен одной или более группами R^z ;

R^a представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_6) циклоалкил, (C_2-C_6) алкинил, (C_1-C_6) алканоил, (C_2-C_6) алкинилкарбонил, 3-6-членный гетероцикл или 5-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами R^f ; где каждый (C_1-C_6) алкил и (C_3-C_6) циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, (C_2-C_6) алкинила, $C(=O)NR^mR^n$ и (C_1-C_6) алкила, который необязательно замещен одним или более гидроксид;

R^b представляет собой H или (C_1-C_6) алкил;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из циано, $-NR^dR^e$, и (C_1-C_6) -алкила, который необязательно замещен одним или более циано;

каждый из R^d и R^e представляет собой H;

каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, циано, $-C(=O)NR^gR^h$ и (C_1-C_6) алкила, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и карбоксид;

каждый из R^g и R^h представляет собой H;

R^m представляет собой H;

R^n представляет собой H;

каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, циано, $-NR^tR^u$, $-C(=O)NR^tR^u$, $-S(O)_2NR^tR^u$, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) алкоксид, (C_1-C_6) алкилтио, $-N(H)S(O)_2R^x$, $-S(O)_2R^x$ и (C_2-C_6) алкинила, где каждый $(C_1-$

C_6)алкил и (C_2-C_6) алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из гидрокси, $-NR^tR^u$, $-C(=O)NR^tR^u$ и циано;

каждый R^s независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, $-NR^vR^w$,
 5 $-C(=O)NR^vR^w$, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алканоила, (C_1-C_6) алкилтио, 3-6-членного гетероцикла и $-S(O)_2R^y$, где каждый (C_1-C_6) алкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и $-NR^tR^u$;

каждый из R^t и R^u независимо выбран из группы, состоящей из H, (C_1-C_6) алкила,
 10 (C_1-C_6) алканоила и (C_2-C_6) алкинилкарбонила; или R^t и R^u вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и (C_1-C_6) алкила;

каждый из R^v и R^w независимо выбран из группы, состоящей из H, (C_1-C_6) алкила и
 15 (C_1-C_6) алканоила;

R^x представляет собой (C_1-C_6) алкил;

R^y представляет собой (C_1-C_6) алкил; и

каждый R^z независимо выбран из группы, состоящей из оксо и (C_1-C_6) алкила;
 или его пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль.

20 E3. Соединение или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль по E1 или E2, где R^1 представляет собой $-NR^aR^b$.

E4. Соединение или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль по E1, E2 или E3, где R^a представляет собой (C_1-C_6) алканоил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы,
 25 состоящей из галогена и гидрокси.

E5. Соединение или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль по E1, E2 или E3, где R^a представляет собой (C_1-C_6) алканоил.

E6. Соединение или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль по E1, E2 или E3, где R^a представляет собой ацетил.

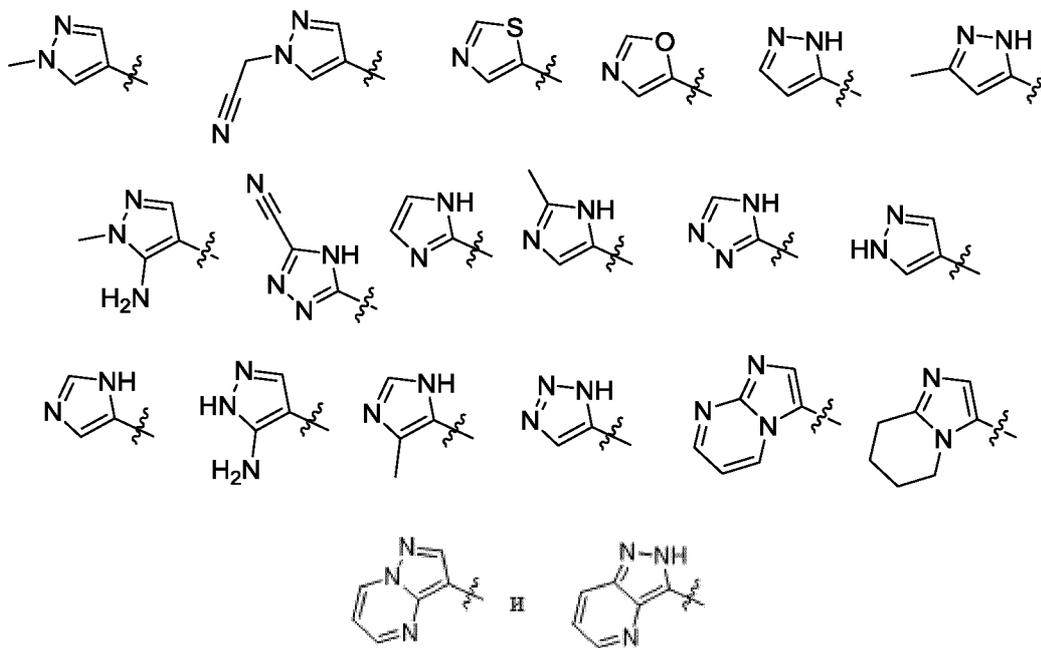
30 E7. Соединение, его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль по E1 или E3, где R^a представляет собой 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, $C(=O)NR^mR^n$ и (C_1-C_6) алкила, который необязательно замещен одной или более группами, независимо
 35 выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, $-NR^mR^n$ и $-C(=O)NR^mR^n$.

E8. Соединение или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль по E1 или E3, где R^a представляет собой (C_3-C_6) циклоалкил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, $C(=O)NR^mR^n$ и $(C_1-$

E14. Соединение или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль по E1 или E2, где R^1 представляет собой 5-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами R^c .

5 E15. Соединение или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль по E1, где R^1 представляет собой 5-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, $-NR^dR^e$ и (C_1-C_6) алкила, где каждый (C_1-C_6) алкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и циано.

10 E16. Соединение или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль по E1 или E2, где R^1 выбран из группы, состоящей из



E17. Соединение или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль по E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15 или E16, где R^2 представляет собой 5-9-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами R^s .

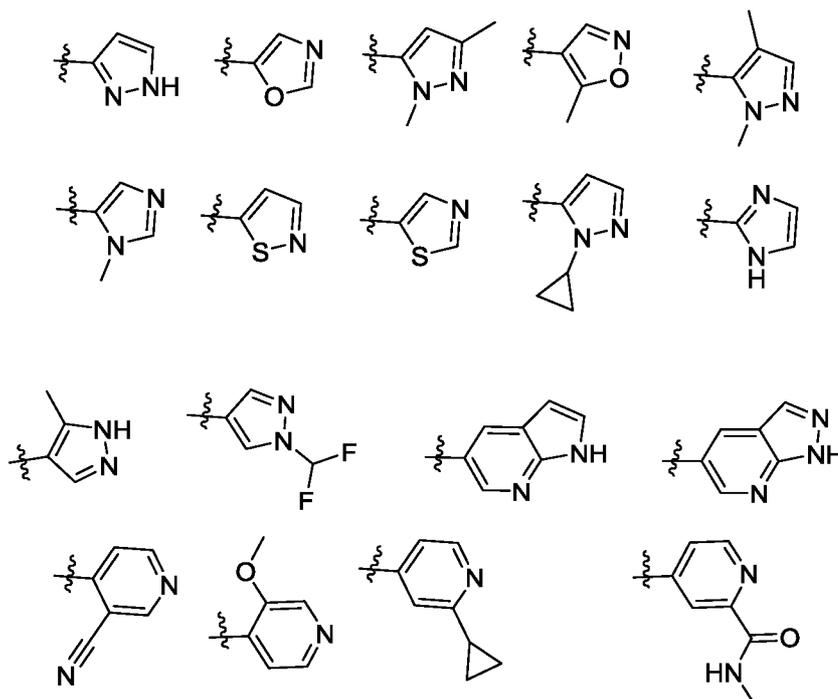
20 E18. Соединение или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль по E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15 или E16, где R^2 представляет собой фенил, который необязательно замещен одной или более группами R^t .

25 E19. Соединение или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль по E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15, E16, E17 или E18, где каждый R^t независимо выбран из галогена, циано, $-NR^tR^u$, $-C(=O)NR^tR^u$, $-S(O)_2NR^tR^u$, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкилтио, $-N(H)S(O)_2R^x$ и $-S(O)_2R^x$, где каждый (C_1-C_6) алкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из гидрокси и $-NR^tR^u$.

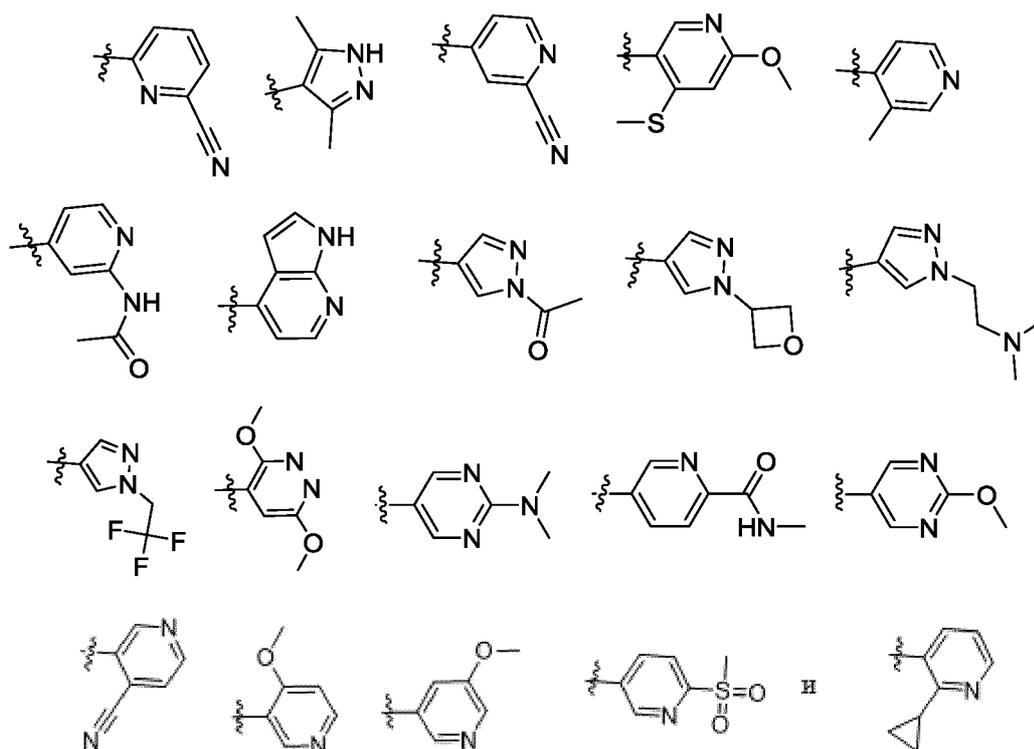
E22. Соединение или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль по E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15, E16 или E21, где каждый R^s независимо выбран из группы, состоящей из циано, $-NR^vR^w$, $-C(=O)NR^vR^w$, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкилтио, $-S(O)_2R^y$ и (C_1-C_6) алканоила, где каждый (C_1-C_6) алкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и $-NR^tR^u$.

E23. Соединение или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль по E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15 или E16, где R^2 выбран из группы, состоящей из

10

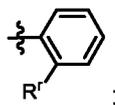


15



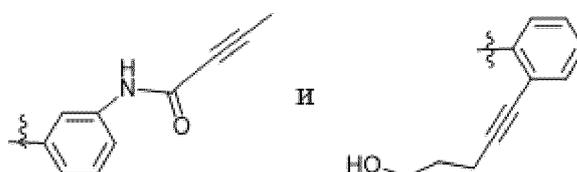
представляет собой (C_2-C_6)алкинил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксидной и цианогруппы.

Е30. Соединение или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль по Е1, Е2, Е3, Е4, Е5, Е6, Е7, Е8, Е9, Е10, Е11, Е12, Е13, Е14, Е15 или Е16, где R^2 представляет собой

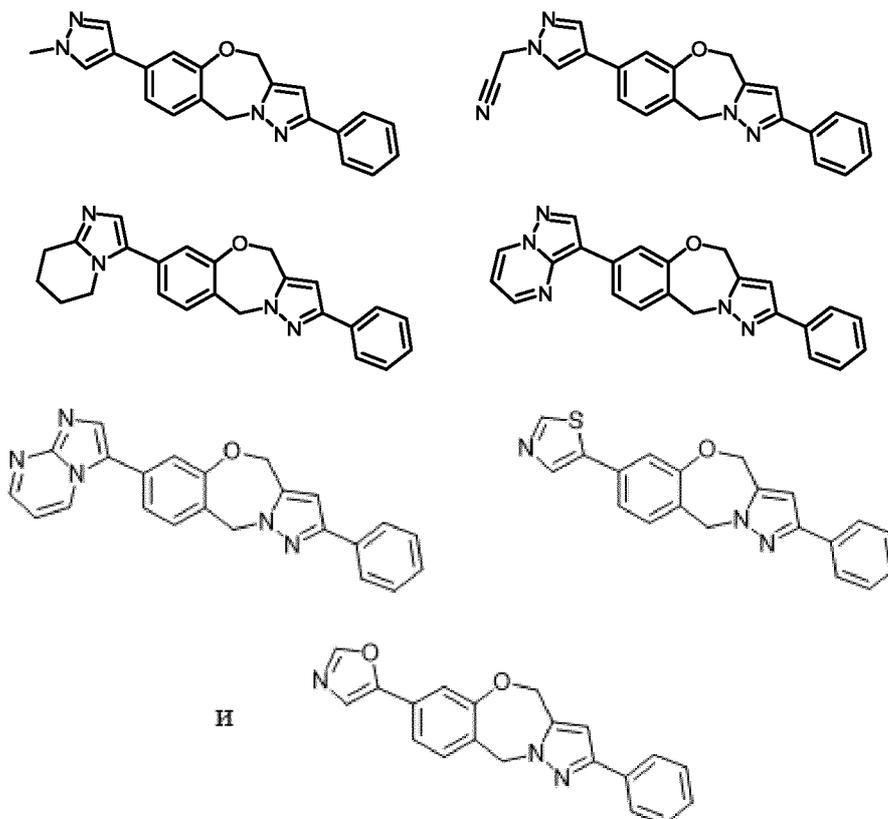


и R^1 представляет собой (C_2-C_6)алкинил, который замещен гидроксидной группой.

Е31. Соединение или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль по Е1, Е2, Е3, Е4, Е5, Е6, Е7, Е8, Е9, Е10, Е11, Е12, Е13, Е14, Е15 или Е16, где R^2 выбран из группы, состоящей из

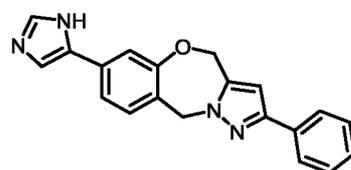
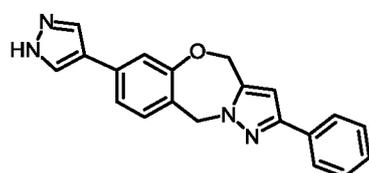
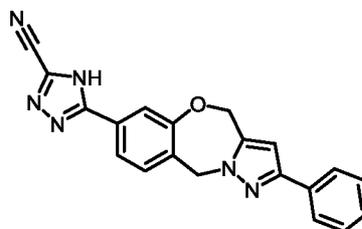
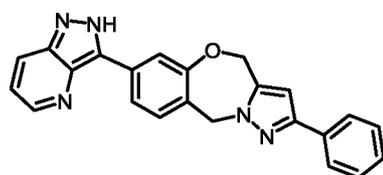
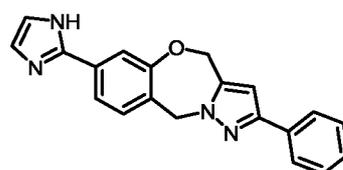
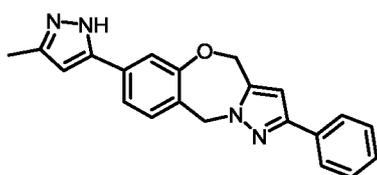
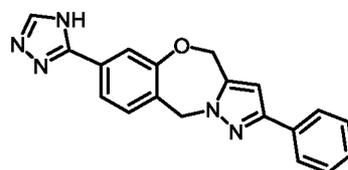
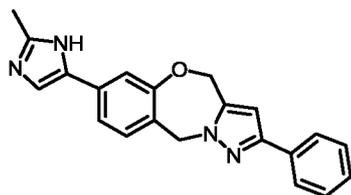
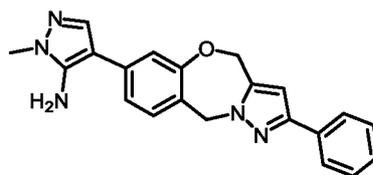
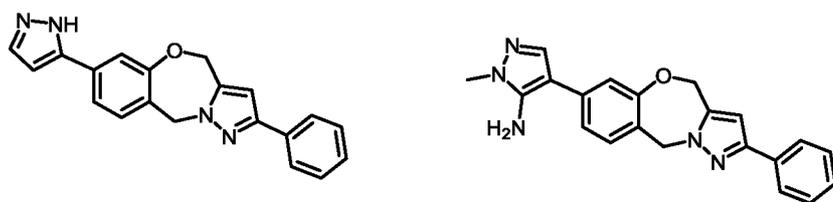


Е32. Соединение или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль по Е1, выбранные из группы, состоящей из

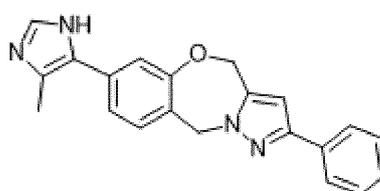
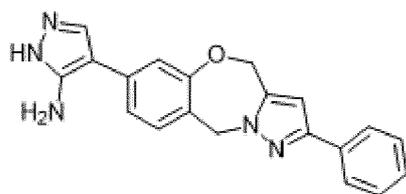


и их пролекарства и фармацевтически приемлемые соли.

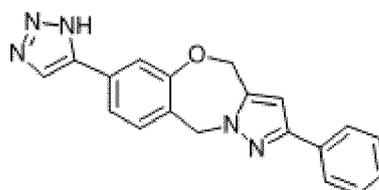
Е33. Соединение или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль по Е1, выбранные из группы, состоящей из



5



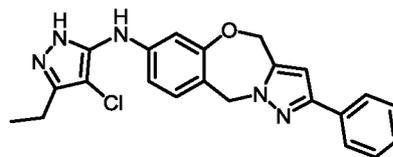
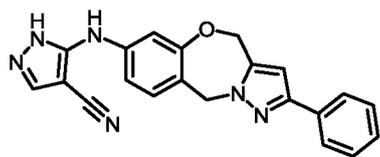
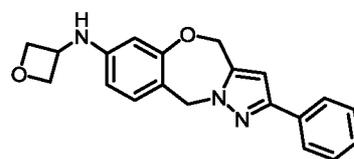
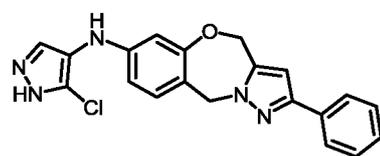
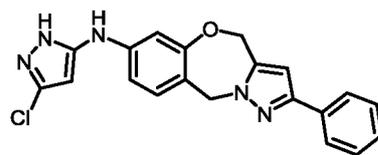
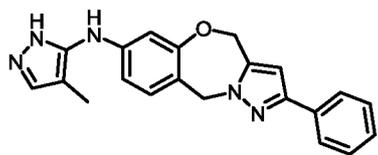
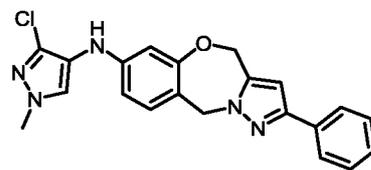
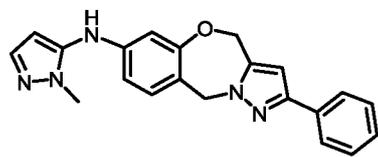
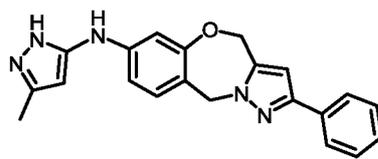
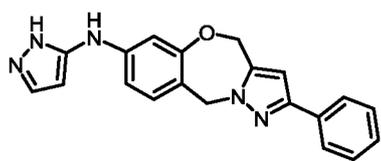
И



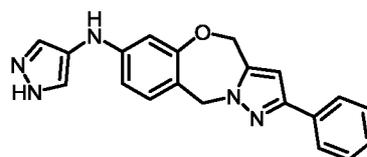
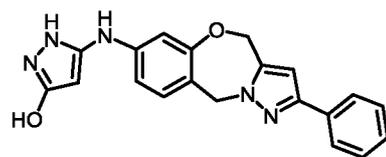
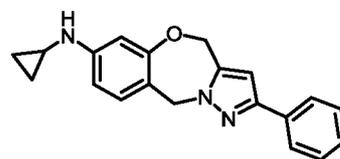
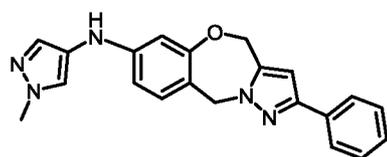
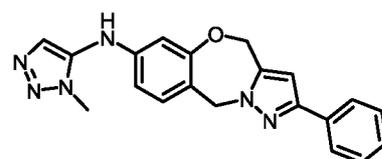
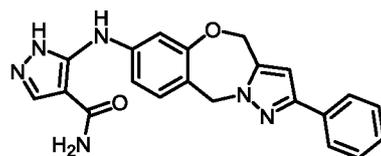
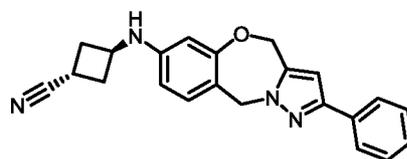
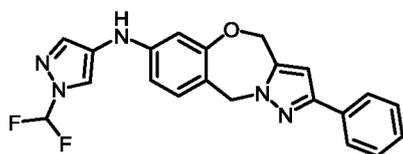
и их пролекарства и фармацевтически приемлемые соли.

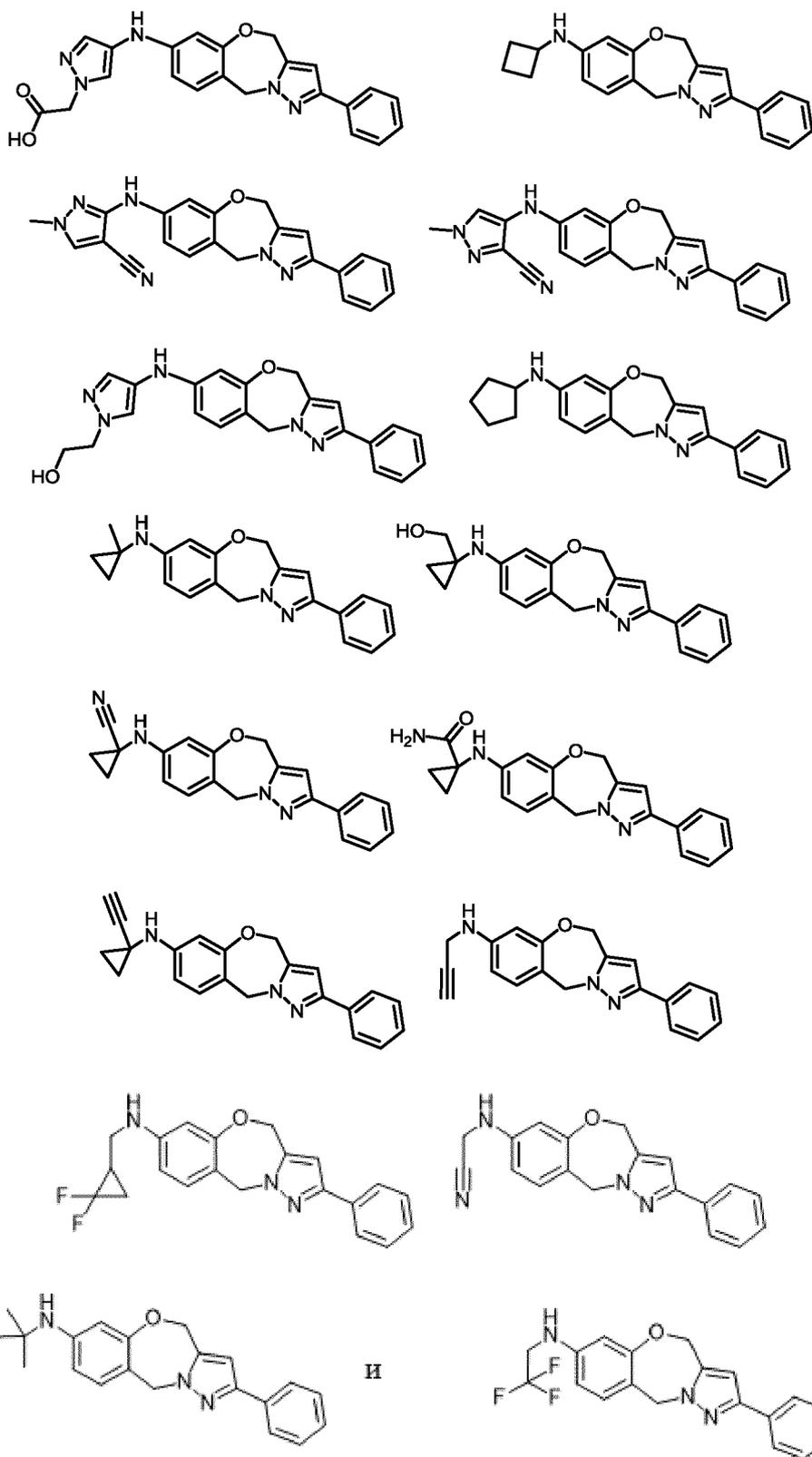
Е34. Соединение или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая

10 соль по Е1, выбранные из группы, состоящей из



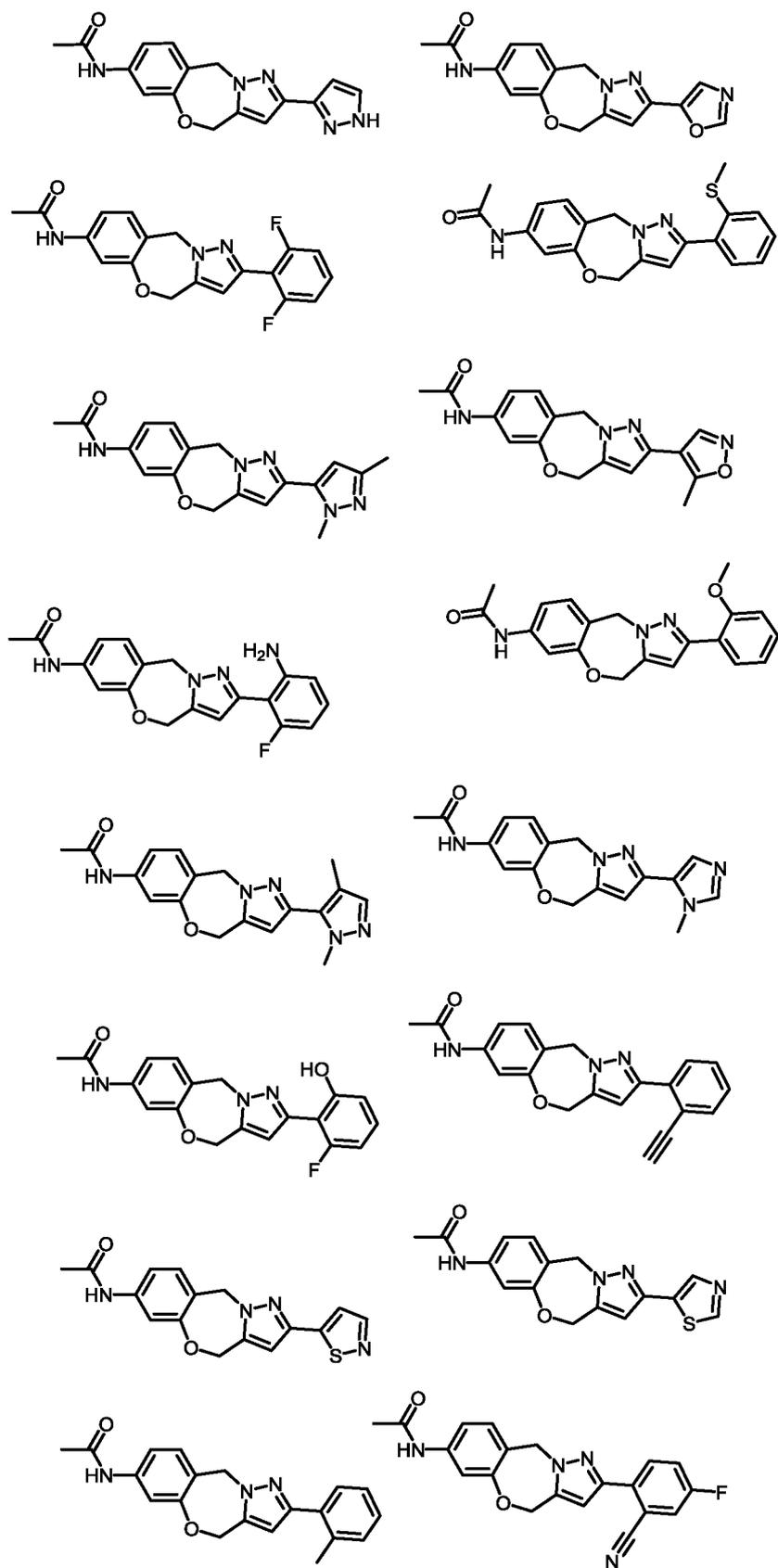
5

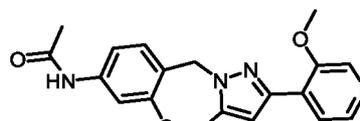
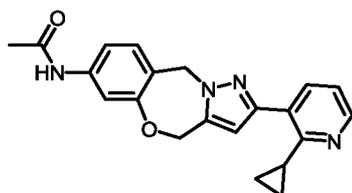
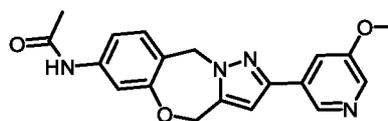
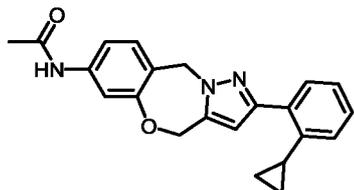
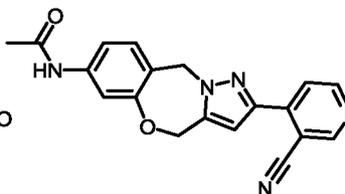
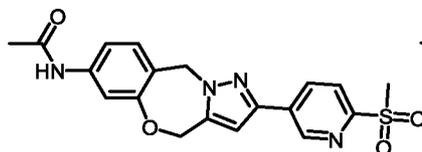
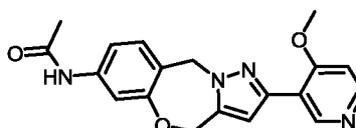
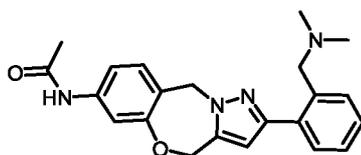
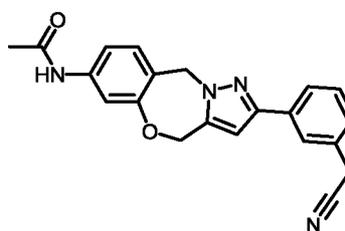
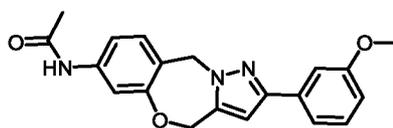
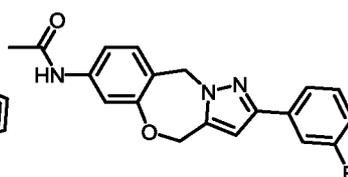
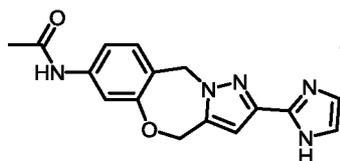
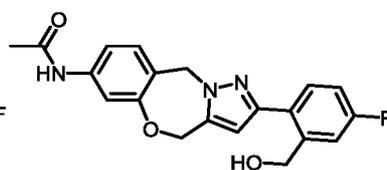
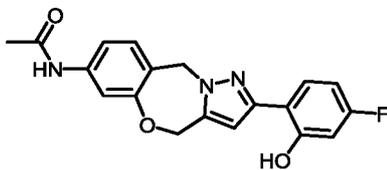
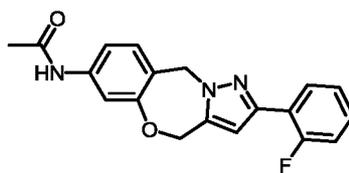
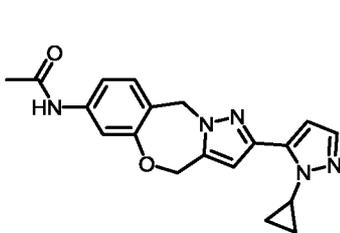


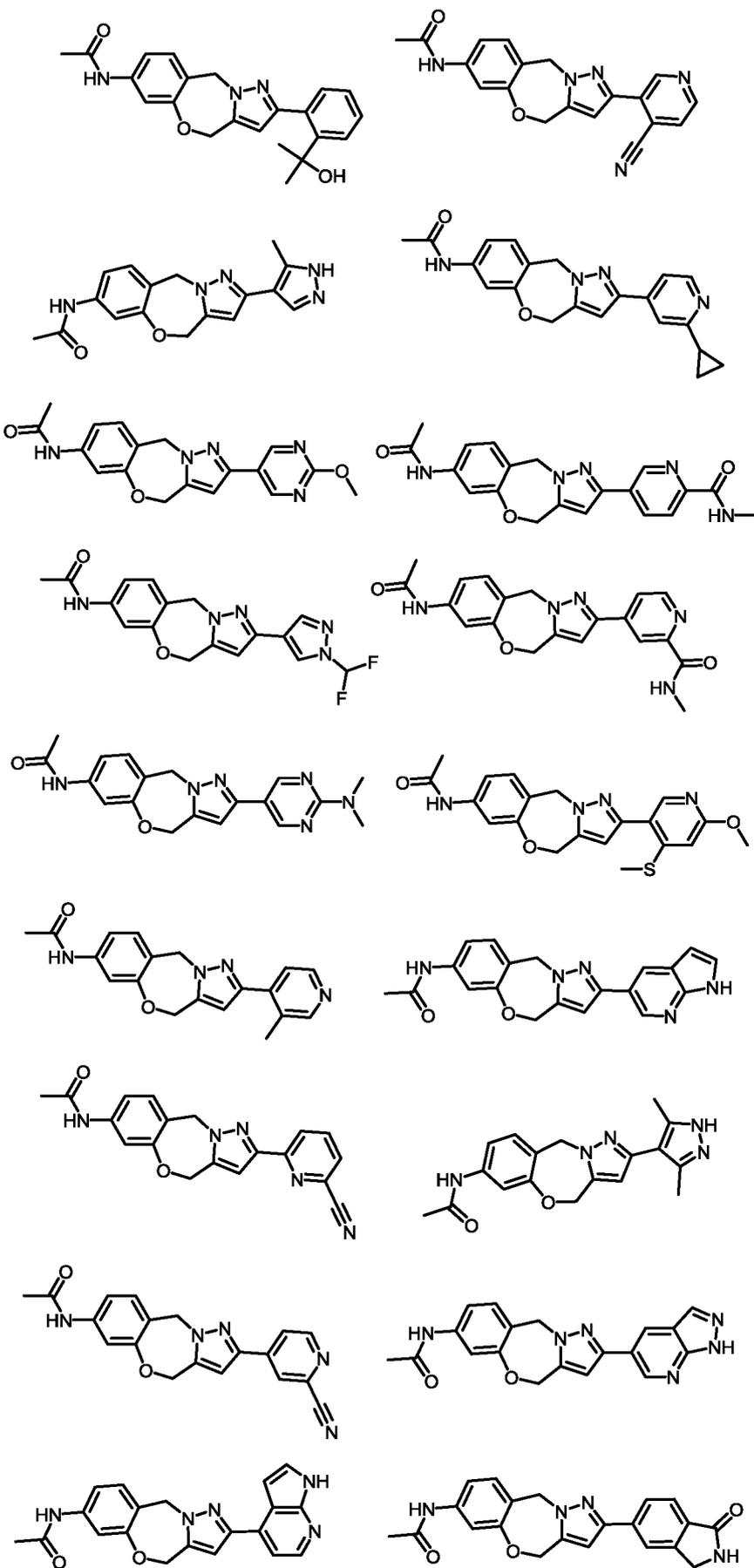


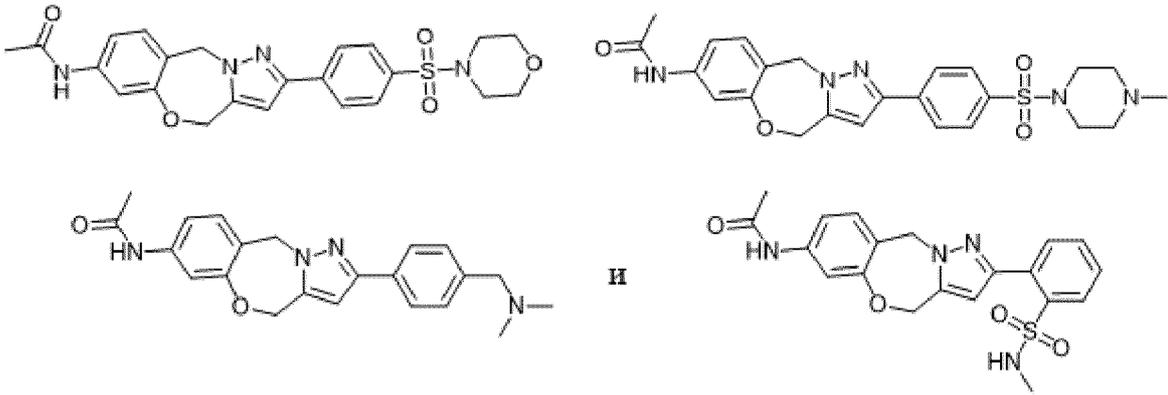
и их пролекарства и фармацевтически приемлемые соли.

10 E35. Соединение или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль по E1, выбранные из группы, состоящей из



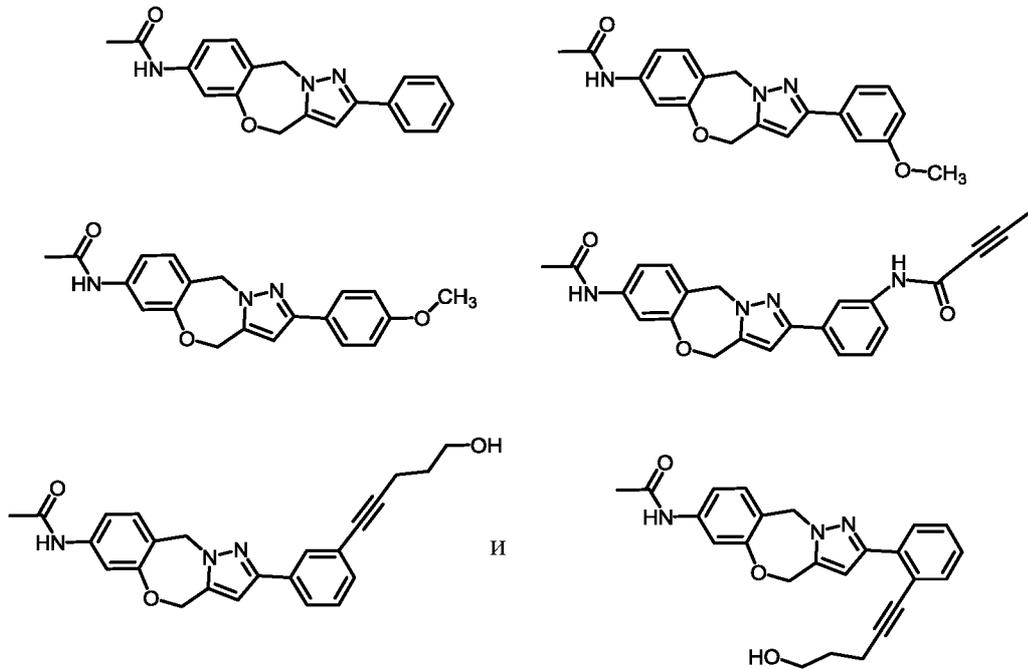






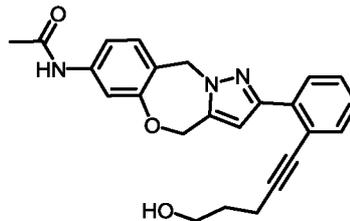
и их пролекарства и фармацевтически приемлемые соли.

- 5 E36. Соединение или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль по E1, выбранные из группы, состоящей из



- 10 и их пролекарства и фармацевтически приемлемые соли.

- E37. Соединение или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль по E1, выбранные из группы, состоящей из

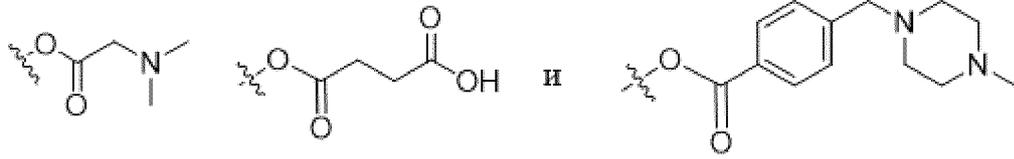


и их пролекарства и фармацевтически приемлемые соли.

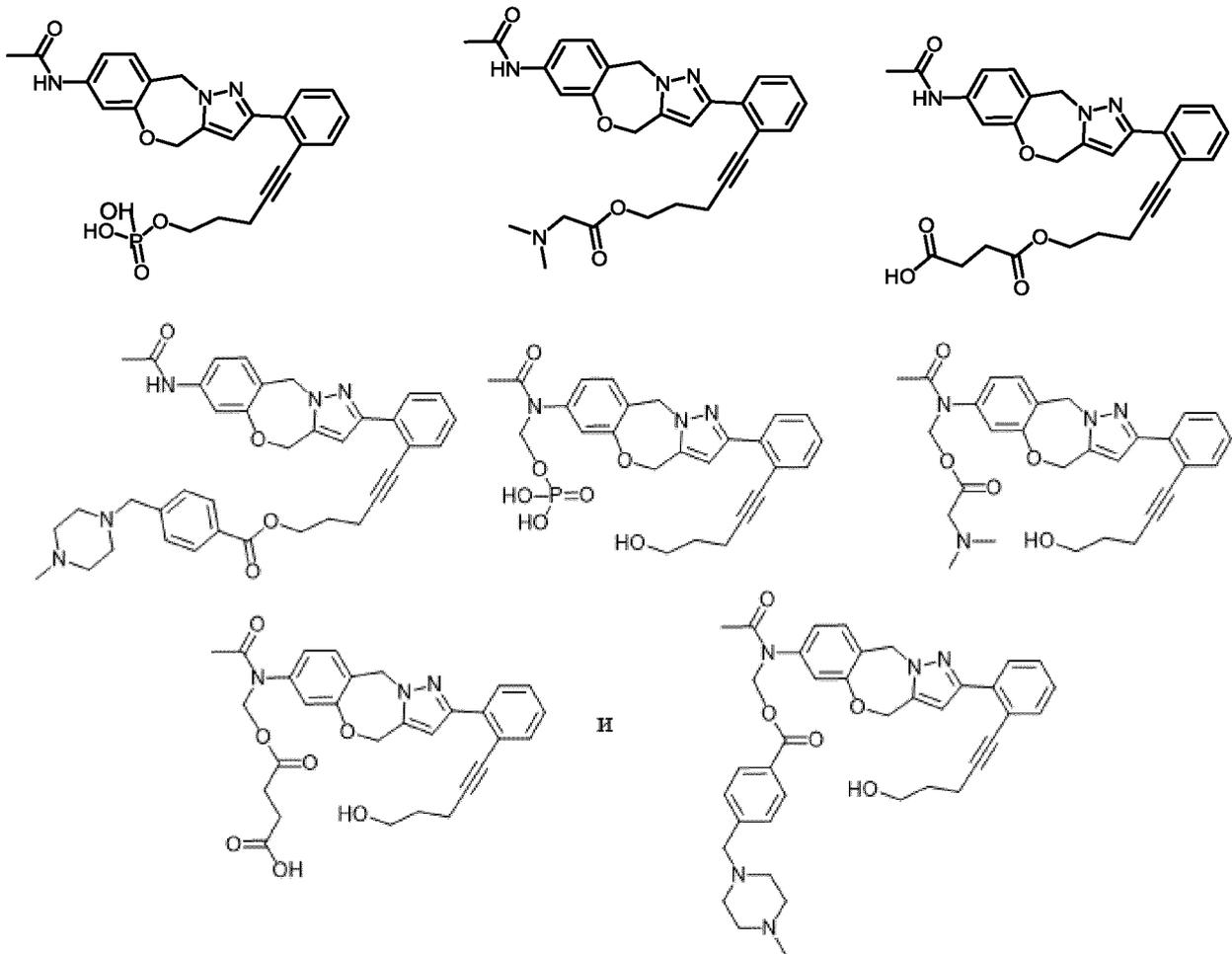
- 15 E38. Пролекарство по E1, которое представляет собой соединение формулы (I), которое содержит гидроксигруппу, которая была преобразована в группу пролекарства,

которая повышает растворимость соединения в воде; или его фармацевтически приемлемая соль.

5 E39. Пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль по E38, где гидроксигруппа была преобразована в группу пролекарства, выбранную из группы, состоящей из фосфата,

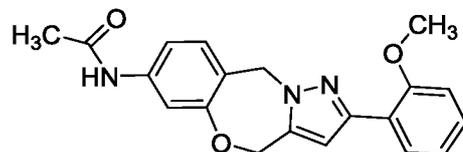


E40. Пролекарство по E1, выбранное из группы, состоящей из



10 и их фармацевтически приемлемые соли.

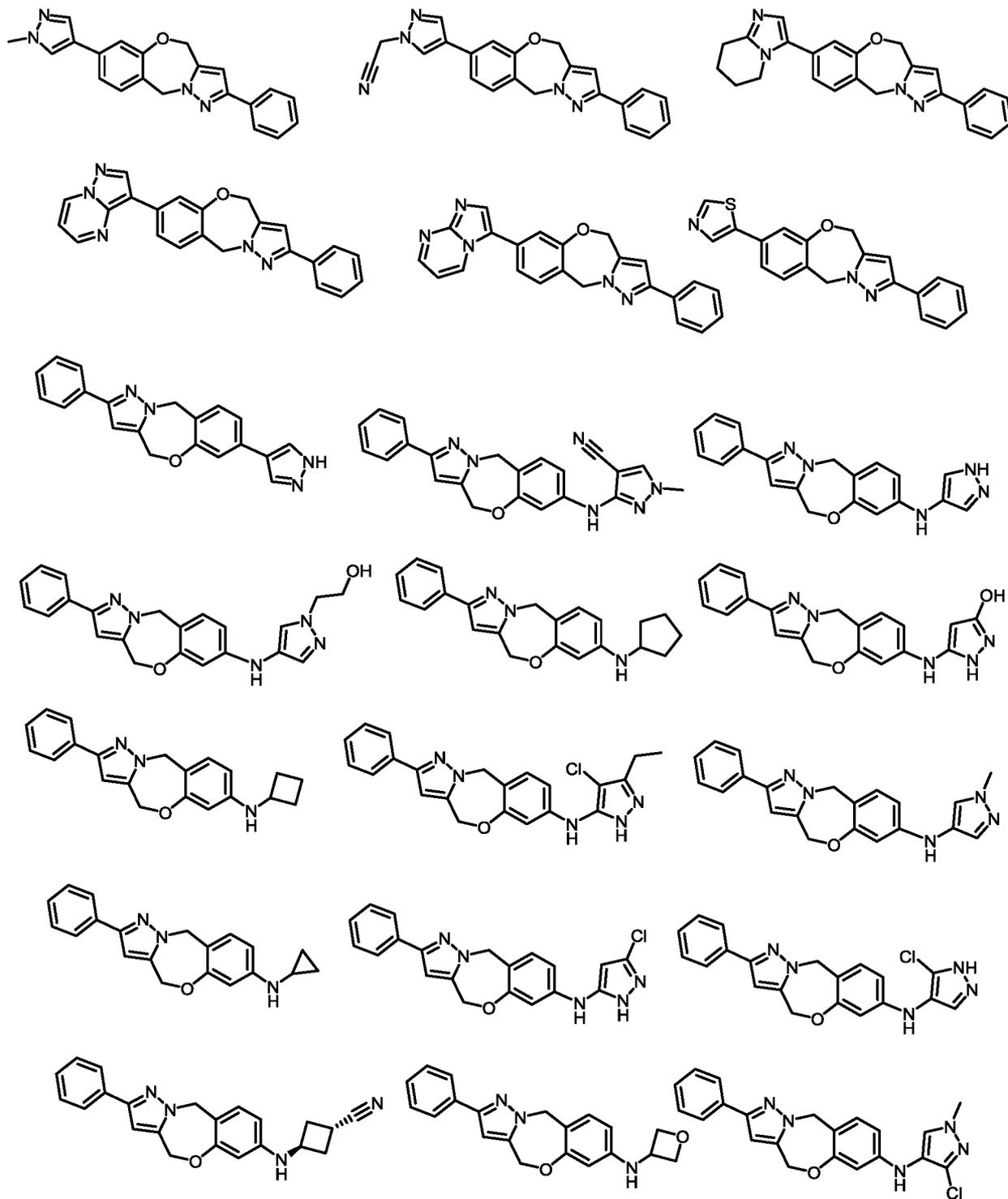
E41. Соединение или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль по E1, E2, E3, E4, E5, E6, E12, E18 или E19, при условии, что соединение не представляет собой

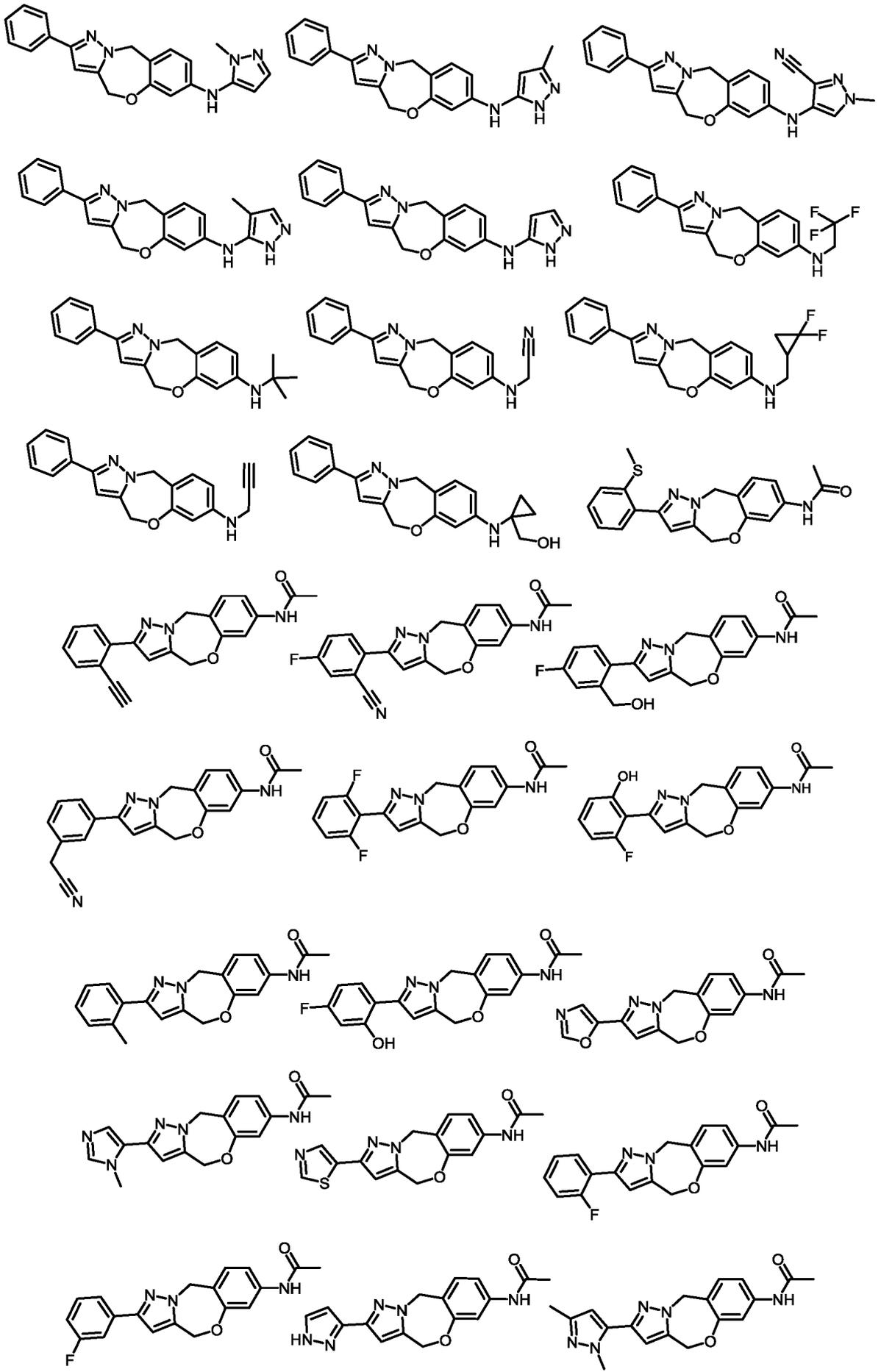


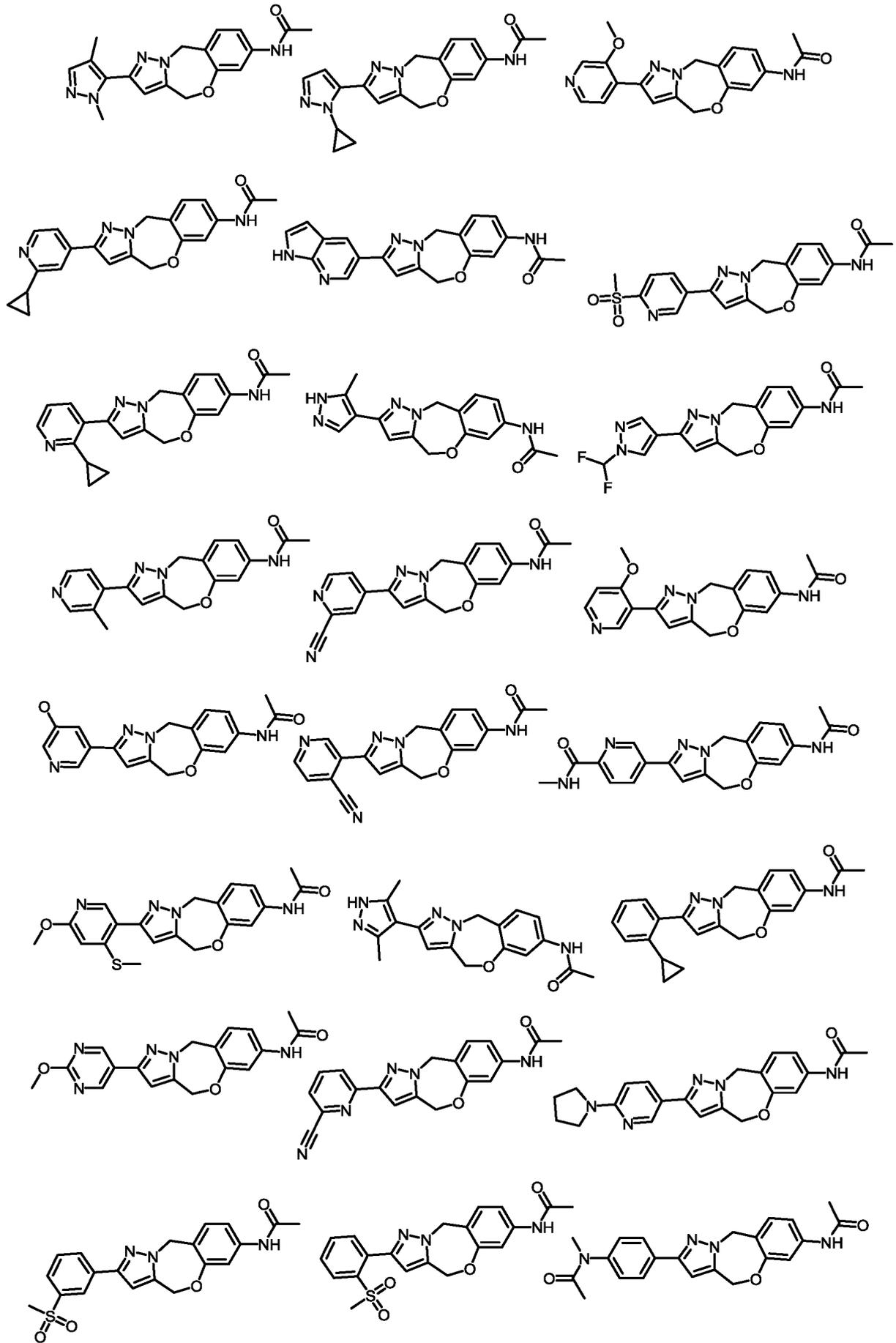
E42. Соединение или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль по E1, E2, E3, E12, E18 или E19, при условии, что R¹ не представляет собой 3-пентиноиламино или amino, если R² представляет собой 2-метоксифенил.

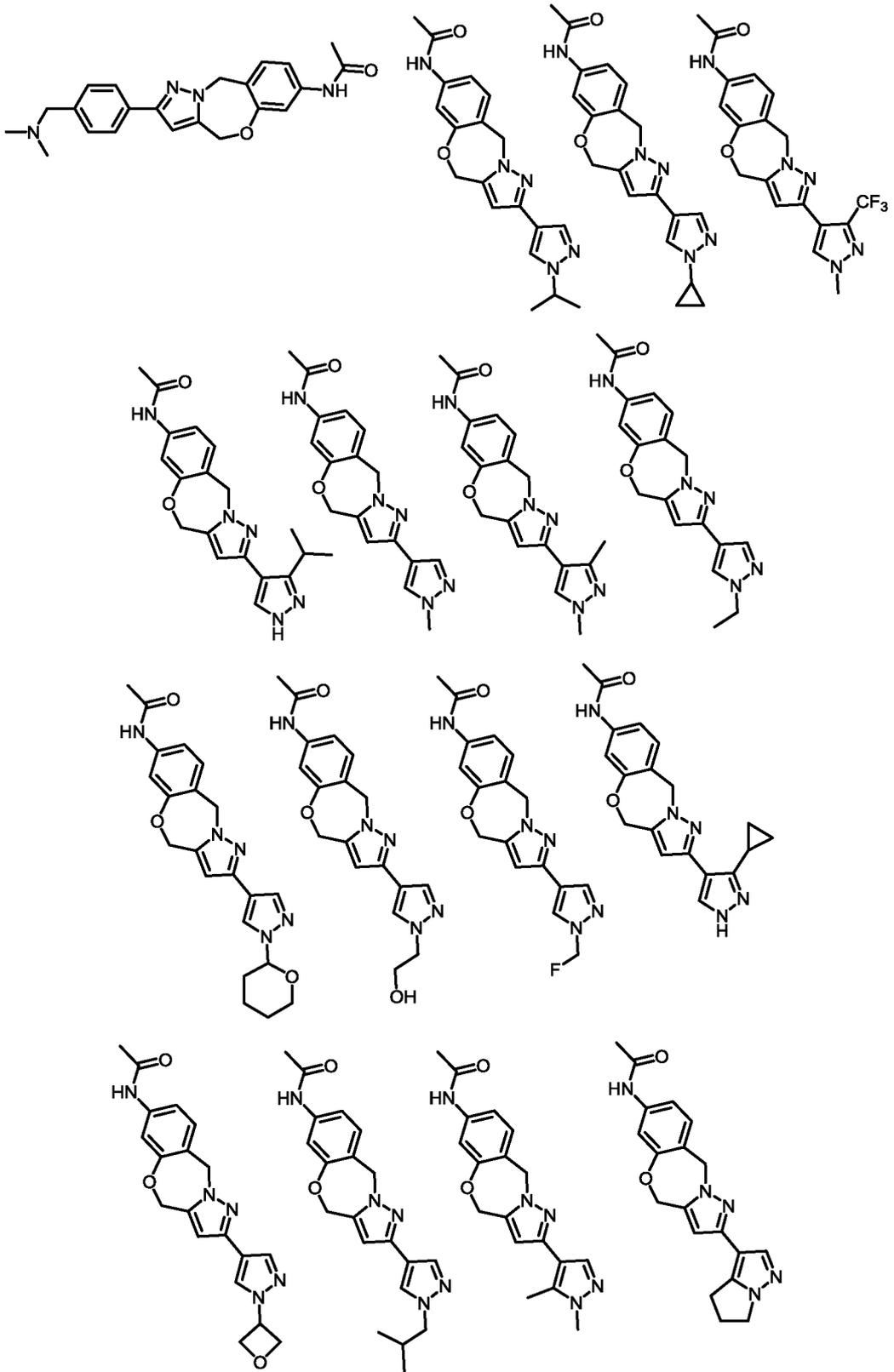
5 E43. Соединение или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль по E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15, E16, E18 или E19, при условии, что R² не представляет собой 2-метоксифенил.

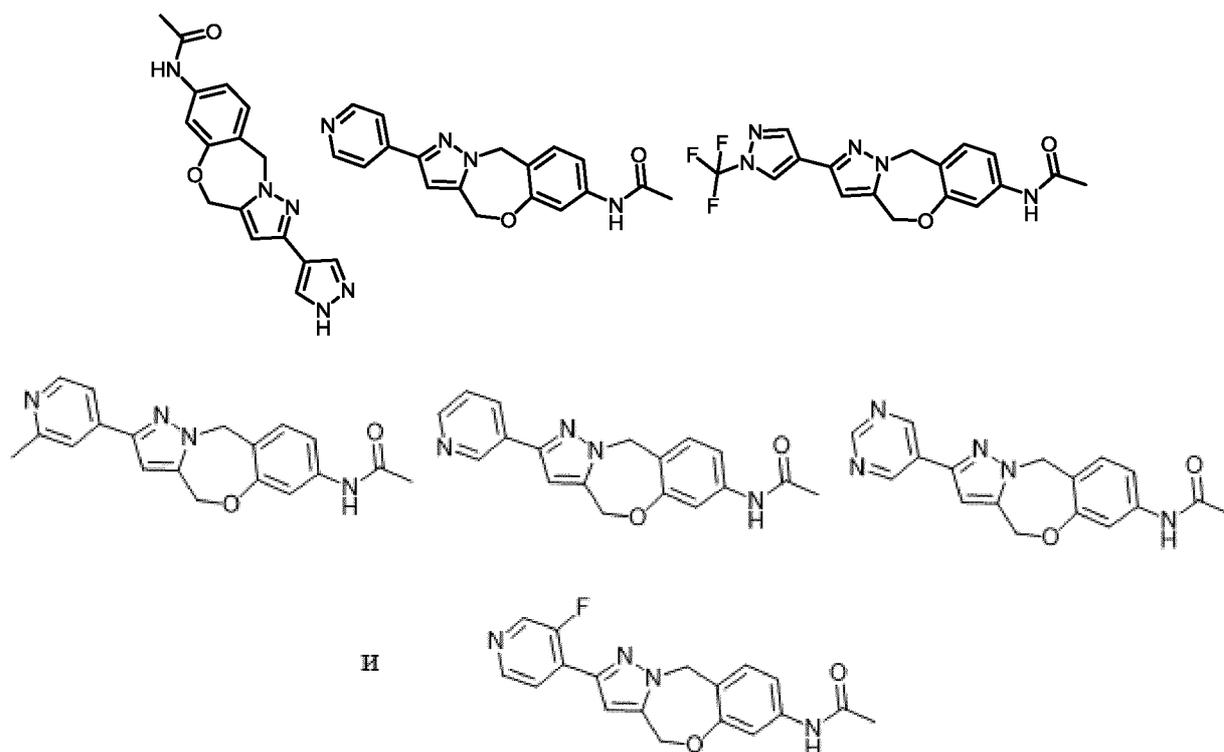
E44. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:











или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль.

Е45. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемую соль по Е1, Е2, Е3, Е4, Е5, Е6, Е7, Е8, Е9, Е10, Е11, Е12, Е13, Е14, Е15, Е16, Е17, Е18, Е19, Е20, Е21, Е22, Е23, Е24, Е25, Е36, Е27, Е28, Е29, Е30, Е31, Е32, Е33, Е34, Е35, Е36, Е37, Е38, Е39, Е40, Е41, Е42, Е43 или Е44 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Е46. Способ лечения или предупреждения заболевания, связанного с активностью гликолитического фермента фосфофруктокиназы-1 печеночного типа у животного, включающий введение животному соединения, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли Е1, Е2, Е3, Е4, Е5, Е6, Е7, Е8, Е9, Е10, Е11, Е12, Е13, Е14, Е15, Е16, Е17, Е18, Е19, Е20, Е21, Е22, Е23, Е24, Е25, Е36, Е27, Е28, Е29, Е30, Е31, Е32, Е33, Е34, Е35, Е36, Е37, Е38, Е39, Е40, Е41, Е42, Е43 или Е44.

Е47. Способ лечения рака у животного (например, млекопитающего, такого как человек), включающий введение животному соединения, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли Е1, Е2, Е3, Е4, Е5, Е6, Е7, Е8, Е9, Е10, Е11, Е12, Е13, Е14, Е15, Е16, Е17, Е18, Е19, Е20, Е21, Е22, Е23, Е24, Е25, Е36, Е27, Е28, Е29, Е30, Е31, Е32, Е33, Е34, Е35, Е36, Е37, Е38, Е39, Е40, Е41, Е42, Е43 или Е44.

Е48. Способ лечения диабета у животного (например, млекопитающего, такого как человек), включающий введение животному соединения, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли Е1, Е2, Е3, Е4, Е5, Е6, Е7, Е8, Е9, Е10, Е11, Е12, Е13, Е14, Е15, Е16, Е17, Е18, Е19, Е20, Е21, Е22, Е23, Е24, Е25, Е36, Е27, Е28, Е29, Е30, Е31, Е32, Е33, Е34, Е35, Е36, Е37, Е38, Е39, Е40, Е41, Е42, Е43 или Е44.

5 E49. Способ лечения связанного с каспазой аутовоспалительного состояния у животного, включающий введение животному соединения, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли по E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15, E16, E17, E18, E19, E20, E21, E22, E23, E24, E25, E36, E27, E28, E29, E30, E31, E32, E33, E34, E35, E36, E37, E38, E39, E40, E41, E42, E43 или E44.

E50. Способ по E49, причем связанное с каспазой *аутовоспалительное состояние* представляет собой сепсис или септический шок.

10 E51. Способ лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из заболевания легких, системного аутоиммунного заболевания, атеросклероза, тромбоза, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, псориаза и фиброза легких у животного, включающий введение животному соединения, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли по E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15, E16, E17, E18, E19, E20, E21, E22, E23, E24, E25, E36, E27, E28, E29, E30, E31, E32, E33, E34, E35, E36, E37, E38, E39, E40, E41, E42, E43 или
15 E44.

E52. Способ по E51, причем заболевание легких представляет собой острый респираторный дистресс-синдром ОРДС, хроническое обструктивное заболевание легких ХОБЛ или бронхоэктаз.

20 E53. Способ по E51, причем заболевание или состояние представляет собой тромбоз.

E54. Способ лечения заболевания или состояния, связанного с активностью гомологичного фермента PFK, включающий введение животному соединения, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли по E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15, E16, E17, E18, E19, E20, E21, E22, E23, E24, E25, E36, E27, E28, E29, E30, E31, E32, E33, E34, E35, E36, E37, E38, E39, E40, E41, E42, E43 или
25 E44.

E55. Способ по E54, причем заболевание или состояние связано с активностью PFKM (мышечного типа).

30 E56. Способ по E54, причем заболевание или состояние связано с активностью PFKP (тромбоцитарного типа).

E57. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15, E16, E17, E18, E19, E20, E21, E22, E23, E24, E25, E36, E27, E28, E29, E30, E31, E32, E33, E34, E35, E36, E37, E38, E39, E40, E41, E42, E43 или E44 для применения в медикаментозной терапии.

35 E58. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15, E16, E17, E18, E19, E20, E21, E22, E23, E24, E25, E36, E27, E28, E29, E30, E31, E32, E33, E34, E35, E36, E37, E38, E39, E40, E41, E42, E43 или E44 для профилактики или терапевтического лечения

заболевания, связанного с активностью гликолитического фермента фосфофруктокиназы-1 печеночного типа у животного.

5 E59. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15, E16, E17, E18, E19, E20, E21, E22, E23, E24, E25, E36, E27, E28, E29, E30, E31, E32, E33, E34, E35, E36, E37, E38, E39, E40, E41, E42, E43 или E44 для профилактического или терапевтического лечения рака.

10 E60. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15, E16, E17, E18, E19, E20, E21, E22, E23, E24, E25, E36, E27, E28, E29, E30, E31, E32, E33, E34, E35, E36, E37, E38, E39, E40, E41, E42, E43 или E44 для профилактического или терапевтического лечения диабета.

15 E61. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15, E16, E17, E18, E19, E20, E21, E22, E23, E24, E25, E36, E27, E28, E29, E30, E31, E32, E33, E34, E35, E36, E37, E38, E39, E40, E41, E42, E43 или E44 для профилактического или терапевтического лечения связанного с каспазой аутовоспалительного состояния.

20 E62. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по E61, причем связанное с каспазой *аутовоспалительное состояние* представляет собой сепсис или септический шок.

25 E63. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15, E16, E17, E18, E19, E20, E21, E22, E23, E24, E25, E36, E27, E28, E29, E30, E31, E32, E33, E34, E35, E36, E37, E38, E39, E40, E41, E42, E43 или E44 для профилактического или терапевтического лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из заболевания легких, системного аутоиммунного заболевания, атеросклероза, тромбоза, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, псориаза и фиброза легких.

30 E64. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по E63, причем заболевание легких представляет собой острый респираторный дистресс-синдром ОРДС, хроническое обструктивное заболевание легких ХОБЛ или бронхоэктаз.

E65. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по E63, причем заболевание легких представляет собой тромбоз.

35 E66. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15, E16, E17, E18, E19, E20, E21, E22, E23, E24, E25, E36, E27, E28, E29, E30, E31, E32, E33, E34, E35, E36, E37, E38, E39, E40, E41, E42, E43 или E44 для профилактического или терапевтического лечения заболевания или состояния, связанного с активностью гомологичного фермента PFK.

Е67. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по Е66, причем заболевание или состояние связано с активностью PFKM (мышечного типа).

5 Е68. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по Е66, причем заболевание или состояние связано с активностью PFKP (тромбоцитарного типа).

Е69. Применение соединения, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли по Е1, Е2, Е3, Е4, Е5, Е6, Е7, Е8, Е9, Е10, Е11, Е12, Е13, Е14, Е15, Е16, Е17, Е18, Е19, Е20, Е21, Е22, Е23, Е24, Е25, Е36, Е27, Е28, Е29, Е30, Е31, Е32, Е33, Е34, Е35, Е36, Е37, Е38, Е39, Е40, Е41, Е42, Е43 или Е44 для получения лекарственного средства
10 для лечения заболевания, связанного с активностью гликолитического фермента фосфофруктокиназы-1 печеночного типа у животного (например, млекопитающего, такого как человек).

Е70. Применение соединения, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли по Е1, Е2, Е3, Е4, Е5, Е6, Е7, Е8, Е9, Е10, Е11, Е12, Е13, Е14, Е15, Е16, Е17, Е18,
15 Е19, Е20, Е21, Е22, Е23, Е24, Е25, Е36, Е27, Е28, Е29, Е30, Е31, Е32, Е33, Е34, Е35, Е36, Е37, Е38, Е39, Е40, Е41, Е42, Е43 или Е44 для получения лекарственного средства для лечения рака у животного (например, млекопитающего, такого как человек).

Е71. Применение соединения, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли по Е1, Е2, Е3, Е4, Е5, Е6, Е7, Е8, Е9, Е10, Е11, Е12, Е13, Е14, Е15, Е16, Е17, Е18,
20 Е19, Е20, Е21, Е22, Е23, Е24, Е25, Е36, Е27, Е28, Е29, Е30, Е31, Е32, Е33, Е34, Е35, Е36, Е37, Е38, Е39, Е40, Е41, Е42, Е43 или Е44 для получения лекарственного средства для лечения диабета у животного (например, млекопитающего, такого как человек).

Е72. Применение соединения, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли по Е1, Е2, Е3, Е4, Е5, Е6, Е7, Е8, Е9, Е10, Е11, Е12, Е13, Е14, Е15, Е16, Е17, Е18,
25 Е19, Е20, Е21, Е22, Е23, Е24, Е25, Е36, Е27, Е28, Е29, Е30, Е31, Е32, Е33, Е34, Е35, Е36, Е37, Е38, Е39, Е40, Е41, Е42, Е43 или Е44 для получения лекарственного средства для лечения связанного с каспазой *аутовоспалительного состояния* у животного (например, млекопитающего, такого как человек).

Е73. Применение Е72, причем связанное с каспазой *аутовоспалительное состояние* представляет собой сепсис или септический шок у животного (например, млекопитающего, такого как человек).
30

Е74. Применение соединения, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли по Е1, Е2, Е3, Е4, Е5, Е6, Е7, Е8, Е9, Е10, Е11, Е12, Е13, Е14, Е15, Е16, Е17, Е18, Е19, Е20, Е21, Е22, Е23, Е24, Е25, Е36, Е27, Е28, Е29, Е30, Е31, Е32, Е33, Е34, Е35,
35 Е36, Е37, Е38, Е39, Е40, Е41, Е42, Е43 или Е44 для получения лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из заболевания легких, системного аутоиммунного заболевания, атеросклероза, тромбоза, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, псориаза и фиброза легких у животного (например, млекопитающего, такого как человек).

E75. Применение по E74, причем заболевание легких представляет собой острый респираторный дистресс-синдром ОРДС, хроническое обструктивное заболевание легких ХОБЛ или бронхоэктаз.

5 E76. Применение по E74, причем заболевание или состояние представляет собой тромбоз.

E77. Применение соединения, пролекарства или фармацевтически приемлемой соли по E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, E10, E11, E12, E13, E14, E15, E16, E17, E18, E19, E20, E21, E22, E23, E24, E25, E36, E27, E28, E29, E30, E31, E32, E33, E34, E35, E36, E37, E38, E39, E40, E41, E42, E43 или E44 для получения лекарственного средства 10 для лечения заболевания или состояния, связанного с активностью гомологичного фермента PFK у животного (например, млекопитающего, такого как человек).

E78. Применение по E77, причем заболевание или состояние связано с активностью PFKM (мышечного типа).

15 E79. Применение по E77, причем заболевание или состояние связано с активностью PFKP (тромбоцитарного типа).

E80. Способ по E47, соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по E59 или применение по E70, причем рак выбран из группы, состоящей из рака головного мозга, молочной железы, легкого, мочевого пузыря, шейки матки, кожи, полости рта, глотки, толстой кишки, печени, слепой кишки, желудка, 20 поджелудочной железы, предстательной железы, пищевода, гемобластозов, рака щитовидной железы, матки, головы и шеи.

E81. Способ или синтетическое промежуточное соединение, раскрытые в данном документе, подходящие для получения соединения формулы (I) или его пролекарства или его фармацевтически приемлемой соли.

25 E82. Изобретение, описанное в данном документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1. LDC7559 и соединение по примеру 6 (NA-11) ингибируют нетоз независимо от GSDMD, но вызывают идентичные фенотипы в нейтрофилах. LDH (A) или IL-1 β (B), высвобожденные из первичных человеческих моноцитов. Столбики 30 показывают среднее значение \pm с.о. моноцитов от 3 доноров. (C) Вестерн-блоты моноцитов через 1 ч после электропорации с ЛПС. FL, полноразмерный GSDMD. NT, N-концевой фрагмент GSDMD. Результаты иллюстративны для 3 независимых экспериментов. (D) Окрашивание рекомбинантного GSDMD кумасси синим. Результаты иллюстративны для 3 независимых экспериментов. (E) Анализ TR-FRET, измеряющий высвобождение меченного европием биотина из липосом, подвергнутых воздействию 35 каспазы-4 и GSDMD. Символами обозначены средние значения \pm с.о. из 3 независимых экспериментов. (F-G) Процент полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), подвергшихся нетозу, индуцированному PMA (F) или указанными стимулами (G). Данные

представляют собой среднее значение \pm с.о. клеток от 3 доноров. (H) Выработка АФК ПМЯЛ. Столбики показывают среднее значение \pm с.о. ПМЯЛ от 3 доноров. Р-значения (двусторонний ANOVA, по сравнению с одной средой) указаны, если $P < 0,05$. (I) Процент ПМЯЛ, подвергшихся PMA-индуцированному нетозу. Ось x показывает, когда NA-11 добавляли относительно добавления PMA ($t = 0$). Столбики показывают среднее значение \pm с.о. ПМЯЛ от 3 доноров. Р-значения (односторонний ANOVA, по сравнению с одной средой) указаны, если $P < 0,05$.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

10 В нейтрофилах NADPH, генерируемый по пути пентозного фосфата, подпитывает NADPH-оксидазу NOX2, которая производит реактивные виды кислорода для уничтожения вторгшихся патогенов. Избыточная активность NOX2 может обострять воспаление, как при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС). Две
15 беспристрастные химические протеомные стратегии были использованы для того, чтобы продемонстрировать, что малые молекулы LDC7559 и примера 6 ингибируют NOX2- зависимый окислительный взрыв в нейтрофилах посредством активации гликолитического фермента фосфофруктокиназа-1 печеночного типа (PFKL) и ослабления потока через пентозный фосфатный путь. Соответственно, нейтрофилы, обработанные примером 6, продемонстрировали в зависимых от NOX2 эффектов,
20 включая нейтрофильную клеточную гибель (нетоз) и повреждение ткани. Структура высокого разрешения PFKL подтвердила связывание примера 6 с сайтом аллостерической активации AMP/ADP и объяснила, почему пример 6 не смог агонизировать фосфофруктокиназу-1 тромбоцитарного типа (PFKP) или мышечного типа (PFKM). Селективная активация различных изоформ фосфофруктокиназы-1 может
25 предложить новую парадигму лечения таких заболеваний, как ОРДС, диабет и рак.

Если не указано иное, используются следующие определения: Галогено- или галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод. Алкил, алкокси, алкенил, алкинил и т.д. означают как прямые, так и разветвленные группы; но ссылка на отдельный радикал, такой как пропил, охватывает только радикал с прямой цепью, и
30 особо упоминается изомер с разветвленной цепью, такой как изопропил.

Термин «алкил», сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, имеющий указанное число атомов углерода (т. е. C₁₋₈ означает от одного до восьми атомов углерода). Примеры включают (C₁-C₈)алкил, (C₂-C₈)алкил, C₁-C₆)алкил, (C₂-
35 C₆)алкил и (C₃-C₆)алкил. Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и высшие гомологи и изомеры.

Термин «алкенил» относится к ненасыщенному алкильному радикалу, имеющему одну или более двойных связей. Примеры таких ненасыщенных алкильных групп

включают винил, 2-пропенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил) и высшие гомологи и изомеры.

5 Термин «алкинил» относится к ненасыщенному алкильному радикалу, имеющему одну или более тройных связей. Примеры таких ненасыщенных алкильных групп включают этинил, 1- и 3-пропинил, 3-бутинил и высшие гомологи и изомеры.

Термин «алкокси» относится к алкильным группам, прикрепленным к остальной части молекулы посредством атома кислорода («окси»).

Термин «алкилтио» относится к алкильным группам, прикрепленным к остальной части молекулы посредством тио-группы.

10 Термин «циклоалкил» относится к насыщенному или частично ненасыщенному (неароматическому) полностью углеродному кольцу, имеющему 3-8 атомов углерода (т.е., C_3-C_8) карбоцикл). Термин также включает несколько конденсированных насыщенных полностью углеродных кольцевых систем (например, кольцевых систем, содержащих 2, 3 или 4 карбоциклических кольца). Соответственно, карбоцикл включает 15 мультициклические карбоциклы, такие как бициклические карбоциклы (например, бициклические карбоциклы, имеющие около 3-15 атомов углерода, около 6-15 атомов углерода или 6-12 атомов углерода, например, бицикло[3.1.0]гексан и бицикло[2.1.1]гексан) и полициклические карбоциклы (например, трициклические и тетрациклические карбоциклы, имеющие не более около 20 атомов углерода). Кольца 20 множественной конденсированной кольцевой системы могут быть соединены друг с другом посредством конденсированных, спиро- и мостиковых связей, если это разрешено требованиями валентности. Например, мультициклические карбоциклы могут быть соединены между собой посредством одного атома углерода с образованием спиро-связи (например, спиропентан, спиро[4,5]декан и т.д.), 25 посредством двух смежных атомов углерода с образованием конденсированного соединения (например, карбоциклы, такие как декагидронафтален, норсабинан, норкаран) или посредством двух несмежных атомов углерода с образованием мостикового соединения (например, норборнан, бицикло[2.2.2]октан и т.д.). Неограничивающие примеры циклоалкилов включают циклопропил, циклобутил, 30 циклопентил, циклогексил, бицикло[2.2.1]гептан, пинан и адамантан.

Используемый в данном документе термин «арил» относится к единственному полностью углеродному ароматическому кольцу или множественной конденсированной полностью углеродной кольцевой системе, в которой по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Например, в некоторых вариантах осуществления арильная группа имеет от 6 до 20 атомов углерода, от 6 до 14 атомов углерода, от 6 до 12 атомов 35 углерода или от 6 до 10 атомов углерода. Арил включает фенильный радикал. Арил также включает множественные конденсированные кольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 кольца), содержащие от около 9 до около 20 атомов углерода, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим

и в которых другие кольца могут быть ароматическими или неароматическими (т. е. циклоалкилами). Кольца множественной конденсированной кольцевой системы могут быть соединены друг с другом посредством конденсированных, спиро- и мостиковых связей, если это разрешено требованиями валентности. Следует понимать, что точка

5 присоединения множественной конденсированной кольцевой системы, как определено выше, может находиться в любом положении кольцевой системы, включая ароматическую или карбоциклическую часть кольца. Неограничивающие примеры арильных групп включают без ограничения фенил, инденил, инданил, нафтил, 1, 2, 3, 4-

10 тетрагидронафтил, антраценил и т.п.

10 Термин «гетероцикл» относится к одиночному насыщенному или частично ненасыщенному кольцу, которое содержит по меньшей мере один атом, отличный от углерода, в кольце, где атом выбран из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; термин также включает множественные конденсированные кольцевые системы, которые

15 содержат по меньшей мере одно такое насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, при этом такие множественные конденсированные кольцевые системы дополнительно описаны ниже. Таким образом, термин включает одиночные насыщенные или частично ненасыщенные кольца (например, 3, 4, 5, 6 или 7-членные кольца) из около 1-6 атомов углерода и около 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы в кольце. Атомы серы и азота могут также

20 присутствовать в их окисленных формах. Примеры гетероциклов включают без ограничения азетидинил, тетрагидрофуранил и пиперидинил. Термин «гетероцикл» также включает множественные конденсированные кольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 кольца), при этом одно гетероциклическое

25 кольцо (как указано выше) может быть конденсировано одной или более группами, выбранными из циклоалкила, арила и гетероцикла с образованием множественной конденсированной кольцевой системы. Кольца множественной конденсированной кольцевой системы могут быть соединены друг с другом посредством конденсированных, спиро- и мостиковых связей, если это разрешено требованиями валентности. Следует понимать, что отдельные кольца множественной

30 конденсированной кольцевой системы могут быть соединены в любом порядке относительно друг друга. Также следует понимать, что точка присоединения множественной конденсированной кольцевой системы (как определено выше для гетероцикла) может находиться в любом положении множественной конденсированной кольцевой системы, включая гетероциклическую, арильную и карбоциклическую части

35 кольца. В одном варианте осуществления термин «гетероцикл» включает 3-15-членный гетероцикл. В одном варианте осуществления термин «гетероцикл» включает 3-10-членный гетероцикл. В одном варианте осуществления термин «гетероцикл» включает 3-8-членный гетероцикл. В одном варианте осуществления термин «гетероцикл» включает 3-7-членный гетероцикл. В одном варианте осуществления термин

«гетероцикл» включает 3-6-членный гетероцикл. В одном варианте осуществления термин «гетероцикл» включает 4-6-членный гетероцикл. В одном варианте осуществления термин «гетероцикл» включает 3-10-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатомов. В одном варианте осуществления термин «гетероцикл» включает 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатомов. В одном варианте осуществления термин «гетероцикл» включает 3-6-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома. В одном варианте осуществления термин «гетероцикл» включает 4-6-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома. Иллюстративные гетероциклы включают без ограничения азиридинил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, гомопиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, тетрагидрофуранил, дигидрооксазол, тетрагидропиранил, тетрагидротипиранил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолил, бензоксазинил, дигидрооксазол, хроманил, 1,2-дигидропиридинил, 2,3-дигидробензофуранил, 1,3-бензодиоксилил, 1,4-бензодиоксанил, спиро[циклопропан-1,1'-изоиндолинил]-3'-он, изоиндолинил-1-он, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, имидазолидин-2-он имидазолидин, пиразолидин, бутиролактамы, валеролактамы, имидазолидинон, гидантоин, диоксолан, фталимид и 1,4-диоксан.

Используемый в данном документе термин «гетероарил» относится к одиночному ароматическому кольцу, которое имеет в кольце по меньшей мере один атом, отличный от атома углерода, причем атом выбран из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; «гетероарил» также включает множественные конденсированные кольцевые системы, которые имеют по меньшей мере одно такое ароматическое кольцо, причем множественные конденсированные кольцевые системы дополнительно описаны ниже. Таким образом, «гетероарил» включает одиночные ароматические кольца, содержащие около 1-6 атомов углерода и около 1-4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы. Атомы серы и азота также могут присутствовать в окисленной форме при условии, что кольцо является ароматическим. Примеры гетероарильных кольцевых систем включают без ограничения пиридил, пиримидинил, оксазол или фурил. «Гетероарил» также включает множественные конденсированные кольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 кольца), причем гетероарильная группа, как указано выше, конденсирована с одним или более кольцами, выбранными из циклоалкила, арила, гетероцикла и гетероарила. Следует понимать, что точка присоединения гетероарила или гетероарильной множественной конденсированной кольцевой системы может находиться на любом подходящем атоме гетероарила или гетероарильной множественной конденсированной кольцевой системы, включая атом углерода и гетероатом (например, азот). Иллюстративные гетероарилы включают без ограничения пиридил, пирролил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразолил, тиенил, индолил, имидазолил, триазолил, тетразолил,

оксазолил, изоксазолил, тиазолил, фурил, оксадиазолил, тиадиазолил, хинолил, изохинолил, бензотиазолил, бензоксазолил, индазолил, хиноксалил и хиназолил.

5 Термин «алкоксикарбонил» в контексте данного документа означает группу (алкил)-O-C(=O)-, причем термин алкил имеет значение, определенное в данном документе.

Термин «алканоилокси» в контексте данного документа относится к группе (алкил)-C(=O)-O-, причем термин алкил имеет значение, определенное в данном документе.

10 Используемый в данном документе термин «гетероатом» включает кислород (O), азот (N), серу (S) и кремний (Si).

Используемый в данном документе термин «защитная группа» относится к заместителю, который в целом используется для блокирования или защиты конкретной функциональной группы на соединении. Например, «амино-защитная группа» представляет собой заместитель, прикрепленный к аминогруппе, который блокирует или защищает аминofункциональную группу в соединении. Подходящие амино-защитные группы включают ацетил, трифторацетил, т-бутоксикарбонил (БОК), бензилоксикарбонил (CBZ) и 9-фторенилметиленоксикарбонил (Fmoc). Подобным образом «гидрокси-защитная группа» относится к заместителю гидроксильной группы, который блокирует или защищает гидроксильную функциональную группу. Подходящие защитные группы включают ацетил и силил. «Карбокси-защитная группа» относится к заместителю карбоксигруппы, который блокирует или защищает карбоксильную функциональную группу. Общие карбокси-защитные группы включают фенилсульфонилэтил, цианоэтил, 2-(триметилсилил)этил, 2-(триметилсилил)этоксиметил, 2-(п-толуолсульфонил)этил, 2-(п-нитрофенилсульфенил)этил, 2-(дифенилфосфино)этил, нитроэтил и т. п. Общее описание защитных групп и их применение см. в P.G.M. Wuts and T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4th edition, Wiley-Interscience, New York, 2006.

25

Используемая в данном документе волнистая линия «~»», которая пересекает связь в химической структуре, указывает на точку присоединения связи, с которой пересекается волнистая связь в химической структуре, к остатку молекулы.

30

Термины «лечить», «лечение» или «лечащий» в той мере, в какой они связаны с заболеванием или состоянием, включают ингибирование заболевания или состояния, устранение заболевания или состояния и/или облегчение одного или более симптомов заболевания или состояния. Термины «лечить», «лечение» или «лечащий» относятся к терапевтическому лечению и/или профилактическому лечению или профилактическим мерам, целью которых является предотвращение или замедление (уменьшение) нежелательного физиологического изменения или расстройство, такого как, например, развитие или распространение рака. Например, полезные или необходимые клинические результаты включают без ограничения смягчение симптомов, уменьшение

35

степени заболевания или расстройства, стабилизацию (т.е. отсутствие ухудшения) состояния заболевания или расстройства, задержку или замедление прогрессирования заболевания, уменьшение интенсивности или временное облегчение болезненного состояния или расстройства и ремиссию (частичную или полную), выявляемую или
5 необнаруживаемую. «Лечить», «лечение» или «лечащий» также может означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью в случае отсутствия лечения. К числу тех, кто нуждается в лечении, относятся те, у кого уже есть заболевание или расстройство, а также те, кто склонен иметь заболевание или расстройство, или те, у кого необходимо предотвратить заболевание или расстройство.
10 В одном варианте осуществления «лечить», «лечение» или «лечащий» не включают предупреждение или профилактику.

Фраза «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» обозначает количество соединения, которое (i) излечивает или предупреждает конкретное заболевание, состояние или расстройство, (ii) ослабляет,
15 облегчает или устраняет один или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, или (iii) предупреждает или замедляет появление одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанных в данном документе.

Термин «млекопитающее» в контексте данного документа относится к людям,
20 высшим отличным от людей приматам, грызунам, домашним животным, коровам, лошадям, свиньям, овцам, собакам и кошкам. В одном варианте осуществления млекопитающее представляет собой человека. В контексте данного документа термин «пациент» относится к животному, в том числе млекопитающему. В одном варианте осуществления пациент представляет собой пациента-млекопитающего. В одном
25 варианте осуществления пациент представляет собой пациента-человека.

Соединения, раскрытые в данном документе, также могут существовать в виде таутомерных изомеров в некоторых случаях. Несмотря на то, что может быть изображена только одна структура локализованного резонанса, в рамках объема изобретения рассматриваются все такие формы.

30 Специалисты в данной области понимают, что настоящее изобретение также включает любое заявленное соединение, которое может быть обогащено на любой или все атомы выше встречающихся в природе изотопных соотношений одним или более изотопами, такими как без ограничения дейтерий (^2H или D). В качестве неограничивающего примера группа $-\text{CH}_3$ может быть замещена $-\text{CD}_3$.

35 Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут включать одно или более вспомогательных веществ. При использовании в фармацевтических композициях по настоящему изобретению термин «вспомогательные вещества» в целом относится к дополнительному ингредиенту, который объединяют с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью с получением

соответствующей композиции. Например, при использовании в сочетании с фармацевтическими композициями по настоящему изобретению термин «вспомогательные вещества» включает без ограничения носители, связующие вещества, разрыхлители, смазывающие средства, подсластители, ароматические добавки, покрытия, консерванты и красители.

Сtereoхимические определения и обозначения, используемые в данном документе, в целом соответствуют S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать асимметричные или хиральные центры и, следовательно, существовать в разных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений по настоящему изобретению, включая, помимо прочего, диастереомеры, энантиомеры и атропоизомеры, а также их смеси, такие как рацемические смеси, образуют часть настоящего изобретения. Многие органические соединения существуют в оптически активных формах, т.е. они характеризуются способностью вращать плоскость плоскополяризованного света. При описании оптически активного соединения приставки D и L или R и S используют для обозначения абсолютной конфигурации молекулы относительно ее хирального(-ых) центра(-ов). Приставки d и l или (+) и (-) применяют для обозначения направления вращения плоскополяризованного света соединением, при этом (-) или l означает, что соединение является левовращающим. Соединение с приставкой (+) или d является правовращающим. В случае заданной химической структуры эти стереоизомеры являются идентичными за исключением того, что они являются зеркальными отражениями друг друга. Также конкретный стереоизомер может называться энантиомером, а смесь таких изомеров часто называется энантиомерной смесью. Смесь энантиомеров в соотношении 50:50 называется рацемической смесью или рацематом, что может встречаться в химической реакции или способе, когда отсутствует стереоселективность или стереоспецифичность. Термины «рацемическая смесь» и «рацемат» относятся к эквимольной смеси двух типов энантиомеров, не обладающей оптической активностью.

Специалисты в данной области оценят, что соединения по настоящему изобретению, имеющие хиральный центр, могут существовать и быть выделены в оптически активных и рацемических формах. Некоторые соединения могут демонстрировать полиморфизм. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает любые рацемические, оптически активные, полиморфные или стереоизомерные формы или их смеси соединения по настоящему изобретению, которые обладают полезными свойствами, описанными в данном документе, при этом в данной области хорошо известны способы получения оптически активных форм (например, посредством разрешения рацемической формы с использованием способов

перекристаллизации, синтеза из оптически активных исходных материалов, хирального синтеза или хроматографического разделения с использованием хиральной стационарной фазы.

Если связь в формуле соединения в настоящем документе изображена
5 нестереохимическим способом (например, плоским), атом, к которому присоединена связь, включает все стереохимически возможные варианты. Если связь в формуле соединения в настоящем документе изображена определенным стереохимическим способом (например, жирной линией, жирным клином, пунктирной линией или пунктирным клином), следует понимать, что атом, к которому присоединена
10 стереохимическая связь, обогащен изображенным абсолютным стереоизомером, если не указано иное. В одном варианте осуществления соединение может состоять по меньшей мере на 51% из изображенного абсолютного стереоизомера. В другом варианте осуществления соединение может состоять по меньшей мере на 60% из изображенного абсолютного стереоизомера. В другом варианте осуществления
15 соединение может состоять по меньшей мере на 80% из изображенного абсолютного стереоизомера. В другом варианте осуществления соединение может состоять по меньшей мере на 90% из изображенного абсолютного стереоизомера. В другом варианте осуществления соединение может состоять по меньшей мере на 95% из изображенного абсолютного стереоизомера. В другом варианте осуществления
20 соединение может состоять по меньшей мере на 99% из изображенного абсолютного стереоизомера.

Пролекарства

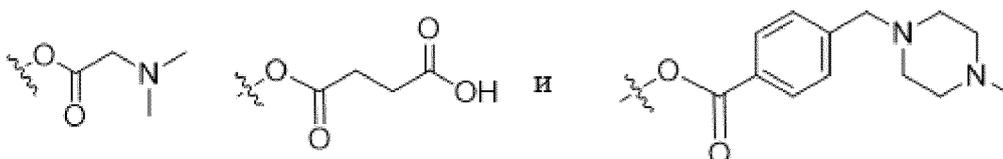
Помимо солевых форм в настоящем изобретении представлены соединения, находящиеся в форме пролекарств. Используемый в данном документе термин
25 «пролекарство» относится к тем соединениям, которые легко подвергаются химическим изменениям в физиологических условиях с получением соединений формулы (I). Кроме того, пролекарства могут быть превращены в соединения по настоящему изобретению химическими или биохимическими способами в среде *ex vivo*. Например, пролекарства могут медленно превращаться в соединения формулы (I) при помещении в резервуар
30 трансдермального пластыря с подходящим ферментом или химическим реагентом.

Пролекарства по настоящему изобретению включают соединения, в которых свободная карбоксильная группа соединения по настоящему изобретению может быть дериватизирована в виде амида или алкилового эфира. В качестве другого примера соединения по изобретению, содержащие свободные гидроксигруппы, можно
35 дериватизировать в виде пролекарств посредством превращения гидроксигруппы в такую группу, как без ограничения сложноэфирная фосфатная, гемисукцинатная, диметиламиноацетатная или фосфорилоксиметилкарбонильная группа, как описано в Fleisher, D. et al., (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs *Advanced Drug Delivery Reviews*, 19:115. Также

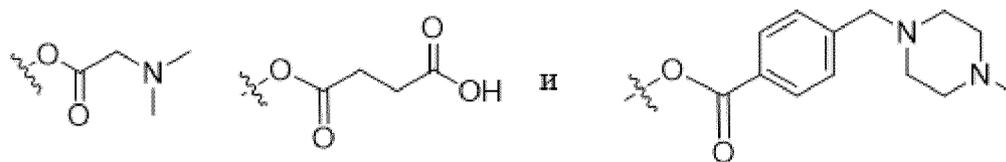
включены карбаматные пролекарственные препараты гидрокси- и аминогрупп, как и карбонатные пролекарственные препараты, сложные сульфонатные эфиры и сложные сульфатные эфиры гидроксигрупп. Также охвачена дериватизация гидроксигрупп, таких как (ацилокси)метилвые и (ацилокси)этиловые эфиры, причем ацильная группа может представлять собой сложный алкиловый эфир, необязательно замещенный группами, включая без ограничения функциональные фрагменты эфиров, аминов и карбоновых кислот, или при этом ацильная группа представляет собой сложный аминокислотный эфир, как описано выше. Пролекарства данного типа описаны в J. Med. Chem., (1996), 39:10. Более конкретные примеры включают замещение атома водорода в спиртовой группе такой группой, как (C₁₋₆)алканоилоксиметил, 1-((C₁₋₆)алканоилокси)этил, 1-метил-1-((C₁₋₆)алканоилокси)этил, (C₁₋₆)алкоксикарбонилоксиметил, N-(C₁₋₆)алкоксикарбониламинометил, сукциноил, (C₁₋₆)алканоил, альфа-амино(C₁₋₄)алканоил, ариацил и альфа-аминоацил или альфа-аминоацил-альфа-аминоацил, где каждая альфа-аминоацильная группа независимо выбрана из L-аминокислот природного происхождения, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁₋₆)алкила)₂ или гликозила (радикала, получаемого в результате удаления гидроксильной группы гемиацетальной формы углевода).

Дополнительные примеры производных пролекарств см., например, а) Design of Prodrugs, под редакцией H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) и Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, под редакцией K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); б) A Textbook of Drug Design and Development, под редакцией Krogsgaard-Larsen и H. Bundgaard, раздел 5 "Design and Application of Prodrugs", под редакцией H. Bundgaard стр. 113-191 (1991); в) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992); г) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); и д) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984).

В одном варианте осуществления пролекарство соединения формулы (I), которое содержит гидрокси-группу (например, соединения формулы (I), где R^г содержит гидрокси-группу) может быть получено посредством преобразования гидрокси-группы в группу пролекарства, которая повышает растворимость соединения в воде. Например, гидрокси-группа может быть преобразована в фосфат (-OP(=O)(OH)₂) или его фармацевтически приемлемую соль, или гидрокси-группа может быть преобразована в группу, выбранную из группы, состоящей из

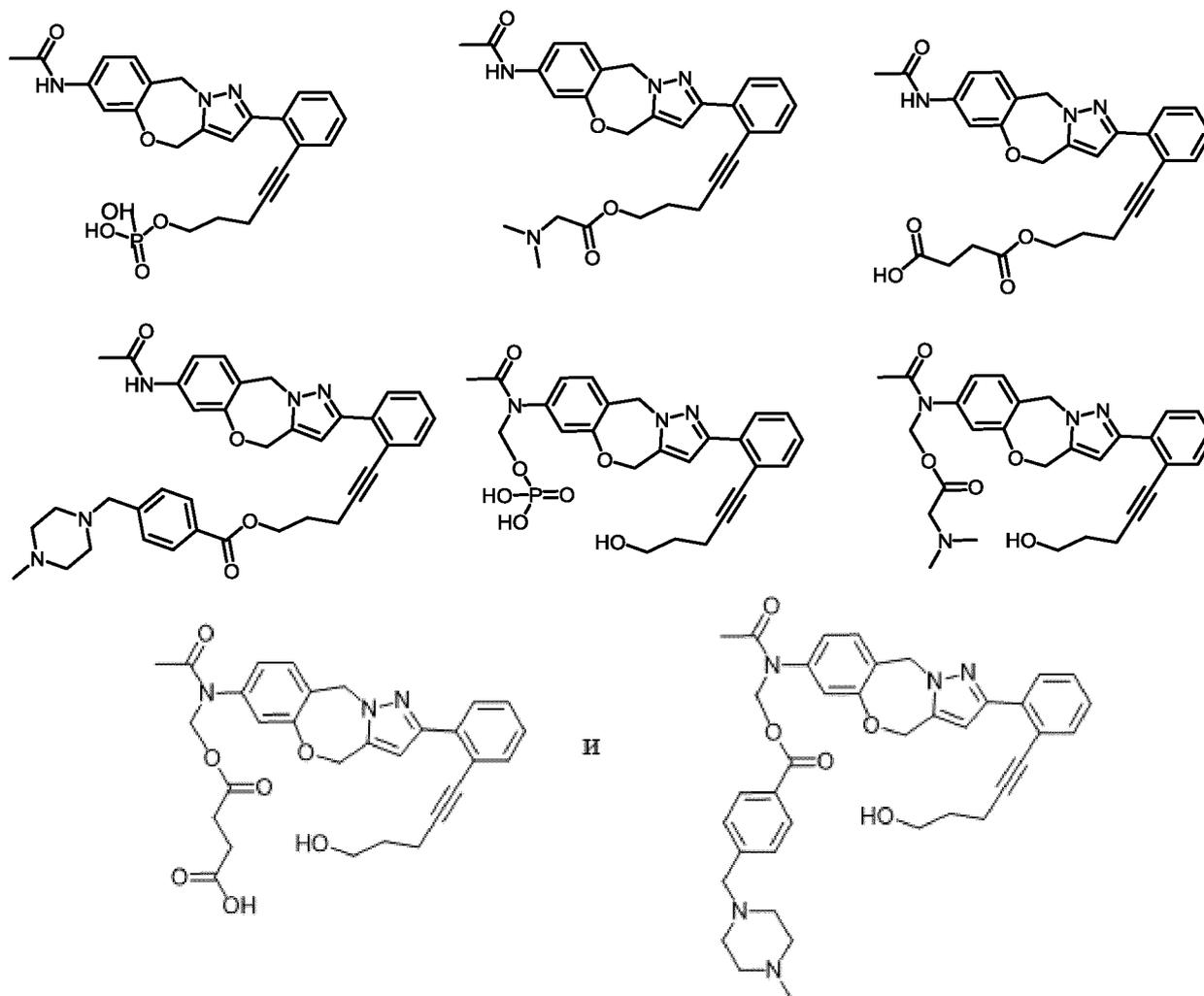


В другом варианте осуществления пролекарство соединения формулы (I) может быть получено посредством преобразования R^б в (C₁)алкильную группу, которая замещена группой, выбранной из группы, состоящей из фосфата (-OP(=O)(OH)₂),



и его фармацевтически приемлемые соли. Такое пролекарство может подвергаться химическим изменениям в физиологических условиях для обеспечения соответствующего соединения формулы (I), где R^b представляет собой H.

5 Неограничивающие примеры пролекарства соединения формулы (I) включают следующие соединения:



10 и их фармацевтически приемлемые соли (например, их Na-, K- и Ca-соли). Пролкарства соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены из соответствующего соединения формулы (I) с использованием стандартных реагентов и методик.

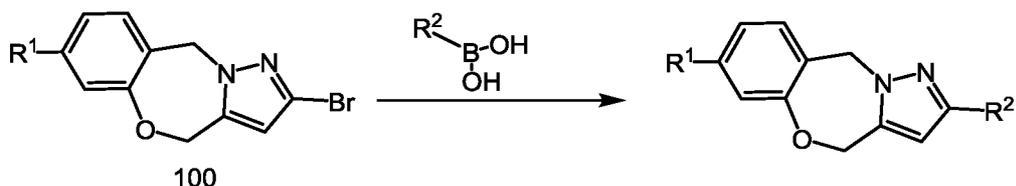
15 Конкретные значения, указанные ниже для радикалов, заместителей и диапазонов, приведены только для примера; они не исключают другие определенные значения или другие значения в пределах определенных диапазонов для радикалов и заместителей. Следует понимать, что два или более значений могут быть объединены.

Также следует понимать, что перечисленные ниже значения (или их подмножества) могут быть исключены.

В частности, (C₁-C₆)алкил может представлять собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, пентил, 3-пентил или гексил; (C₃-C₆)циклоалкил может представлять собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил; (C₃-C₆)циклоалкил(C₁-C₆)алкил может представлять собой циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, 2-циклопропилэтил, 2-циклобутилэтил, 2-циклопентилэтил или 2-циклогексилэтил; (C₁-C₆)алкокси может представлять собой метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, пентокси, 3-пентокси или гексилокси; (C₂-C₆)алкенил может представлять собой винил, аллил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил или 5-гексенил; (C₂-C₆)алкинил может представлять собой этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил или 5-гексинил; (C₁-C₆)алканоил может представлять собой ацетил, пропаноил или бутаноил; (C₁-C₆)алкоксикарбонил может представлять собой метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, пентоксикарбонил или гексилоксикарбонил; (C₁-C₆)алкилтио может представлять собой метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, изобутилтио, пентилтио или гексилтио; (C₂-C₆)алканоилокси может представлять собой ацетокси, пропаноилокси, бутаноилокси, изобутаноилокси, пентаноилокси или гексаноилокси; арил может представлять собой фенил, инденил или нафтил; и гетероарил может представлять собой фурил, имидазолил, триазолил, триазинил, оксазолил, изоксазоил, тиазолил, изотиазоил, пиразолил, пирролил, пиразинил, тетразолил, пиридил (или его N-оксид), тиенил, пиримидинил (или его N-оксид), индолил, изохинолил (или его N-оксид) или хинолил (или его N-оксид).

Способы получения соединений формулы (I) представлены в следующих вариантах осуществления настоящего изобретения. Например, соединения формулы (I) могут быть получены с использованием реакции, проиллюстрированной на схеме 1, причем характерные радикалы имеют любое значение, описанное в данном документе.

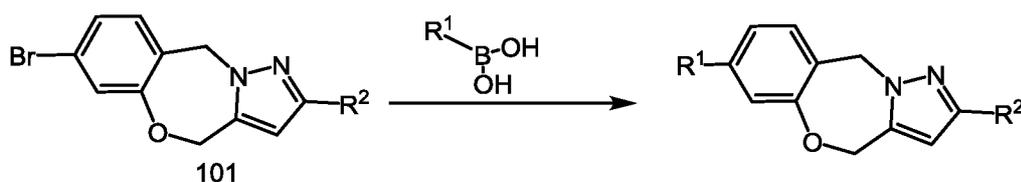
Схема 1



Содержащее бром соединение 100 может быть соединено с $R^2B(OH)_2$ в стандартных условиях сочетания. Например, содержащее бром соединение может быть соединено с соединением $R^2B(OH)_2$ в подходящем полярном растворителе (например, DME или диоксане) в присутствии воды с использованием подходящего катализатора (например, $Pd(dppf)Cl_2$).

Соединения формулы (I) также могут быть получены с использованием реакции, проиллюстрированной на схеме 2.

Схема 2



5 Содержащее бром соединение 101 может быть соединено с $R^1B(OH)_2$ в стандартных условиях сочетания. Например, содержащее бром соединение может быть соединено с соединением $R^1B(OH)_2$ в подходящем полярном растворителе (например, DME или диоксане) в присутствии воды с использованием подходящего катализатора (например, $Pd(dppf)Cl_2$).

10 Синтетические промежуточные соединения, описанные в данном документе, которые подходят для получения соединений формулы (I), представлены в качестве следующих вариантов осуществления настоящего изобретения. Например, промежуточные содержащие бром соединения 100 и 101, где R^1 и R^2 имеют любые значения, описанные в данном документе, представляют собой синтетические промежуточные соединения, которые можно применять для получения соединений формулы (I). Другие синтетические промежуточные соединения, которые подходят для получения соединений формулы (I), описаны в примерах.

15 В случаях, если соединения являются достаточно основными или кислыми, соль соединения формулы (I) может подходить в качестве промежуточного соединения для выделения или очистки соединения формулы (I). Кроме того, введение соединения формулы (I) в виде фармацевтически приемлемой соль кислоты или основания может быть приемлемым. Примеры фармацевтически приемлемых солей представляют собой соли присоединения органических кислот, образованные кислотами, которые образуют физиологически приемлемый анион, например, тозилат, метансульфонат, ацетат, цитрат, малонат, тартрат, сукцинат, бензоат, аскорбат, α -кетоглутарат и α -глицерофосфат. Также могут быть образованы подходящие неорганические соли, включая гидрохлорид, сульфат, нитрат, бикарбонат и карбонат.

20 Соли могут быть получены с использованием стандартных процедур, хорошо известных в данной области, например, посредством реакции достаточно основного соединения, такого как амин, с подходящей кислотой, дающей физиологически приемлемый анион. Также могут быть получены соли щелочных металлов (например, натрия, калия или лития) или щелочноземельных металлов (например, кальция) для карбоновых кислот.

35 Соединения формулы (I) могут быть составлены в виде фармацевтических композиций и введены млекопитающему-хозяину, такому как пациент-человек, в различных формах, приспособленных для выбранного пути введения, т.е., перорального

или парентерального, посредством внутривенного, внутримышечного, местного или подкожного путей.

Таким образом, настоящие соединения можно вводить системно, например, перорально, в сочетании с фармацевтически приемлемым средством, таким как инертный разбавитель или усвояемый съедобный носитель. Они могут быть заключены в твердые или мягкие желатиновые капсулы, могут быть спрессованы в таблетки, или могут быть включены непосредственно в пищу, входящую в рацион пациента. Для перорального терапевтического приема активное соединение может быть объединено с одним или более вспомогательными веществами и использовано в форме таблеток для приема внутрь, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток и т.п. Такие композиции и препараты должны содержать не менее 0,1% активного соединения. Процентное содержание композиций и препаратов может, конечно, варьировать и в удобном случае может составлять от около 2 до около 60% от массы данной стандартной лекарственной формы. Количество активного соединения в таких терапевтически полезных композициях является подходящим для получения эффективной дозировки.

Таблетки, пастилки, пилюли, капсулы и т.п. могут также содержать следующее: связующие вещества, такие как трагакантовая камедь, гуммиарабик, кукурузный крахмал или желатин; вспомогательные вещества, такие как дикальциевый фосфат; разрыхлитель, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и др; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; и подсластитель, такой как сахароза, фруктоза, лактоза или аспартам, или ароматизатор, такой как перечная мята, масло грушанки или может быть добавлен вишневый ароматизатор. Если стандартная лекарственная форма представляет собой капсулу, она может содержать, помимо материалов вышеуказанного типа, жидкий носитель, например, растительное масло или полиэтиленгликоль. Различные другие материалы могут присутствовать в виде покрытий или для изменения физической формы твердой стандартной лекарственной формы. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты желатином, воском, шеллаком или сахаром и т.п. Сироп или настойка может содержать активное соединение, сахарозу или фруктозу в качестве подсластителя, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, например, вишневый или апельсиновый. Разумеется, любой материал, используемый для приготовления любой лекарственной формы, должен быть фармацевтически приемлемым и практически нетоксичным в используемых количествах. Кроме того, активное соединение можно вводить в препараты и устройства с отложенным высвобождением.

Активное соединение можно также вводить внутривенно или внутривентально посредством инфузии или инъекции. Для внутривенного введения может быть полезно преобразовать соединение формулы (I) в пролекарство с повышенной водной

растворимостью. Растворы активного соединения или его соли можно получать в воде, необязательно смешанной с нетоксичным поверхностно-активным веществом. Дисперсии также можно получать в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, триацетине и их смесях, а также в маслах. В обычных условиях хранения и использования данные препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Лекарственные формы, пригодные для инъекций или инфузий, могут включать стерильные водные растворы или дисперсии или стерильные порошки, содержащие активный ингредиент, которые приспособлены для экстремального приготовления стерильных инъекционных или инфузируемых растворов или дисперсий, необязательно инкапсулированных в липосомы. В любом случае конечная лекарственная форма должна быть стерильной, текучей и стабильной в условиях производства и хранения. Жидкий носитель или среда-носитель может представлять собой растворитель или жидкую дисперсионную среду, включающую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкие полиэтиленгликоли и т.п.), растительные масла, нетоксичные глицероловые эфиры и подходящие смеси из них. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, за счет образования липосом, поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий или использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может представлять собой действие различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и подобных. Во многих случаях предпочтительно включать изотонические средства, например, сахара, буферы или натриевый хлорид. Длительное всасывание инъекционных композиций может быть достигнуто за счет использования в композициях средств, замедляющих всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные растворы для инъекций получают посредством добавления активного соединения в необходимом количестве в соответствующий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией через фильтр. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов предпочтительными способами получения являются вакуумная сушка и сублимационная сушка, которые позволяют получить порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный необходимый ингредиент, присутствующий в предварительно стерильно отфильтрованном растворе.

В одном варианте осуществления представлен состав, подходящий для внутривенного введения, содержащий соединение формулы (I) или его пролекарство, или соль соединения формулы (I) или соль пролекарства.

Для местного применения настоящие соединения можно применять в чистом виде, т.е. в виде жидкостей. Тем не менее, как правило, необходимо вводить их в кожу в виде композиций или составов, в сочетании с дерматологически приемлемым носителем, который может быть твердым или жидким.

Полезными твердыми носителями являются тонкодисперсные твердые вещества, такие как тальк, глина, микрокристаллическая целлюлоза, диоксид кремния, глинозем и т.п. Полезные жидкие носители включают воду, спирты или гликоли или водно-спиртовые/гликолевые смеси, в которых настоящие соединения могут быть растворены или диспергированы на эффективных уровнях, необязательно с использованием нетоксичных поверхностно-активных веществ. Адъюванты, такие как ароматизаторы и дополнительные противомикробные средства, могут представлять собой добавки, оптимизирующие свойства для конкретного применения. Полученные жидкие композиции можно наносить на впитывающие подушечки, использовать для пропитки бинтов и других повязок или распылять на пораженные участки с использованием помповых или аэрозольных распылителей.

Загустители, такие как синтетические полимеры, жирные кислоты, соли жирных кислот и эфиры, жирные спирты, модифицированные целлюлозы или модифицированные минеральные материалы, также могут быть использованы с жидкими носителями для формирования распределяемых паст, гелей, мазей, мыла и т.п., для нанесения непосредственно на кожу пользователя.

Примеры полезных дерматологических композиций, которые можно применять для доставки соединений формулы (I) в кожу, известны из уровня техники; например, см. Jacquet et al. (Пат. США №4608392), Geria (Пат. США №4992478), Smith et al. (Пат. США №4559157) и Wortzman (Пат. США №4820508).

Полезные дозы соединений формулы (I) могут быть определены посредством сравнения их активности *in vitro* и *in vivo* на животных моделях. Способы экстраполяции эффективных доз на мышах и других животных на человека известны из уровня техники; например, см. Пат. США №4938949.

Количество соединения, или активной соли, или его производного, необходимое для использования в лечении, будет зависеть не только от конкретной выбранной соли, но и от способа введения, характера состояния, которое лечится, возраста и состояния пациента, и в конечном итоге будет зависеть от усмотрения лечащего врача или клинициста.

Необходимая доза может быть удобно представлена в виде одной дозы или в виде разделенных доз, вводимых через соответствующие промежутки времени, например, в виде двух, трех, четырех или более частей доз в день. Сама часть дозы может быть дополнительно разделена, например, на несколько отдельных введений с небольшим интервалом; например, несколько ингаляций из инсуффлятора или введение множества капель в глаза.

Способность соединения по настоящему изобретению агонизировать гликолитический фермент фосфофруктокиназу-1 печеночного типа может быть определена с использованием фармакологических моделей, которые хорошо известны в данной области, или с использованием анализов, описанных в примерах ниже.

Способность соединения по настоящему изобретению излечивать рак, диабет, связанное с каспазой аутовоспалительное состояние (например, сепсис или септический шок), заболевание легких (например, острый респираторный дистресс-синдром ОРДС, хроническое обструктивное заболевание легких ХОБЛ, или

5 бронхоэктаз), системное аутоиммунное заболевание, атеросклероз, тромбоз, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, псориаз, фиброз легких, или заболевание или состояние, связанное с активностью гомологичного фермента PFK также может быть определена с использованием фармакологических моделей, которые хорошо известны в данной области.

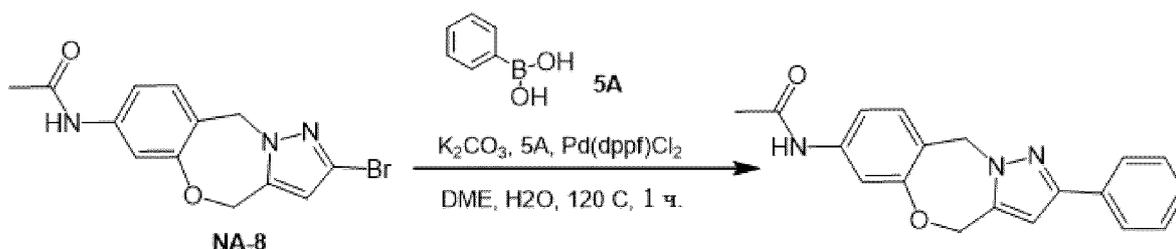
10 Далее настоящее изобретение будет проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами.

ПРИМЕРЫ

Список Сокращений:

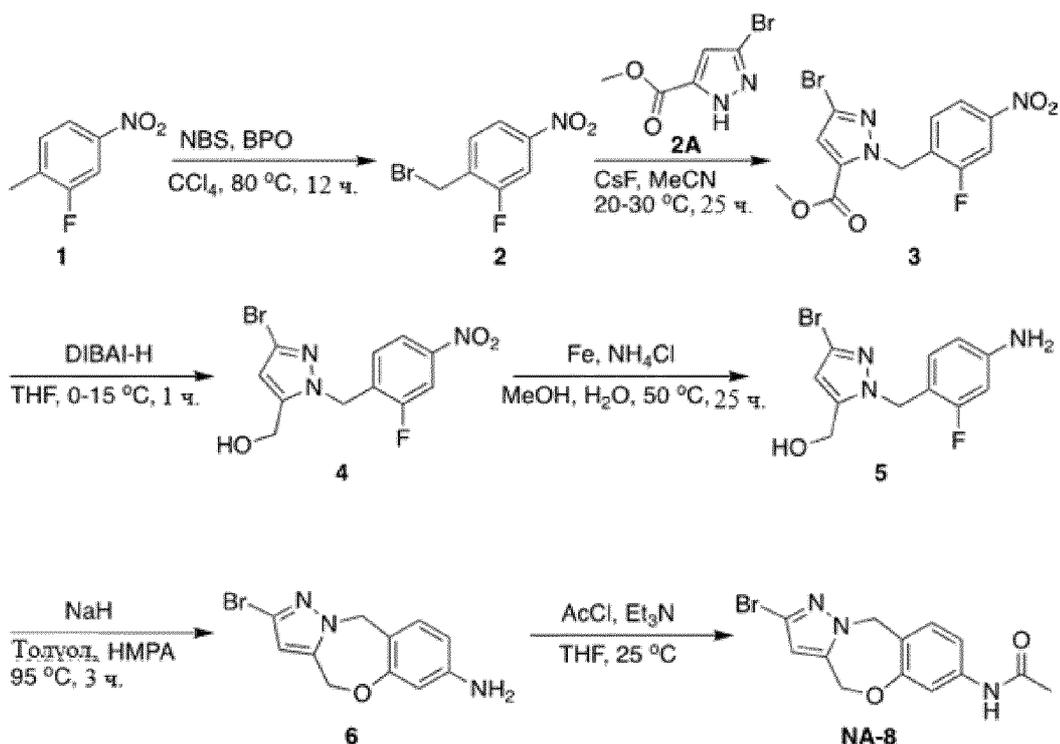
	AcOH – уксусная кислота
15	ACN – ацетонитрил
	BuLi – бутиллитий
	DCM – дихлорметан
	DIAD – диизопропил азидокарбоксилат
	DME – диметоксиэтан
20	EDCI – 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
	EtOAc – этилацетат
	EtOH – этанол
	HATU – гексафторфосфат азабензотриазолтетраметилуроний
	DIPEA – <i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
25	HMPA – гексаметилфосфорный триамид
	MeOH – метанол
	MTBE – метил-трет-бутиловый эфир
	NIS – <i>N</i> -йодосукцинимид
	КТ – комнатная температура
30	TBSCI – трет-бутилдиметилсилилхлорид
	TBAF – тетра- <i>n</i> -бутиламмония фторид
	TEA – триэтиламин
	THF – тетрагидрофуран
	ТСХ – тонкослойная хроматография
35	TosCl – 4-толуолсульфонил хлорид

Пример 1: *N*-(2-фенил-4*H*,10*H*-бензо[*f*]пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазепин-7-ил)ацетамид



Соединение **NA-8** (200 мг, 621 мкмоль), соединение **5A** (98,4 мг, 807 мкмоль), K_2CO_3 (172 мг, 1,24 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (143 мг, 124 мкмоль) суспендировали в DME (4,00 мл) и H_2O (2,00 мл). Смесь нагревали до 120°C в течение 1 часа в микроволновом реакторе. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1/1, **NA-8** $R_f = 0,35$, R_f продукта = 0,20) указывала на то, что соединение **NA-8** было израсходовано полностью и образовалось одно основное пятно. Реакционную смесь гасили посредством добавления H_2O (10,0 мл) и экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 10/1-0/1, петролейный эфир/этилацетат = 1/1, R_f продукта 1 = 0,2). Объединенные органические слои упаривали под вакуумом. Указанное в заголовке соединение (75,0 мг, 234 мкмоль, выход 37,6%, чистота 99,5%) получали в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР: DMSO 400 МГц, δ : 9,95 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,39 (m, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 3H) 7,14 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 2,02 (s, 3H). ЖХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$): 320,05, рассчитанное значение 319,13.

Промежуточное соединение **NA-8** получали следующим образом.



а. 1-(Бромметил)-2-фтор-4-нитробензол (2)

К раствору **1** (120 г, 774 ммоль) в CCl_4 (840 мл) при 80°C добавляли BPO (12,0 г, 49,5 ммоль) и NBS (151 г, 851 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 20/1, R_f реагента **1** = 0,40, R_f продукта = 0,30) продемонстрировала, что реакция была завершена. Реакционную смесь охлаждали до КТ. Остаток выливали в воду со льдом (600 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу экстрагировали DCM (300 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (300 мл x 1), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 400/1-30/1), затем фильтровали и концентрировали в вакууме. Соединение **2** (120 г, 513 ммоль, выход 66,3%) получали в виде желтого твердого вещества.

15

б. Метил 3-бром-1-(2-фтор-4-нитробензил)-1H-пиразол-5-карбоксилат (3)

К раствору соединения **2** (30,0 г, 146 ммоль) в ACN (210 мл) добавляли CsF (44,5 г, 293 ммоль) и соединение **2A** (37,7 г, 161 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 часов. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 3/1, R_{f1} реагента = 0,30, R_{f2} реагента = 0,60, R_f продукта = 0,45) продемонстрировала, что реакция не завершена. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 80/1-3/1). Соединение **3** (31,0 г, 86,6 ммоль, выход 59,1%) получали в виде белого твердого вещества.

20

в. (3-Бром-1-(2-фтор-4-нитробензил)-1H-пиразол-5-ил)метанол (4)

К смеси соединения **3** (62,0 г, 173 ммоль) в THF (620 мл) добавляли DIBAL-H (1,00 M, 346 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа в атмосфере N₂. ТСХ (планшет 1: петролейный эфир/этилацетат = 2/1, R_f реагента 1 = 0,50, R_f продукта = 0) продемонстрировала, что соединение **3** было израсходовано полностью и образовалось одно основное пятно. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного раствора NH₄Cl (300 мл). Полученную смесь растворяли в EtOAc/EtOH = 1000 мл/200 мл и фильтровали для удаления нерастворимых частиц. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 5/1-0/1, планшет 2: петролейный эфир/этилацетат = 1/1, R_f соединения **4** = 0,35). Объединенные органические слои упаривали под вакуумом. Соединение **4** (50,9 г, 154,2 ммоль, выход 89,0%) получали в виде белого твердого вещества.

15

г. (1-(4-Амино-2-фторбензил)-3-бром-1H-пиразол-5-ил)метанол (5)

К раствору соединения **4** (50,9 г, 154,2 ммоль) в MeOH (510 мл) и H₂O (51,0 мл) добавляли Fe (34,4 г, 617 ммоль) и NH₄Cl (41,2 г, 771 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч., затем добавляли Fe (8,61 г, 154 ммоль) и NH₄Cl (16,5 г, 308 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 22 ч. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1/1, R_f реагента 1 = 0,57, R_f продукта = 0,47) указывала, что соединение **4** было израсходовано полностью и образовалось одно основное пятно. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного раствора NH₄Cl (200 мл), затем промывали EtOAc (200 мл x 3). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и остаток экстрагировали DCM (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Соединение **5** (40,3 г, 134 ммоль, выход 87,0%) получали в виде желтого твердого вещества.

25

д. 2-Бром-4H,10H-бензо[*f*]пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазепин-7-амин (6)

Соединение **5** (23,0 г, 76,6 ммоль) растворяли в NMPA (230 мл) и добавляли к суспензии NaN (6,13 г, 153 ммоль, чистота 60,0%) в толуоле (2300 мл) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 95°C в течение 3 часов. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1/1, R_f реагента 1 = 0,40, R_f продукта = 0,56) продемонстрировала, что соединение **5** было израсходовано полностью и образовалось одно основное пятно. Реакционную смесь гасили посредством добавления H₂O (1000 мл) и экстрагировали толуолом (500 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в

35

вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 10/1-0/1). Объединенные органические слои упаривали под вакуумом. Соединение **6** (7,50 г, 26,7 ммоль, выход 34,9%) получали в виде желтого твердого вещества.

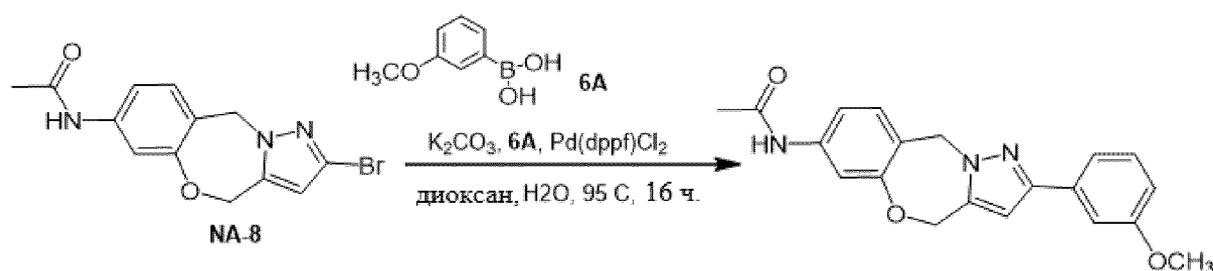
5

е. N-(2-Бром-4H,10H-бензо[*f*]пиразоло[5,1-с][1,4]оксазепин-7-ил)ацетамид (NA-8)

Соединение **6** (4,00 г, 14,3 ммоль) растворяли в THF (120 мл). Добавляли Et_3N (2,89 г, 28,6 ммоль, 3,98 мл), затем ацетил хлорид (1,35 г, 17,14 ммоль, 1,22 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 25 минут. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1/1, R_f соединения **6** = 0,50, R_f продукта 1 = 0,30) указывала на то, что соединение **6** было израсходовано полностью и образовалось одно основное пятно. Реакционную смесь гасили посредством добавления H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 10/1-0/1). Объединенные органические слои упаривали под вакуумом. Соединение NA-8 (3,50 г, 10,8 ммоль, выход 75,6%, чистота 99,4%) получали в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР: DMSO 400 МГц, δ : 9,96 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 2$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 2,52 - 2,55 (m, 1H), 2,02 (s, 3H). ЖХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$): 321,9, рассчитанное значение 321,01.

20

Пример 2: N-(2-(3-Метоксифенил)-4H,10H-бензо[*f*]пиразоло[5,1-с][1,4]оксазепин-7-ил)ацетамид



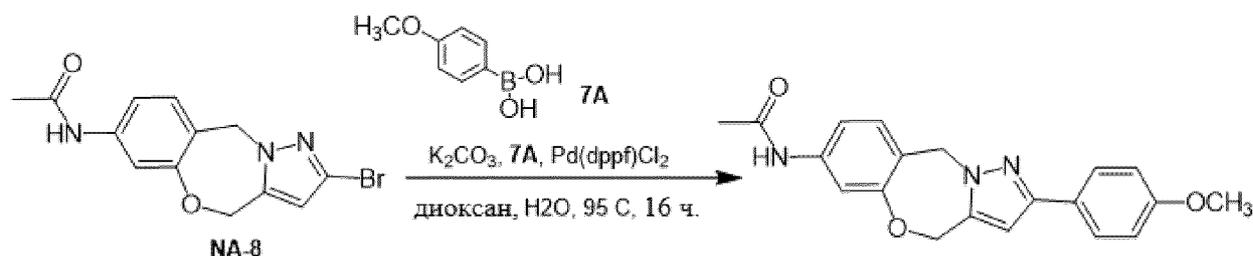
25

NA-8 (200 мг, 621 мкмоль), соединение **6A** (189 мг, 1,24 ммоль), Na_2CO_3 (132 мг, 1,24 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (45,4 мг, 62,1 мкмоль) суспендировали в H_2O (2,00 мл) и диоксане (10,0 мл). Смесь нагревали до 95°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1/1, NA-8 $R_f = 0,30$, R_f продукта = 0,18) указывала на то, что NA-8 было израсходовано полностью и образовалось одно основное пятно. Реакционную смесь гасили посредством добавления H_2O (10,0 мл) и экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме.

30

Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 10/1-0/1). Объединенные органические слои упаривали под вакуумом. Соединение NA-6 (61,0 мг, 169 мкмоль, выход 27,2%, чистота 96,7%) получали в виде красно-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР: DMSO 400 МГц, δ : 9,96 (s, 1H), 7,24 - 7,35 (m, 5H), 7,13 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,57 (s, 2 H), 5,34 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,01 (s, 3H). ЖХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$): 350,05, рассчитанное значение 349,14.

10 **Пример 3: N-(2-(4-Метоксифенил)-4H,10H-бензо[*f*]пиразоло[5,1-с][1,4]оксазепин-7-ил)ацетамид**

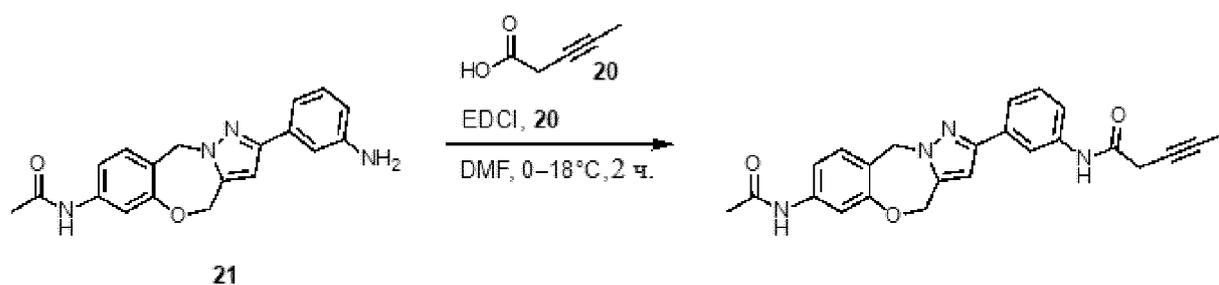


15 **NA-8** (200 мг, 621 мкмоль), соединение **7A** (189 мг, 1,24 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (45,4 мг, 62,1 мкмоль) и Na₂CO₃ (132 мг, 1,24 ммоль) суспендировали в H₂O (2,00 мл) и диоксане (10,0 мл). Смесь нагревали до 95°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1/1, **NA-8** R_f = 0,30, R_f продукта = 0,20) указывала на то, что **NA-8** было израсходовано полностью и образовалось одно основное пятно. Реакционную смесь гасили посредством добавления H₂O (10,0 мл) и экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме.

20 Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 10/1-0/1). Объединенные органические слои упаривали под вакуумом. Соединение NA-7 (105 мг, 295 мкмоль, выход 47,5%, чистота 98,2%) получали в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР: DMSO 400 МГц, δ : 9,96 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,25 - 7,29 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,17 - 3,31 (m, 3H), 2,01 (s, 3H). ЖХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$): 350,05, рассчитанное значение 349,14.

25

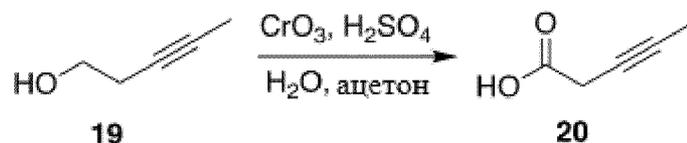
Пример 4: N-(3-(7-Ацетамидо-4H,10H-бензо[*f*]пиразоло[5,1-с][1,4]оксазепин-2-ил)фенил)пент-3-инамид



К раствору соединения **20** (117 мг, 1,20 ммоль) и соединения **21** (200 мг, 598 мкмоль, см. пример 7) в DMF (10,0 мл) добавляли EDCI (229 мг, 1,20 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 18°C в течение 2 часов. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 0/1, R_f соединения **21** = 0,30, R_f продукта = 0,43) и анализ посредством ЖХ-МС указывали на то, что соединение **21** было израсходовано полностью и был обнаружен основной пик продукта. Реакционную смесь гасили посредством добавления H₂O (10,0 мл) и экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 3). Объединенные органические слои фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством ВЭЖХ с использованием 5-микронной колонки Boston Prime C18 с 150 мм x 30 мм ID. Подвижная фаза состояла из воды (с 0,05% HCl) и градиента ACN от 25%-50% в течение 10 минут. Объединенные фракции продукта концентрировали посредством лиофилизации. Указанное в заголовке соединение (148 мг, 353 мкмоль, выход 59,0%, чистота 98,4%) получали в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР: DMSO-d₆ 400 МГц, δ: 10,06 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,45 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,25 - 7,34 (m, 3H), 7,14 (m, J = 8,10 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,19 (s, 7H), 3,25 - 3,29 (m, 2H), 2,52 - 2,54 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,80 (m, J = 2,64 Гц, 3H). ЖХМС: (M+H⁺): 415,16, рассчитанное значение 414,17.

Промежуточное соединение **20** получали следующим образом.

а. Пент-3-ионовая кислота (**20**)



К раствору соединения **19** (3,80 г, 45,2 ммоль) в ацетоне (38,0 мл) добавляли CrO₃ (9,03 г, 90,4 ммоль), H₂SO₄ (31,0 г, 316 ммоль) и H₂O (22,8 мл). Смесь перемешивали при 17°C в течение 2 часов. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1/1, R_f соединение **19** = 0,46, R_f продукта = 0,28) указывала на то, что соединение **19** было израсходовано полностью. Реакцию гасили посредством добавления 8,00 мл

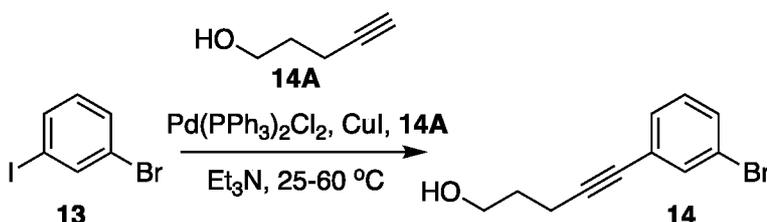
изопропанола при 15°C. Затем суспензию фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали EtOAc (8,00 мл x 2). Реакционную смесь выливали в ледяную воду (8,00 мл) и экстрагировали этилацетатом (9,00 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Соединение **20** (3,05 г, 31,1 ммоль, выход 68,8%) получали в виде желтого твердого вещества.

Пример 5: N-(2-(3-(5-Гидроксипент-1-ин-1-ил)фенил)-4H,10H-бензо[f]пиразоло[5,1-с][1,4]оксазепин-7-ил)ацетамид

Соединение **15** (200 мг, 699 мкмоль), **NA-8** (113 мг, 349 мкмоль), Pd(dppf)Cl₂ (25,6 мг, 34,9 мкмоль) и Na₂CO₃ (74,0 мг, 699 мкмоль) суспендировали в H₂O (1,00 мл) и диоксане (5,00 мл) и нагревали до 95°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1/1, R_f **NA-8** = 0,30, R_f продукта = 0,20) и ЖХ-МС указывал на то, что реагент **15** был израсходован полностью и образовалось одно основное пятно. Реакционную смесь гасили посредством добавления H₂O (20,0 мл) и экстрагировали EtOAc (20,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством ВЭЖХ с использованием 10-микронной колонки Kromasil C18 100 мм X 40 мм. Подвижная фаза состояла из воды (0,1% TFA) и ACN, градиент ACN от 32%-54% в течение 10 минут. Собранные фракции концентрировали посредством лиофилизации. Продукт растворяли в водном растворе HCl (0,5%, 10,0 мл) и MeCN (2,00 мл), затем жидкость снова концентрировали посредством лиофилизации. Указанное в заголовке соединение (67,8 мг, 158 мкмоль, выход 45,2%, чистота 93,7%) получали в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР: CDCl₃ 400 МГц, δ: 7,84 (s, 1H), 7,77 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,21 - 7,25 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,86 (m, J = 6,2 Гц, 2H), 2,57 (m, J = 7,1 Гц, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,85 - 1,93 (m, 3H), 1,27 (s, 3H). ЖХМС: (M+H⁺): 402,15, рассчитанное значение 401,17.

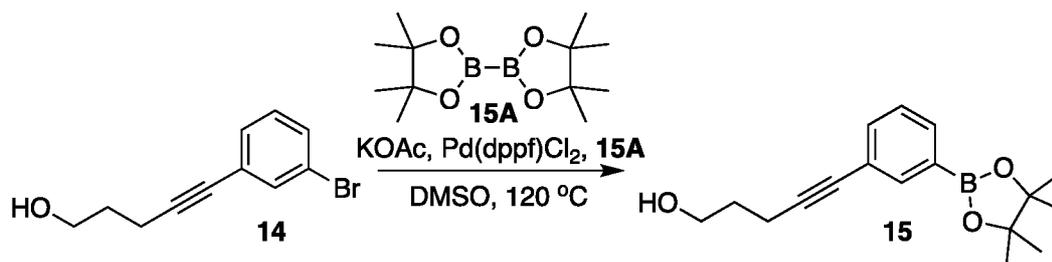
Промежуточное соединение **15** получали следующим образом.

а. 5-(3-Бромфенил)пент-4-ин-1-ол (14)



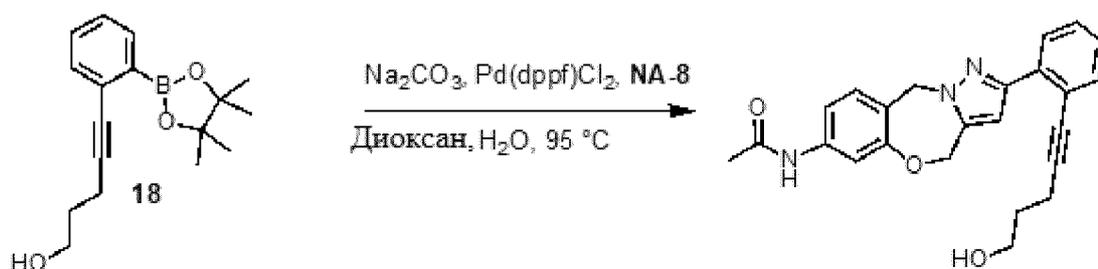
Смесь соединения **13** (2,50 г, 8,84 ммоль, 1,13 мл), CuI (101 мг, 530 мкмоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (186 мг, 265 мкмоль) в Et₃N (20,0 мл) перемешивали в атмосфере N₂ при 25°C в течение 30 минут. Добавляли соединение **14A** (892 мг, 10,6 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов в атмосфере Ar. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 5/1, R_f соединения **13** = 0,70, R_f продукта = 0,20) указывала на то, что соединение **13** было израсходовано полностью и образовалось одно основное пятно. Реакционную смесь гасили посредством добавления H₂O (20,0 мл) и экстрагировали EtOAc (20,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 50/1-0/1). Объединенные органические слои упаривали под вакуумом. Соединение **14** (2,00 г, 8,36 ммоль, выход 94,6%) получали в виде коричневого твердого вещества.

б. 5-(3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пент-4-ин-1-ол (15)



Смесь соединения **14** (1,00 г, 4,18 ммоль), KOAc (821 мг, 8,36 ммоль) и соединения **15A** (1,27 г, 5,02 ммоль) в DMSO (10,0 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза. Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂ (306 мг, 418 ммоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 18 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 2/1, R_f соединения **14** = 0,35, R_f продукта = 0,3) и ВЭЖХ указывал на то, что реагент **14** был израсходован полностью и образовалось одно основное пятно. Реакционную смесь гасили посредством добавления H₂O (50,0 мл) и экстрагировали EtOAc (50,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 8/1-0/1). Объединенные органические слои упаривали под вакуумом. Соединение **15** (800 мг, 2,80 ммоль, выход 66,8%) получали в виде желтого масла.

Пример 6: N-(2-(2-(5-Гидроксипент-1-ин-1-ил)фенил)-4H,10H-бензо[*f*]пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазепин-7-ил)ацетамид



Соединение **NA-8** (113 мг, 349 мкмоль), соединение **18** (200 мг, 699 мкмоль), Pd(dppf)Cl₂ (25,6 мг, 34,9 мкмоль) и Na₂CO₃ (74,1 мг, 699 мкмоль) суспендировали в H₂O (1,00 мл) и диоксан (5,00 мл) и нагревали до 95°C в течение 16 часов в атмосфере N₂.

5 Анализ посредством ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1/1, R_f соединения **18** = 0,30, R_f продукта = 0,20) и ЖХ-МС указывал на то, что **NA-8** было израсходовано полностью и образовалось одно основное пятно. Реакционную смесь гасили посредством добавления H₂O (10,0 мл) и экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над сульфатом

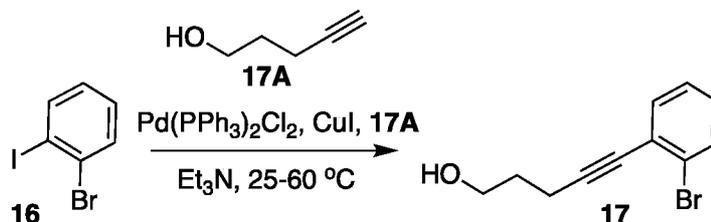
10 натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством ВЭЖХ с использованием 10-микронной колонки Kromasil C18 100 мм X 40 мм. Подвижная фаза состояла из воды (0,1% TFA) и ACN, градиент ACN от 32%-54% в течение 10 минут. Собранные фракции концентрировали посредством лиофилизации. Продукт растворяли в водном растворе HCl (0,5%, 10,0 мл) и MeCN (2,00 мл), затем

15 жидкость снова концентрировали посредством лиофилизации. Указанное в заголовке соединение (36,5 мг, 87,9 мкмоль, выход 25,1%, чистота 96,6%) получали в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР: CDCl₃ 400 МГц, δ: 7,82 (d, J = 7,82 Гц, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 2H), 7,29 - 7,43 (m, 3H), 7,21 - 7,25 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,80 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,77 (m, J = 5,9 Гц, 2H), 2,57 (m, J = 6,8 Гц, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,84 (m, J =

20 6,4 Гц, 2H), 1,26 (s, 2H). ЖХМС: (M+H⁺): 402,1, рассчитанное значение 401,17.

Промежуточное соединение **18** получали следующим образом.

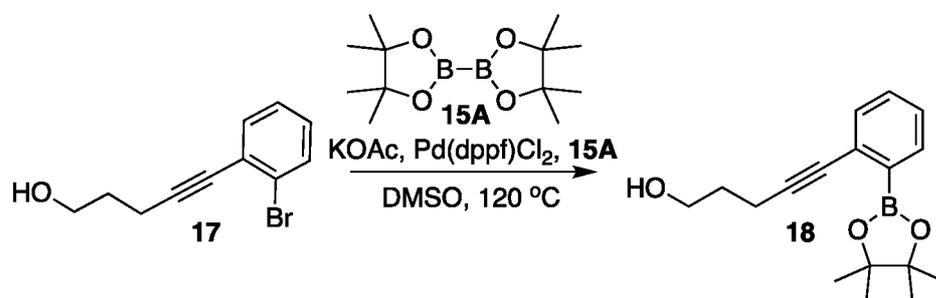
а. 5-(2-Бромфенил)пент-4-ин-1-ол (17)



25 Смесь соединения **16** (2,50 г, 8,84 ммоль, 1,14 мл), CuI (100 мг, 530 мкмоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (186 мг, 265 мкмоль) в Et₃N (20,0 мл) перемешивали в атмосфере N₂ при 25°C в течение 30 минут. Затем добавляли соединение **17A** (892 мг, 10,6 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов в атмосфере Ar. ТСХ (петролейный

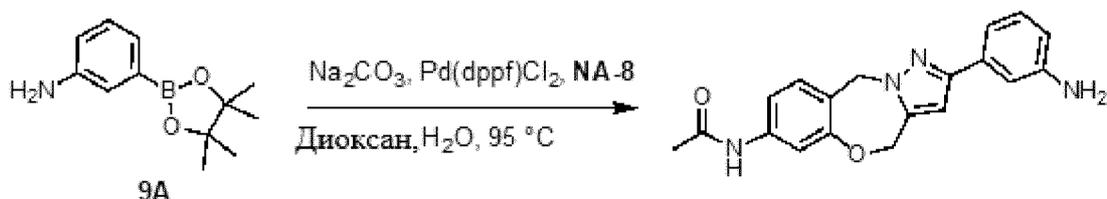
эфир/этилацетат = 5/1, R_f соединения **16** = 0,7, R_f продукта = 0,2) указывала на то, что соединение **16** было израсходовано полностью и образовалось одно основное пятно. Реакционную смесь гасили посредством добавления H_2O (20,0 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (20,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 10/1-0/1). Объединенные органические слои упаривали под вакуумом. Соединение **17** (1,71 г, 7,15 ммоль, выход 80,9%) получали в виде белого твердого вещества.

10
 б. 5-(2-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пент-4-ин-1-ол
 (18)



Смесь соединения **17** (1,00 г, 4,18 ммоль), KOAc (821 мг, 8,36 ммоль) и соединения **15A** (1,27 г, 5,02 ммоль) в DMSO (10,0 мл) дегазировали и продували N_2 3
 15 раза, затем добавляли Pd(dppf)Cl₂ (306 мг, 418 мкмоль) и смесь перемешивали при 120 °C в течение 18 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 2/1, R_f соединения **17** = 0,35, R_f продукта = 0,3) и ВЭЖХ указывал на то, что соединение **17** было израсходовано полностью и образовалось одно основное
 20 пятно. Реакционную смесь гасили посредством добавления H_2O (50,0 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (50,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 8/1-0/1). Объединенные органические слои
 25 упаривали под вакуумом. Соединение **18** (750 мг, 2,62 ммоль, выход 62,7%) получали в виде желтого масла.

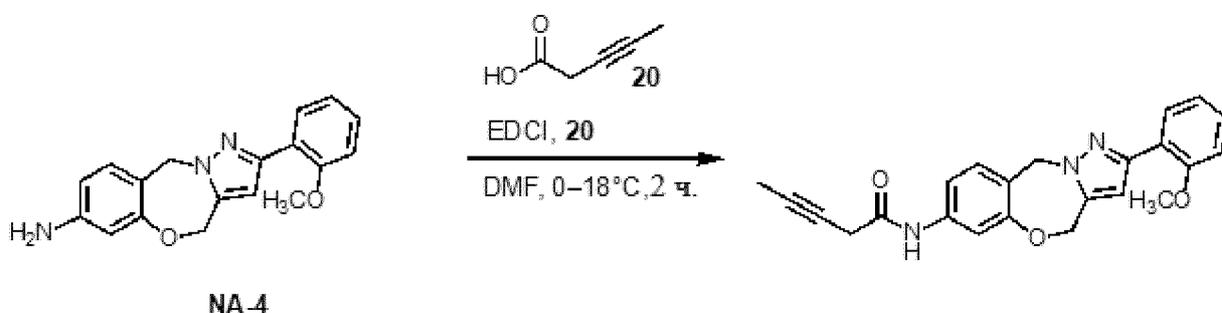
Пример 7: *N*-(2-(3-Аминофенил)-4*H*,10*H*-бензо[*l*]пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазепин-7-ил)ацетамид



Соединение **NA-8** (500 мг, 1,55 ммоль), соединение **9A** (425 мг, 3,10 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (114 мг, 155 мкмоль) и Na₂CO₃ (329 мг, 3,10 ммоль) суспендировали в H₂O (5,00 мл) и диоксане (25,0 мл) и нагревали до 95 °С в течение 16 часов в атмосфере N₂.

- 5 ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1/1, **NA-8** R_f = 0,30, R_f продукта = 0,25) указывала на то, что **NA-8** было израсходовано полностью и образовалось одно основное пятно. Реакционную смесь гасили посредством добавления H₂O (20,0 мл) и экстрагировали EtOAc (20,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме.
- 10 Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 20/1-0/1). Объединенные органические слои упаривали под вакуумом. Указанное в заголовке соединение (250 мг, 748 мкмоль, выход 48,2 %) получали в виде белого твердого вещества.

- 15 **Пример 8: N-(2-(2-Метоксифенил)-4H,10H-бензо[f]пиразоло[5,1-c][1,4]оксазепин-7-ил)пент-3-инамид**

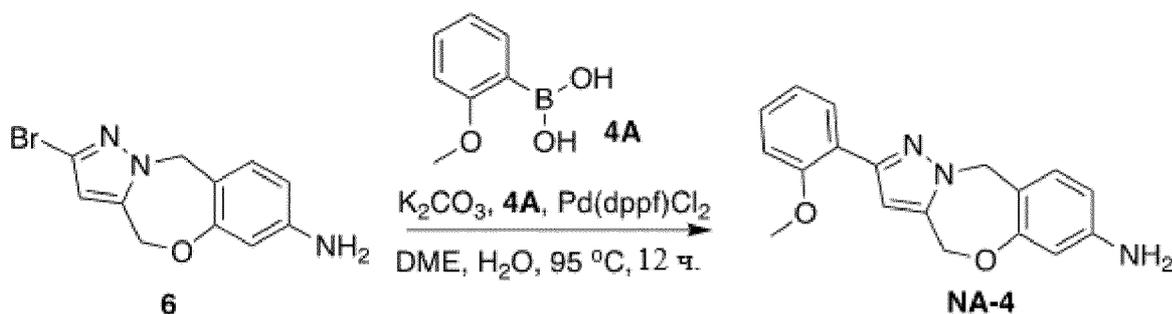


- 20 К раствору **NA-4** (300 мг, 976 мкмоль) и соединения **20** (192 мг, 1,95 ммоль) в DMF (10,0 мл) добавляли EDCI (374 мг, 1,95 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 18 °С в течение 2 часов. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1/1, R_f **NA-4** = 0,35, R_f продукта = 0,45) и анализ посредством ЖХ-МС указывал на то, что **NA-4** было израсходовано полностью и был обнаружен основной пик продукта. Реакционную смесь гасили посредством добавления H₂O (10,0 мл) и экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 3). Объединенные органические слои фильтровали и концентрировали в вакууме.
- 25 Остаток очищали посредством ВЭЖХ с использованием 5-микронной колонки Boston Prime C18 с 150 мм x 30 мм ID. Подвижная фаза состояла из воды (с 0,05% HCl) и градиента ACN от 35%-60% в течение 10 минут. Объединенные фракции продукта концентрировали посредством лиофилизации. Указанное в заголовке соединение (73,6 мг, 187 мкмоль,

выход 19,1%, чистота 98,3%) получали в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР: CDCl_3 400 МГц, δ : 8,36 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,44 (m, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,00 - 7,08 (m, 2H), 6,98 - 7,16 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,34 (d, $J = 2,19$ Гц, 2H), 1,95 (m, $J = 2,41$ Гц, 3H). ЖХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$): 388,15, рассчитанное значение 387,16.

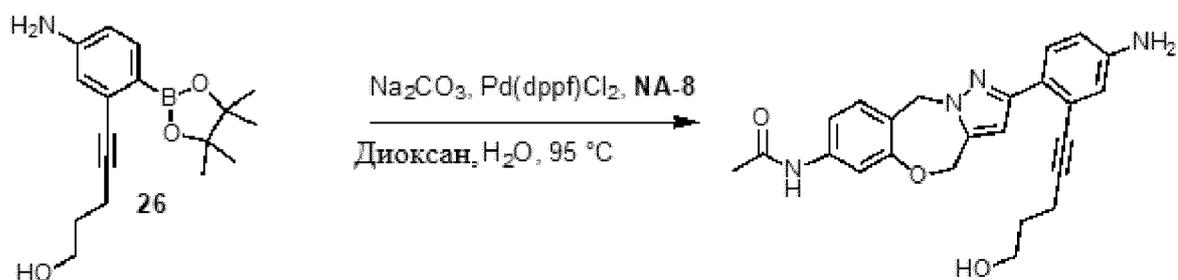
Промежуточное соединение **NA-4** получали следующим образом.

а. **2-(2-Метоксифенил)-4H,10H-бензо[*f*]пиразоло[5,1-с][1,4]оксазепин-7-амин (NA-4)**



Смесь соединения **6** (4,00 г, 14,3 ммоль), соединения **4A** (2,60 г, 17,1 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (2,09 г, 2,86 ммоль) и K_2CO_3 (3,95 г, 28,6 ммоль) в DME (40,0 мл) и H_2O (4,00 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза. Смесь перемешивали при 95°C в течение 12 ч. в атмосфере N_2 . ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1/1, R_f соединения **6** = 0,43, R_f продукта = 0,24) продемонстрировала, что реакция завершена. Смесь выливали в H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 10/1-0/1). Соединение **NA-4** (3,00 г, 9,63 ммоль, выход 67,4%, чистота 98,6%) получали в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР: DMSO 400 МГц, δ : 7,84 (m, $J = 7,62$ Гц, 1H), 7,28 (m, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,07 (m, $J = 7,82$ Гц, 1H), 6,94 - 7,00 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,21 (m, $J = 8,12$ Гц, 1H), 6,16 (m, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,32 (s, 2H). ЖХМС: ($\text{M}+\text{H}^+$): 308,05, рассчитанное значение 307,13.

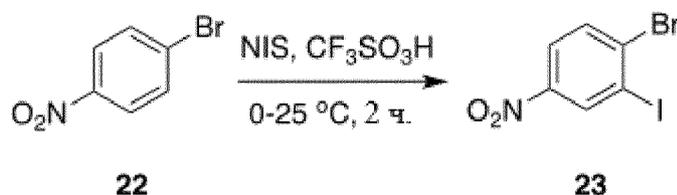
Пример 9: N-(2-(4-Амино-2-(5-Гидроксипент-1-ин-1-ил)фенил)-4H,10H-бензо[*f*]пиразоло[5,1-с][1,4]оксазепин-7-ил)ацетамид



Смесь соединения **26** (467 мг, 1,55 ммоль), соединения **NA-8** (250 мг, 776 мкмоль) и Na_2CO_3 (165 мг, 1,55 ммоль) в H_2O (2,50 мл) и диоксане (12,5 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, затем добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (56,8 мг, 77,6 мкмоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 9 часов в атмосфере N_2 . Анализ посредством ТСХ (этилацетат, исходный материал: $R_f = 0,7$, продукт: $R_f = 0,3$) и ЖХ-МС продемонстрировал, что соединение **26** было израсходовано полностью и было обнаружено ~22,4% необходимого продукта. Реакционную смесь выливали в воду (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (15,0 мл x 3), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = 30/1 - 1/3). Соединение **27** (100 ммоль, выход 19,3%) получали в виде коричневого твердого вещества.

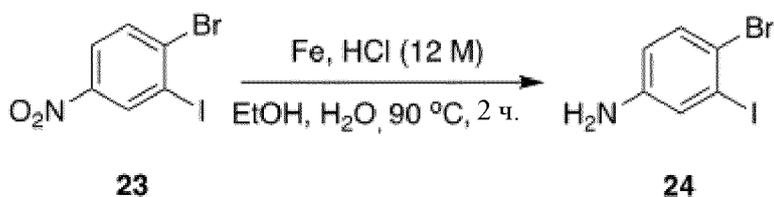
Промежуточное соединение **26** получали следующим образом.

а. 1-Бром-2-йод-4-нитробензол (**23**)



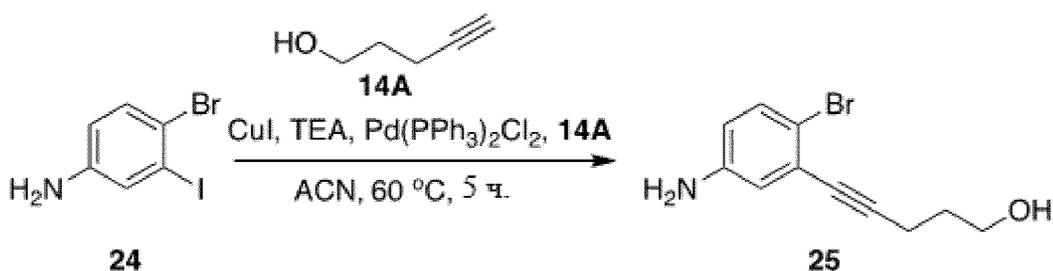
К раствору соединения **22** (10,0 г, 49,5 ммоль) в $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (22,0 мл) порционно добавляли NIS (11,1 г, 49,5 ммоль) при 0°C . После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. ТСХ (петролейный эфир, исходный материал: $R_f = 0,5$, продукт: $R_f = 0,45$) указывала, что соединение **22** было израсходовано полностью. Реакционную смесь гасили ледяной водой (20,0 мл) и экстрагировали DCM (25,0 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали водным раствором 10% сульфата натрия (20,0 мл) и водой (10,0 мл), высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением соединения **23** (11,5 г, выход 70,9%) в виде коричневого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

б. 4-Бром-3-йоданилин (**24**)



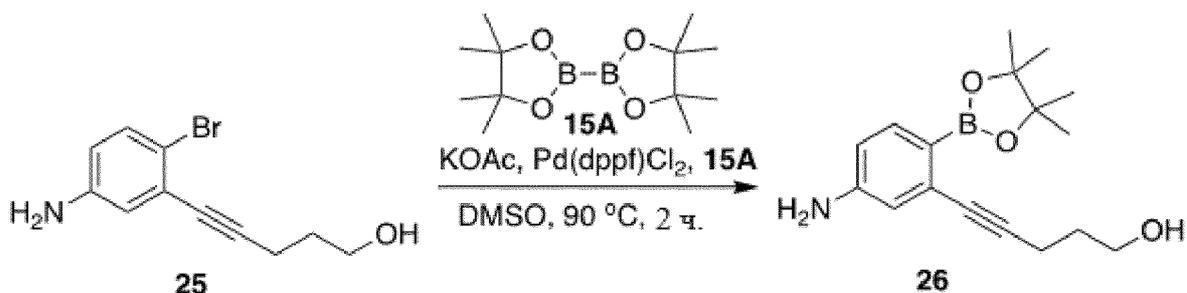
К раствору соединения **23** (11,6 г, 35,4 ммоль) в EtOH (15,0 мл) и H₂O (15,0 мл) по капле добавляли HCl (12 M, 4,42 мл) и Fe (5,93 г, 106 ммоль) при 90°C. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 3/1, исходный материал: R_f = 0,5, продукт: R_f = 0,3) указывала на то, что соединение **23** было израсходовано полностью. Остаток выливали в воду (10,0 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (30,0 мл × 3). Объединенную органическую фазу высушивали с Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения **24** (10,5 г, выход 99,6%) в виде коричневого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

в. 5-(5-Амино-2-бромфенил)пент-4-ин-1-ол (25)



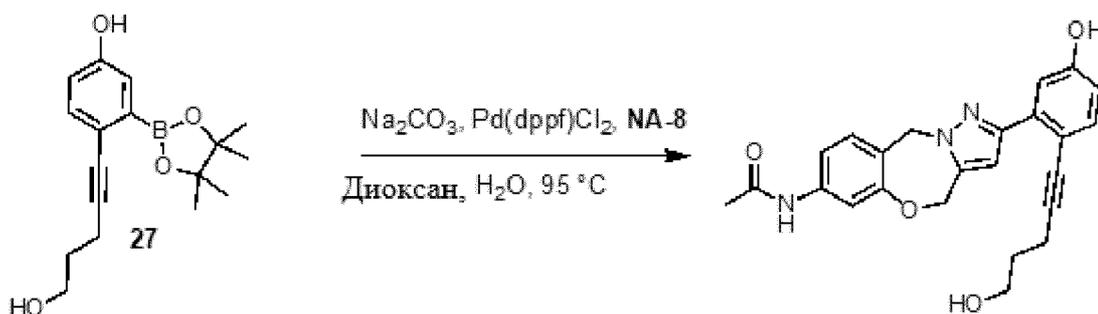
К раствору соединения **24** (5,50 г, 18,5 ммоль) в ACN (20,0 мл) добавляли соединение **14A** (1,86 г, 22,2 ммоль) и TEA (3,74 г, 36,9 ммоль, 5,14 мл). Смесь дегазировали с использованием Ar, затем добавляли CuI (70,3 мг, 369 мкмоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (259 мг, 369 мкмоль). Реакцию нагревали при 60°C в течение 5 ч. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 3/1, исходный материал: R_f = 0,3, продукт: R_f = 0,2) указывала на то, что соединение **24** было израсходовано полностью. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ACN. Остаток разводили H₂O (10,0 мл) и экстрагировали EtOAc (10,0 мл × 3) и высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 10/1-2/1). Соединение **25** (3,40 г, выход 72,5%) получали в виде коричневого твердого вещества.

г. 5-(5-Амино-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пент-4-ин-1-ол (26)



Смесь соединения **25** (4,40 г, 17,3 ммоль), соединения **15A** (8,79 г, 34,6 ммоль) и KOAc (5,10 г, 51,9 ммоль) в DMSO (25,0 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза. Добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1,41 г, 1,73 ммоль), а затем смесь перемешивали смесь при 90 °C в течение 2 часов в атмосфере N₂. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1/1, исходный материал: R_f = 0,4, продукт: R_f = 0,45) указывала на то, что соединение **25** было израсходовано полностью. Анализ посредством ЖХ-МС продемонстрировал, что соединение **25** было израсходовано полностью и было обнаружено ~21,6 % необходимой массы. Остаток разводили H₂O (20,0 мл) и экстрагировали EtOAc (20,0 мл x 3) и высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 10/1-1/1) с получением соединения **26** (660 мг, 12,7 % выход) в виде коричневого масла. ¹H ЯМР: CDCl₃-400 МГц, δ: 7,50 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 6,65 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 6,50 (dd, J = 8,0, 2,4 Гц, 1 H), 4,05 (q, J = 7,2 Гц, 1 H), 3,80 (t, J = 6,0 Гц, 2 H), 2,50 (t, J = 6,4 Гц, 2 H), 1,97 (s, 1 H), 1,79 (q, J = 6,4 Гц, 3 H), 1,47 (s, 3 H), 1,26 (s, 12 H).

Пример 10. N-(2-(4-гидрокси-2-(5-гидроксипент-1-ин-1-ил)фенил)-4H,10H-бензо[*f*]пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазепин-7-ил)ацетамид



К раствору 3-(5-гидроксипент-1-ин-1-ил)-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (703 мг, 2,33 ммоль) в диоксане (25,0 мл) и H₂O (5,00 мл) добавляли соединение NA-8 (500 мг, 1,55 ммоль), Na₂CO₃ (329 мг, 3,10 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (114 мг, 155 мкмоль) при 25 °C. Реакционную смесь дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90 °C в течение 12 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХ-МС продемонстрировал, что соединение **27** было израсходовано полностью и был обнаружен один основной пик необходимого продукта. Реакционную смесь разбавляли H₂O (7,00 мл) и экстрагировали EtOAc (5,00

мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5,00 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 5/1-0/1). Указанное в заголовке соединение (160 мг, выход 24,6 %) получали в виде светло-желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 3-(5-гидроксипент-1-ин-1-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол получали следующим образом.

10 а. 4-Бром-3-йодфенол

К раствору 2-йодфенола (20,0 г, 90,9 ммоль) добавляли Br₂ (18,2 г, 114 ммоль, 5,86 мл) в AcOH (120 мл) при 15°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Анализ посредством ВЭЖХ указывал на то, что соединение **24** было израсходовано полностью. Реакционную смесь перемешивали при 25°C и добавляли насыщенный раствор Na₂S₂O₃ (100 мл), затем его нейтрализовали NaHCO₃ (40,0 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 10/1-1/1). 4-Бром-3-йодфенол (23,0 г, выход 84,6%) получали в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР: CDCl₃-400 МГц, δ: 7,42 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,37 (t, J = 2,8 Гц, 1H), 6,73-6,70 (m, 1H).

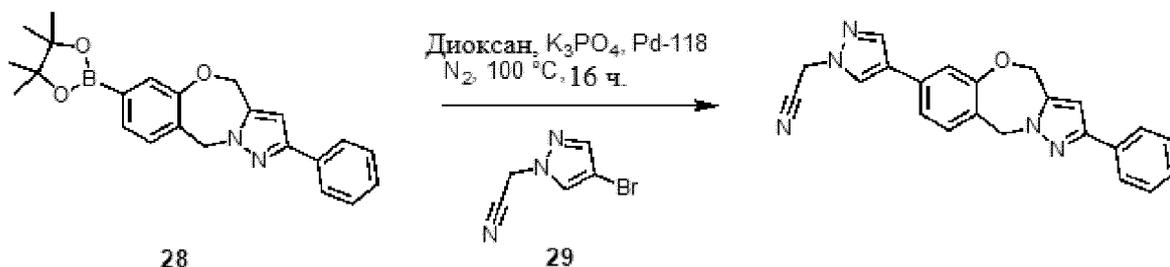
б. 4-Бром-3-(5-гидроксипент-1-ин-1-ил)фенол

К раствору соединения 4-бром-3-йодфенола (23,0 г, 77,0 ммоль) в ACN (115 мл) добавляли соединение 5-гидроксипентина (9,06 г, 108 ммоль) и TEA (15,6 г, 154 ммоль, 21,4 мл). Смесь дегазировали N₂, затем добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,08 г, 1,54 ммоль) и CuI (586 мг, 3,08 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 часов. ТСХ (этилацетат, продукт: R_f = 0,39) указывала на то, что 4-бром-3-йодфенол был израсходован полностью и образовывалось одно новое пятно. Реакционную смесь разбавляли H₂O (70,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (25,0 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20,0 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 5/1-0/1). 4-бром-3-(5-гидроксипент-1-ин-1-ил)фенол (16,0 г, выход 81,5%) получали в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР: CDCl₃-400 МГц, δ: 7,35 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,9 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,67-6,64 (m, 1H), 3,89 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,59 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H).³

в. 3-(5-Гидроксипент-1-ин-1-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол

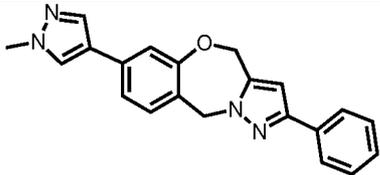
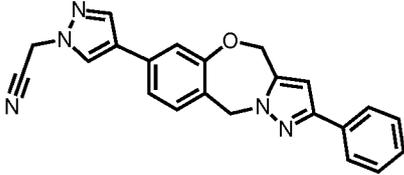
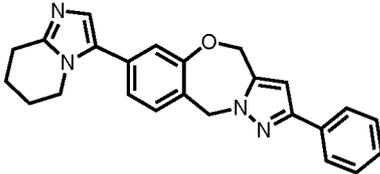
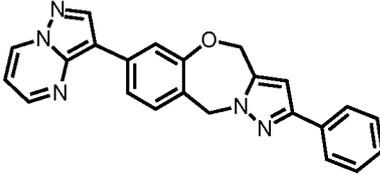
К раствору 4-бром-3-(5-гидроксипент-1-ин-1-ил)фенол (16,0 г, 62,7 ммоль) в DMSO (160 мл) добавляли соединение **15A** (31,9 г, 125 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (5,12 г, 6,27 ммоль) и KOAc (18,5 г, 188 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. Анализ посредством ЖХ-МС продемонстрировал, что 4-бром-3-(5-гидроксипент-1-ин-1-ил)фенол был израсходован полностью и был обнаружен один пик необходимого продукта. Реакционную смесь разбавляли H₂O (70,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (25,0 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20,0 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 10/1-0/1). 3-(5-Гидроксипент-1-ин-1-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол (10,4 г, выход 49,8%, чистота 90,8%) получали в виде коричневого масла. ¹H ЯМР: DMSO-*d*₆ 400 МГц, δ: 7,45 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,74-6,68 (m, 2H), 3,58-3,54 (m, 2H), 2,43 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,73-1,65 (m, 2H), 1,08 (s, 12H). ЖХМС: (M+H⁺): 303,1, рассчитанное значение 302,17.

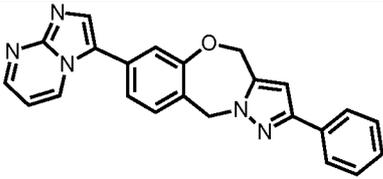
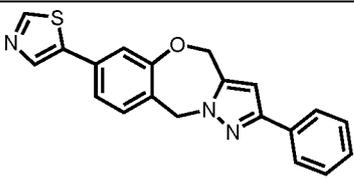
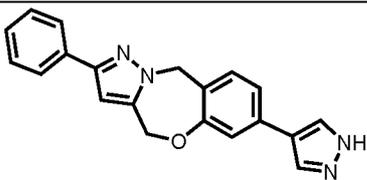
Пример 12: 2-(4-(2-Фенил-4*H*,10*H*-бензо[*f*]пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазепин-7-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)ацетонитрил



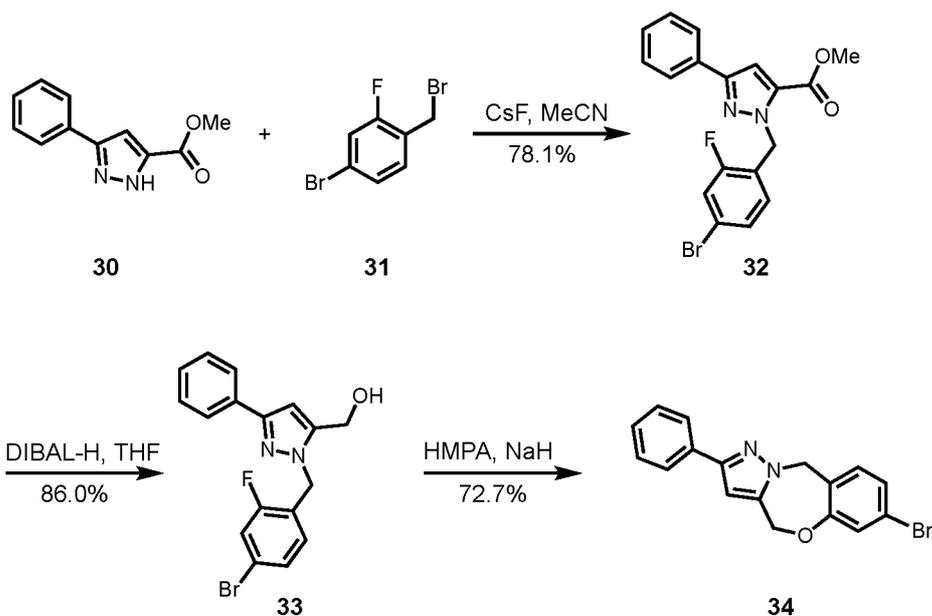
В сосуд, содержащий раствор соединения **28** (0,350 ммоль, 1,00 экв.), соединения **29** (0,525 ммоль, 1,50 экв.) в диоксане (3,0 мл) добавляли K₃PO₄ (2,0 М, 350 мкл) и Pd-118 (0,018 ммоль, 0,05 экв.). Смесь дегазировали и продували N₂, а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления диоксана. В реакционную смесь добавляли 1,0 мл воды и экстрагировали EtOAc (3 мл*3). Собирали органический слой и удаляли растворитель с использованием Speedvac с получением остатков. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонки Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм в условиях муравьиной кислоты (В)) с получением необходимого продукта примера 12 в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,28 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,75-7,80 (m, 2H), 7,37-7,42 (m, 3H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 5,39 (s, 2H). ЖХМС: (M+H⁺): 368, рассчитанное значение 367.

Данную общую процедуру применяли для получения примеров 11–17. Состояние А = препаративная ВЭЖХ в основных условиях; состояние В = препаративная ВЭЖХ в муравьиной кислоте; состояние С = препаративная ТСХ.

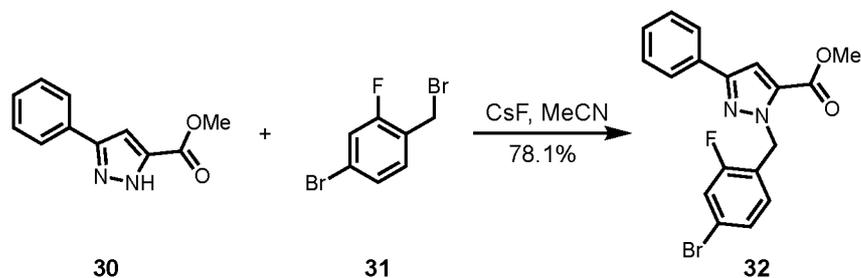
Структура	МС [M+H] ⁺	¹ H ЯМР	Условие	Пример
	343		Б	11
	368	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,28 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,75-7,80 (m, 2H), 7,37-7,42 (m, 3H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 5,39 (s, 2H)	Б	12
	383		Б	13
	380		Б	14

	380		Б	15
	346	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,31-8,36 (m, 1H), 7,75-7,81 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,95 Гц, 1H), 7,36- 7,43 (m, 2H), 7,25- 7,34 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 2,07 (s, 1H)	Б	16
	329		Б	17

а. Синтез 7-бром-2-фенил-4H,10H-бензо[f]пиразоло[5,1-с][1,4]оксазепина (34)



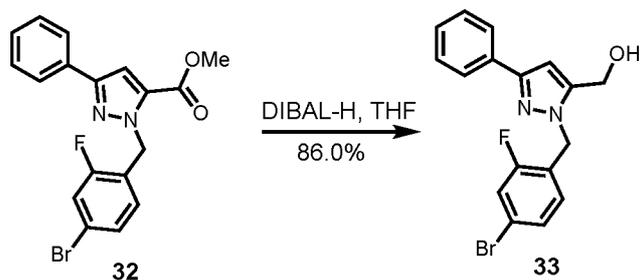
б. Метил 1-(4-бром-2-фторбензил)-3-фенил-1H-пиразол-5-карбоксилат (32)



- 5 К раствору соединения 30 (36,1 г, 134,8 ммоль) в ACN (300 мл) добавляли CsF (41,0 г, 269,8 ммоль) и соединение 31 (30,0 г, 148,4 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) продемонстрировала, что реакция была не завершена. Фильтровали с получением твердого вещества, которое добавляли в воду (200 мл), экстрагировали EtOAc (300 мл × 3), промывали солевым
- 10 раствором (200 мл × 3), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 32 (41,0 г, выход 78,1%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,86-7,84 (m, 2H), 7,59 (dd, *J* = 9,9, 2,1 Гц, 1H), 7,48-7,35 (m, 5H), 6,94 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H). ЖХМС: 389,0, 391,0 ([M+H]⁺).

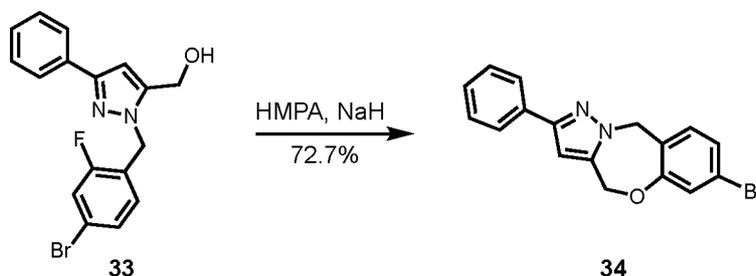
15

в. (1-(4-Бром-2-фторбензил)-3-фенил-1H-пиразол-5-ил)метанол (33)



К смеси соединения 32 (10,0 г, 25,7 ммоль) в THF (100 мл) добавляли DIBAL-H (1,5 М, 34,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. в атмосфере N₂. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) указывала на то, что соединение 32 было израсходовано полностью. Реакционную смесь гасили посредством добавления
 5 раствора тартрата калия-натрия (30 мл). Экстрагировали EtOAc (100 мл x 3), промывали соевым раствором (30 мл x 3), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и перекристаллизовывали МТБЕ с получением соединения 33 (8,0 г, выход 86,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7,76-7,74 (m, 2H), 7,59 (dd, *J* = 9,6, 1,8 Гц, 1H), 7,40-7,35 (m, 3H), 7,31-7,25 (m, 1H), 6,99 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,44-5,40 (m, 3H), 4,53 (d, *J* = 5,4 Гц, 2H).
 10 ЖХМС: 361,0, 363,0 ([M+H]⁺).

г. 7-Бром-2-фенил-4*H*,10*H*-бензо[*f*]пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазепан (34)



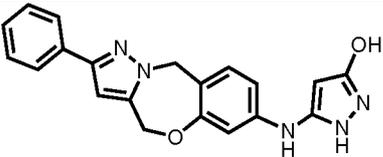
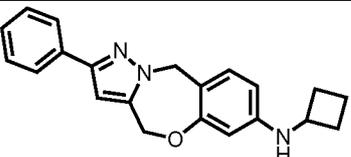
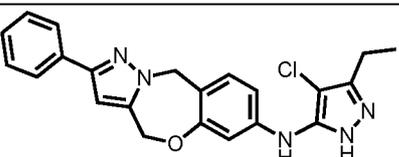
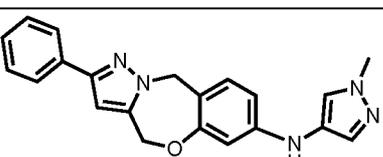
15 К раствору суспендированного NaH (5,7 г, 60%, 141,7 ммоль) в PhMe (1,2 л) добавляли соединение 33 (23,3 г, 64,5 ммоль) и HMPA (230 мл), полученный раствор нагревали до 95°C и температуру поддерживали в течение ночи, после того, как контроль ЖХ-МС показал, что А4 было полностью израсходовано, смесь охлаждали до
 20 комнатной температуры и гасили водой (250 мл), экстрагировали EtOAc (300 мл x 3), промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл x 4), высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухости, остаток перекристаллизовывали в EtOAc с получением соединения 34 (16,0, 72,7%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7,84-7,76 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 3H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H),
 25 6,82 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,41 (s, 2H). ЖХМС: 341,0, 343,1 ([M+H]⁺).

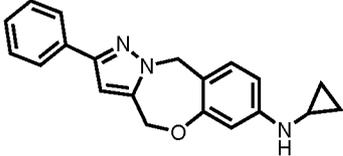
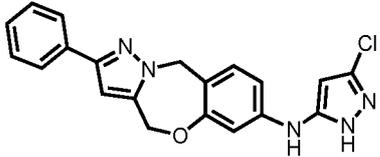
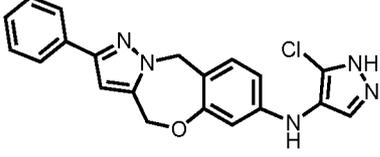
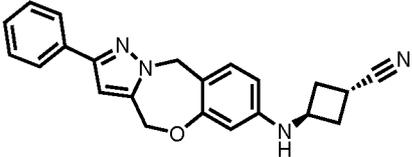
Пример 21: *N*-Циклопентил-2-фенил-4*H*,10*H*-бензо[*f*]пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазепин-7-амин

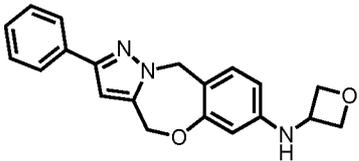
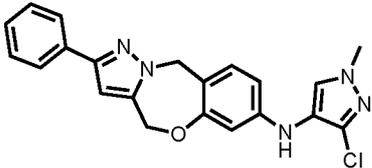
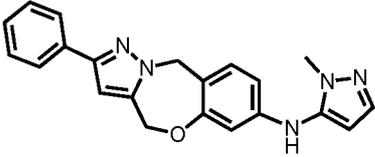
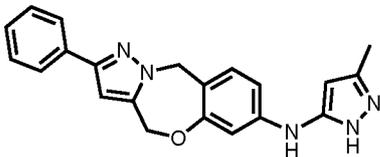
BrettPhos-Pd G3 (4,53 мг, 0,010 ммоль) под защитой N₂. Сосуд закупоривали и смесь нагревали в микроволновой печи при 150°C в течение 5 ч. При проверке посредством ЖХ-МС было продемонстрировано, что реакция обеспечивала необходимый продукт. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили 1,0 мл H₂O и экстрагировали EtOAc (1,50 *3 мл). Органический слой собирали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением необходимого продукта примера 28 (11,6 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): (br s, 1H), 7,82 (d, J=1,59 Гц, 1H), 7,73-7,79 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 3H), 7,25-7,31 (m, 1H), 7,10 (d, J=8,31 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,29 (dd, J=2,32, 8,31 Гц, 1H), 6,16 (d, J=2,32 Гц, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,27 (s, 2H). ЖХМС: 378 ([M+H]⁺).

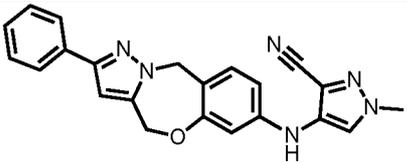
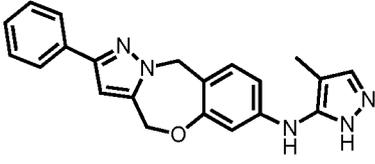
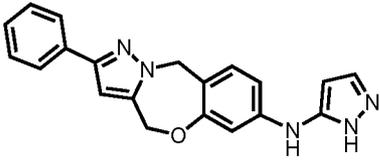
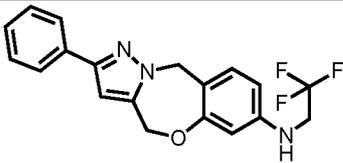
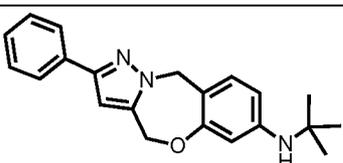
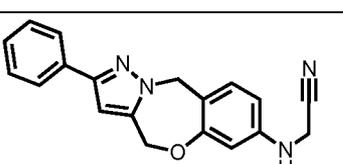
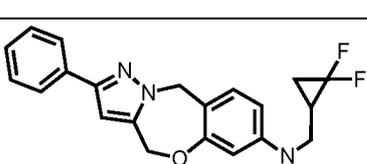
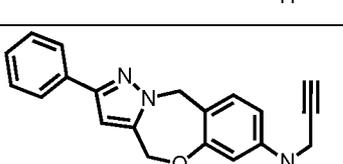
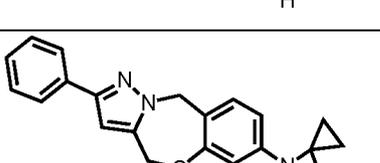
Данную общую процедуру применяли для получения примеров 18–20, 22, 24, 25, 27, 28, 31–36. Состояние А = препаративная ВЭЖХ в основных условиях; состояние В = препаративная ВЭЖХ в муравьиной кислоте; состояние С = препаративная ТСХ.

Соединение	МС [M+H] ⁺	¹ H ЯМР	Условие	Пример
	383		Б	18
	344		А	19
	388		А	20
	346	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) смещение 7,73-7,79 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,03 (d,	А	21

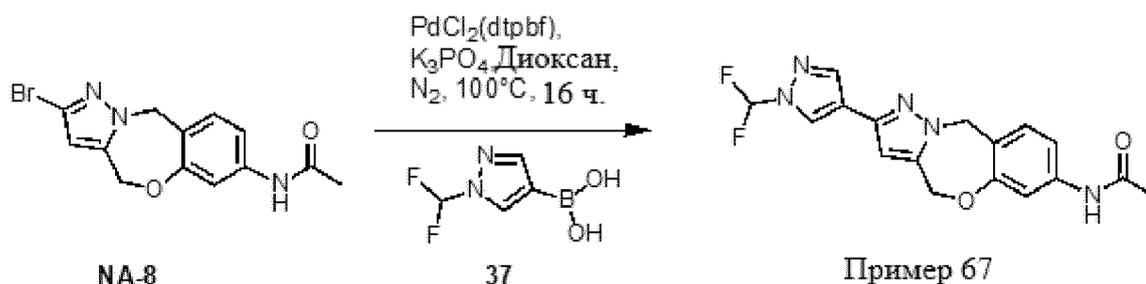
		J=8,44 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,22 (dd, J=2,26, 8,25 Гц, 1H), 6,13 (d, J=2,20 Гц, 1H), 5,68 (d, J=6,60 Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 3,63 (sxt, J=6,21 Гц, 1H), 1,82-1,92 (m, 2H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,49-1,55 (m, 2H), 1,33-1,43 (m, 2H)		
	360		Б	22
	332		А	23
	406		А	24
	358		А	25

	318		A	26
	378		A	27
	378	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) смещение 12,95 (br s, 1H), 7,82 (d, J=1,59 Гц, 1H), 7,73-7,79 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 3H), 7,25-7,31 (m, 1H), 7,10 (d, J=8,31 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,29 (dd, J=2,32, 8,31 Гц, 1H), 6,16 (d, J=2,32 Гц, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,27 (s, 2H)</p>	A	28
	357		A	29

	334		Б	30
	392	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) смещение 8,07 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75-7,79 (m, 2H), 7,39 (t, J=7,58 Гц, 2H), 7,26- 7,31 (m, 1H), 7,16 (d, J=8,44 Гц, 1H), 7,02 (d, J=2,20 Гц, 1H), 6,94 (dd, J=2,26, 8,38 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,37 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,07 (s, 1H)</p>	А	31
	358		А	32
	358		А	33

	383		A	34
	358		A	35
	344		A	36
	360		A	37
	334		A	38
	317		Б	39
	368		A	40
	316		Б	41
	348		A	42

Пример 67: *N*-(2-(1-(Дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-4*H*,10*H*-бензо[*f*]пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазепин-7-ил)ацетамид



В сосуд, содержащий раствор **NA-8** (0,120 ммоль, 1,00 экв.), **соединения 37** (0,180 ммоль, 1,50 экв.) в диоксане (1,0 мл) добавляли K_3PO_4 (2 М, 120 мкл) и $\text{PdCl}_2(\text{dtpbf})$

5 (0,006 ммоль, 0,05 экв.). Смесь дегазировали и продували N_2 , а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления диоксана. В реакционную смесь добавляли 1,0 мл воды и экстрагировали EtOAc (1,0 мл*2). Собирали органический слой и удаляли растворитель с использованием Speedvac с получением остатков. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением примера 67 (14,1 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,65-7,98 (m, 1H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,13 (dd, $J = 1,69, 8,32$ Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 2,01 (s, 3H). ЖХМС: 360 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

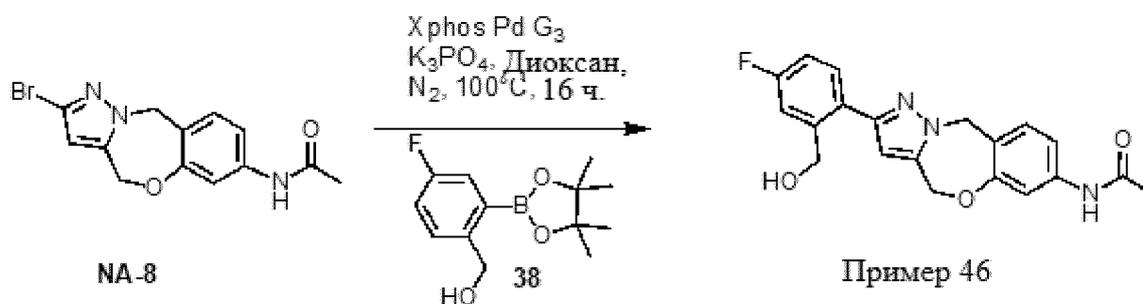
10

Данную общую процедуру применяли для получения примеров 43–45, 47–50, 42–56, 58–62, 64–72, 74, 76–83, 85, 89–90, 92–96, 100, 103, 106–107. Состояние А = препаративная ВЭЖХ в основных условиях; состояние В = препаративная ВЭЖХ в муравьиной кислоте; состояние С = препаративная ТСХ.

15

Пример 46: *N*-(2-(4-Фтор-2-(гидроксиметил)фенил)-4H,10H-бензо[*f*]пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазепин-7-ил)ацетамид

20

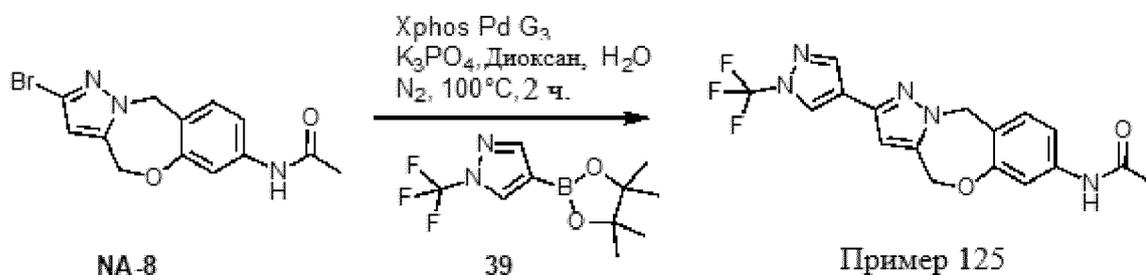


В сосуд, содержащий раствор **NA-8** (0,120 ммоль, 1,00 экв.), **соединения 38** (0,180 ммоль, 1,50 экв.) в диоксане (1,0 мл) добавляли K_3PO_4 (2 М, 120 мкл) и Xphos Pd G_3 (0,006 ммоль, 0,05 экв.). Смесь дегазировали и продували N_2 , а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления диоксана. В реакционную

25

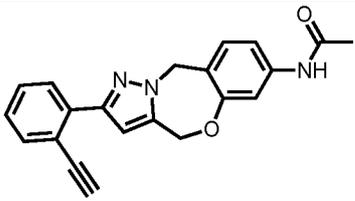
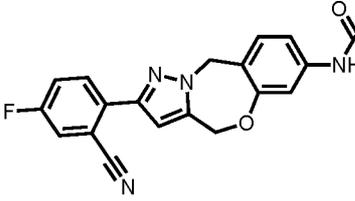
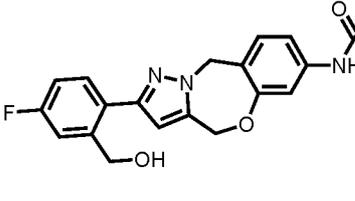
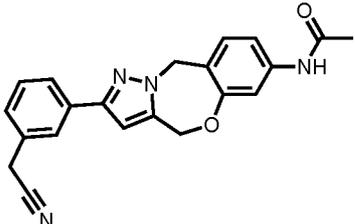
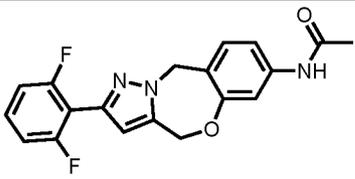
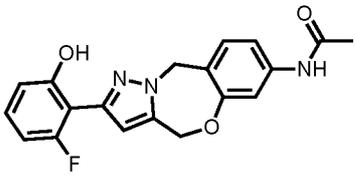
смесь добавляли 1,0 мл воды и экстрагировали EtOAc (1,0 мл*2). Собирали органический слой и удаляли растворитель с использованием Speedvac с получением остатков. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением примера 46 (26,4 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,97 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 5,94, 8,57 Гц, 1H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,04-7,18 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,31-5,39 (m, 3H), 4,68 (d, J = 5,75 Гц, 2H), 2,02 (s, 3H). ЖХМС: 368 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Данную общую процедуру применяли для получения примеров 46, 51, 57, 63, 73, 75, 84, 86–88, 91, 97–99, 101–102, 104–105. Состояние А = препаративная ВЭЖХ в основных условиях; состояние В = препаративная ВЭЖХ в муравьиной кислоте; состояние С = препаративная ТСХ.

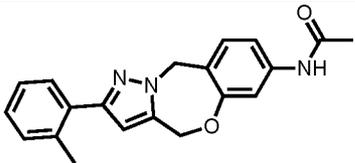
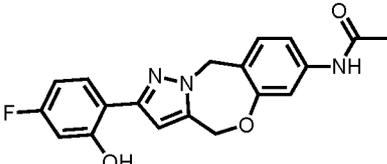
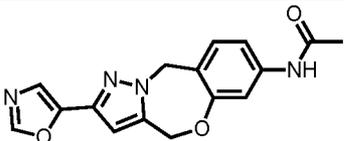
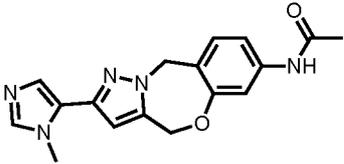
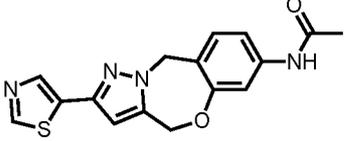
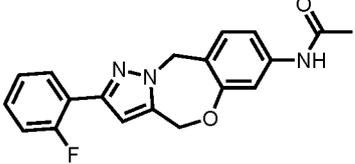
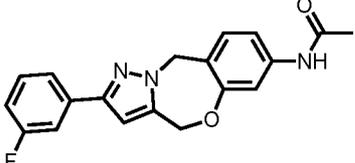
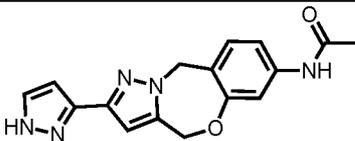
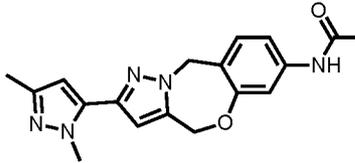
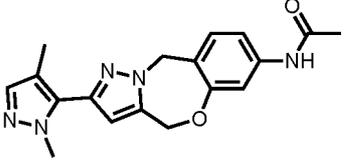
Пример 125: N-(2-(1-(Трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-4H,10H-бензо[*f*]пиразоло[5,1-с][1,4]оксазепин-7-ил)ацетамид

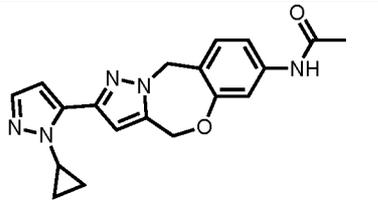
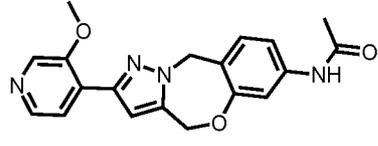
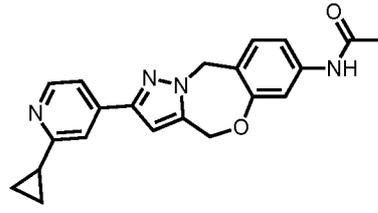
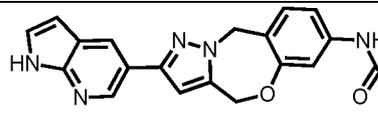
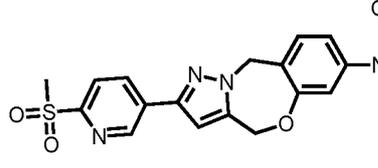
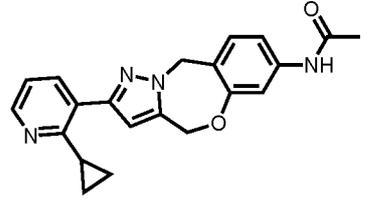
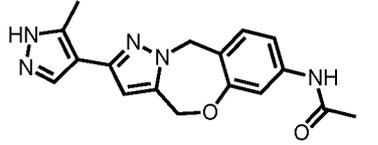
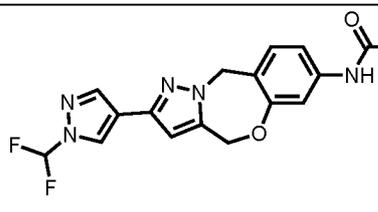


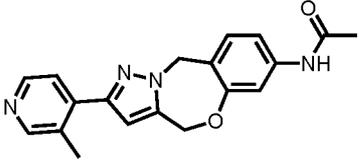
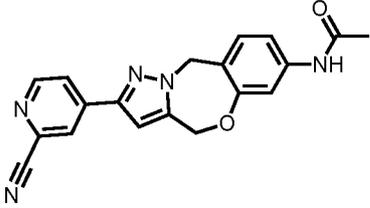
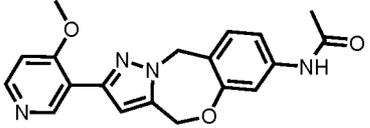
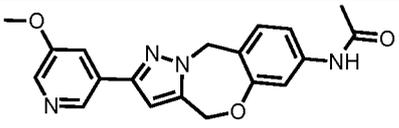
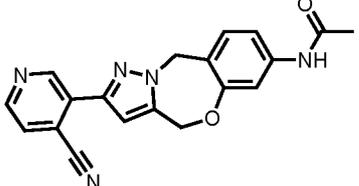
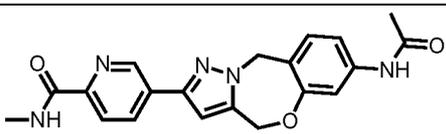
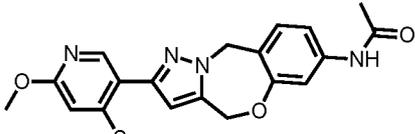
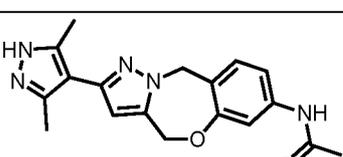
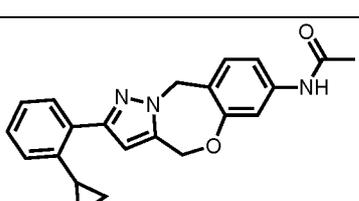
В сосуд, содержащий раствор **NA-8** (0,30 ммоль, 1,00 экв.), **соединения 39** (0,30 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (0,15 М) и воде (0,15 М) добавляли K_3PO_4 (3 ммоль, 10 экв.) и Xphos Pd G3 (0,015 ммоль, 0,05 экв.). Смесь дегазировали и продували N_2 , а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разводили водой для осаждения продукта после фильтрации. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с получением примера 125 (59,6 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,95 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,24 (t, J = 0,9 Гц, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 2,02 (s, 3H). ЖХМС: 378,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Данную общую процедуру применяли для получения примеров 108–129. Состояние А = препаративная ВЭЖХ в основных условиях; состояние В = препаративная ВЭЖХ в муравьиной кислоте; состояние С = препаративная ТСХ.

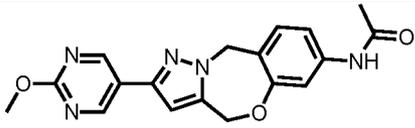
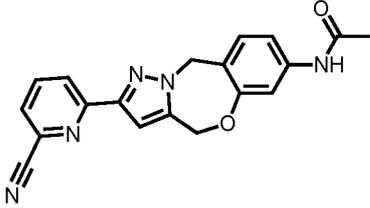
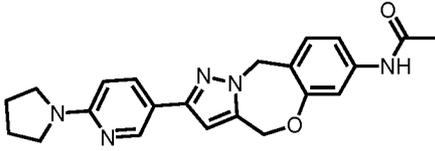
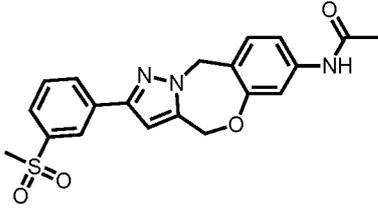
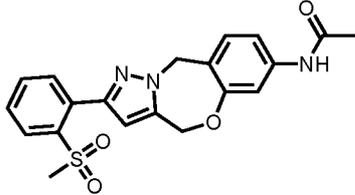
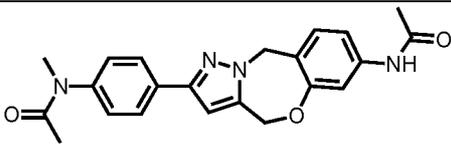
Структура	МС $[\text{M}+\text{H}]^+$	^1H ЯМР	Условие	Пример
	366		В	43

	344		A	44
	363		A	45
	368	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,97 (s, 1H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 5,94, 8,57 Гц, 1H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,04-7,18 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,31-5,39 (m, 3H), 4,68 (d, <i>J</i> = 5,75 Гц, 2H), 2,02 (s, 3H)	A	46
	359		A	47
	356		A	48
	354		A	49

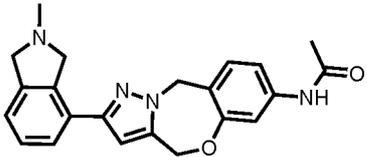
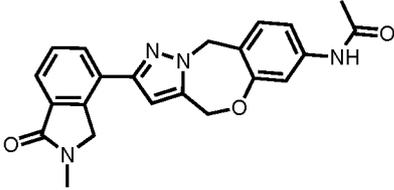
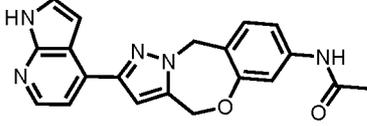
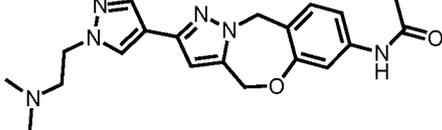
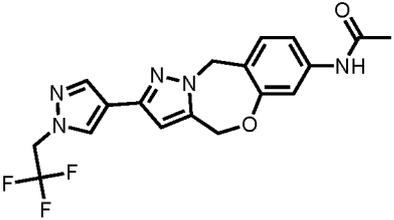
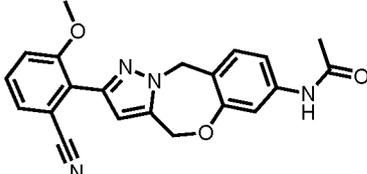
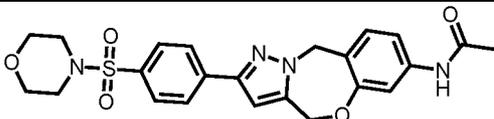
	334		Б	50
	354		A	51
	311		A	52
	324		B	53
	327		A	54
	338		A	55
	338		B	56
	310		A	57
	338		A	58
	338		A	59

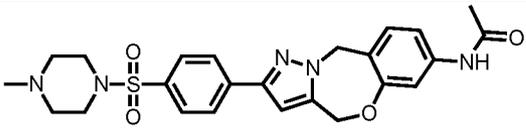
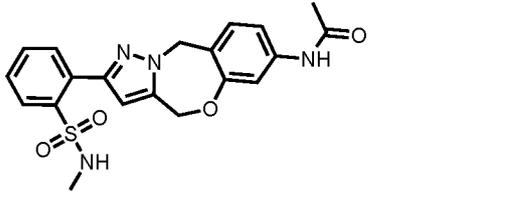
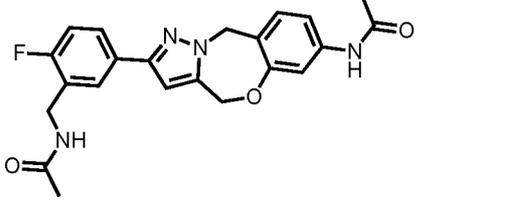
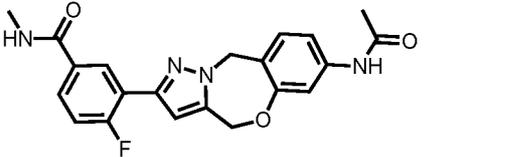
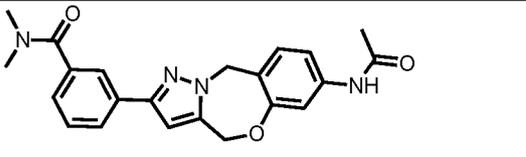
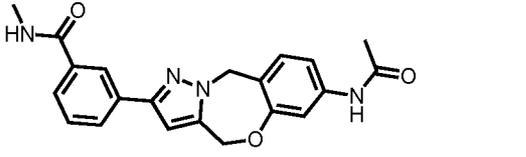
	350		A	60
	351		A	61
	361		A	62
	360		A	63
	399		A	64
	361		A	65
	324		A	66
	360	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,96 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,65-7,98 (m, 1H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 1,69, 8,32 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,54 (s,	A	67

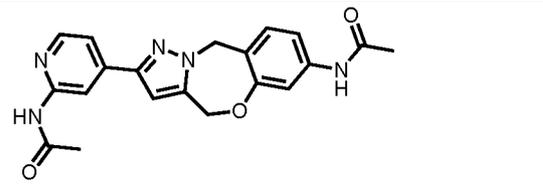
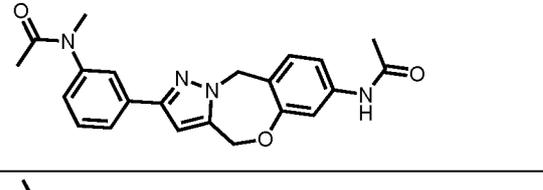
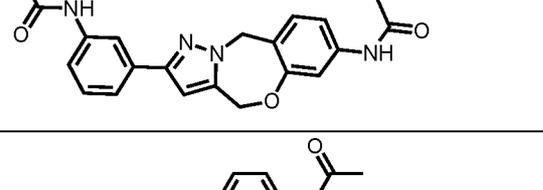
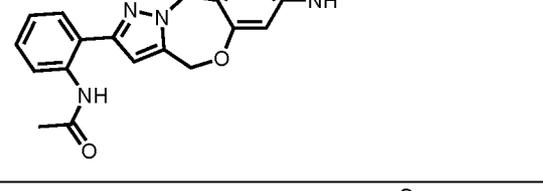
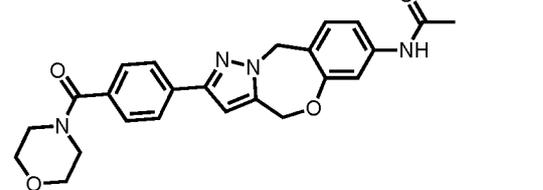
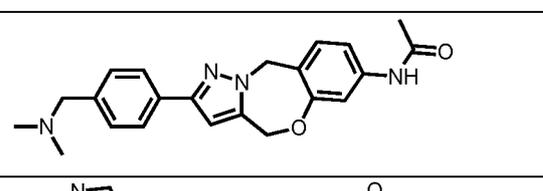
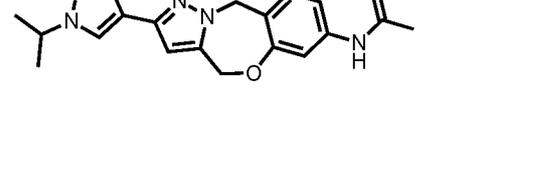
		2H), 5,33 (s, 2H), 2,01 (s, 3H)		
	335		A	68
	346		A	69
	351		A	70
	351		A	71
	346		A	72
	378		A	73
	397		A	74
	338		A	75
	360		A	76

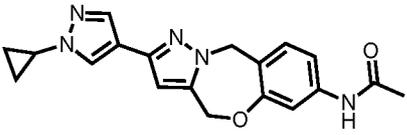
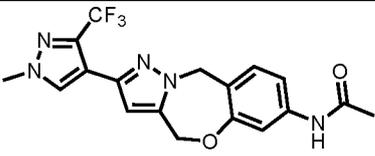
	352		A	77
	346	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,38 Гц, 1H), 8,07 (t, J = 7,88 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 7,63 Гц, 1H), 7,23-7,33 (m, 2H), 7,15 (br d, J = 8,13 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,23 (s, 1H), 1,12-1,17 (m, 1H)	A	78
	390		A	79
	398		B	80
	398		A	81
	391	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,96 (s, 1H), 7,82 (br d,	A	82

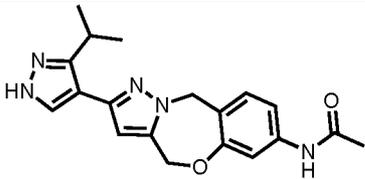
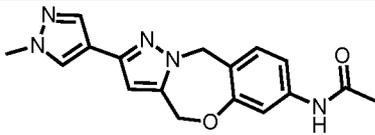
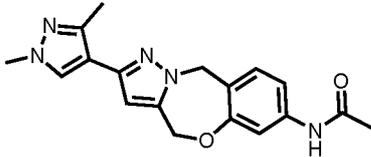
		$J = 8,13$ Гц, 2H), 7,34 (br d, $J = 8,25$ Гц, 2H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,14 (dd, $J = 2,06$, 8,32 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,16 (br s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,69-1,91 (m, 3H)		
	364		A	83
	375		A	84
	382		A	85
	376		A	86
	377		A	87
	413	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,55 (br s, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,79	A	88

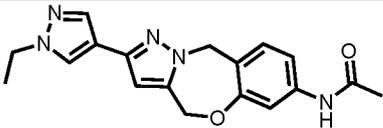
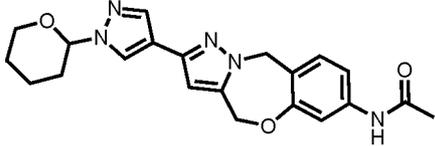
		(dd, $J = 1,38$, 7,88 Гц, 1H), 7,54 (dd, $J = 0,81, 8,19$ Гц, 1H), 7,31-7,38 (m, 3H), 7,12-7,23 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,02 (s, 3H)		
	375		A	89
	389		A	90
	360		A	91
	381		A	92
	392		A	93
	375		A	94
	469		A	95

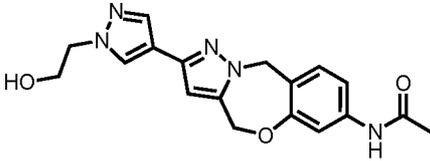
	482		B	96
	413		A	97
	409		A	98
	395		A	99
	391	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,96 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,88 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,45 (t, J = 7,69 Гц, 1H), 7,24-7,33 (m, 3H), 7,14 (dd, J = 1,94, 8,32 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 2,86-3,05 (m, 6H), 2,02 (s, 3H)	A	100
	377		A	101

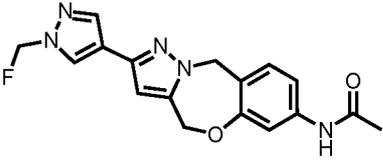
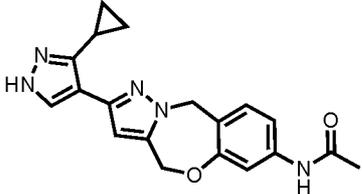
	378		A	102
	391		A	103
	377		A	104
	377		A	105
	433		A	106
	377		A	107
	352,1	1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,94 (s, 1H), 8,02 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,30 – 7,21 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,49 (hept,	A	108

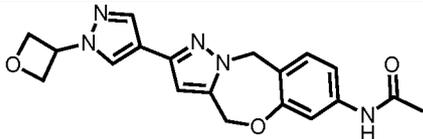
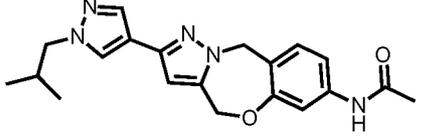
		J = 6,7 Гц, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,7 Гц, 6H).		
	350,1	1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,94 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,72 (tt, J = 7,4, 3,9 Гц, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,09 – 0,91 (m, 4H).	A	109
	392,1	1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,95 (s, 1H), 8,19 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,27 (dd, J = 5,3, 3,1 Гц, 2H), 7,14 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).	A	110

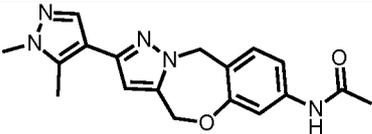
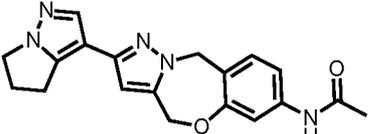
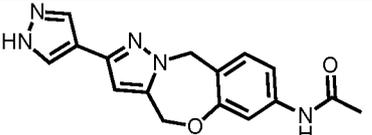
	352,1	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,61 (s, 1H), 12,44 (s, 0H), 9,94 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,54 (s, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,9 Гц, 6H). (наблюдалась смесь таутомеров)</p>	А	111
	324,1	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,94 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,66 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,30 – 7,21 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,01 (s, 3H)</p>	Б	112
	338,1	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,94 (s, 1H), 7,84 (s, 1H),</p>	Б	113

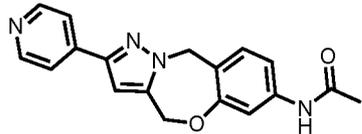
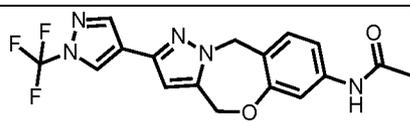
		7,30 – 7,23 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).		
	338,1	1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,94 (s, 1H), 7,99 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,30 – 7,21 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,13 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,3 Гц, 3H)	Б	114
	394,1	1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,94 (s, 1H), 8,14 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,33 – 7,21 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц,	Б	115

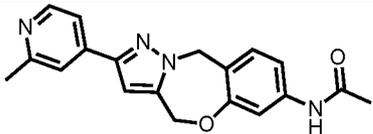
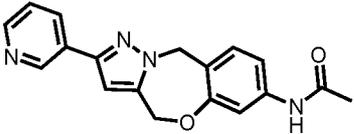
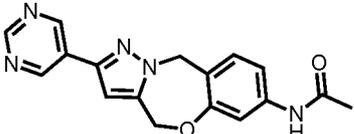
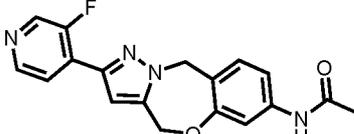
		<p>1H), 6,51 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,39 (dd, J = 9,9, 2,4 Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,97 – 3,88 (m, 1H), 3,63 (ddd, J = 13,8, 7,2, 5,1 Гц, 1H), 2,17 – 2,03 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,93 (s, 2H), 1,98 – 1,87 (m, 0H), 1,66 (ddt, J = 19,0, 13,8, 6,1 Гц, 1H), 1,54 (dq, J = 9,8, 4,6 Гц, 2H).</p>		
	354,1	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,94 (s, 1H), 7,96 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,30 – 7,21 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,89 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 4,14 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,73 (q, J = 5,6 Гц,</p>	Б	116

		2H), 2,01 (s, 3H).		
	342,1	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,94 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,95 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,31 – 7,21 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 2,02 (s, 3H).</p>	А	117
	350,1	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,40 (s, 0H), 12,36 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 7,60 (s, 0H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 2,31 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 2,02 (s, 3H), 0,96 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 0,85–0,78 (m, 3H).</p>	Б	118

	366,1	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,94 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,58 (p, J = 7,0 Гц, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,96 – 4,86 (m, 4H), 2,01 (s, 3H).</p>	Б	119
	366,1	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,94 (s, 1H), 7,96 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,30 – 7,21 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,91 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 2,11 (hept, J = 6,8 Гц, 1H), 2,01 (s, 3H), 0,83 (d, J = 6,7 Гц, 6H).</p>	А	120

	338,1	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,94 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).</p>	A	121
	350,1	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,95 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,07 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,99 – 2,91 (m, 2H), 2,64 – 2,50 (m, 2H), 2,01 (s, 3H).</p>	A	122
	324,1	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,94 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,30 – 7,21 (m, 2H), 7,12 (dd, J =</p>	A	123

		8,3, 2,1 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).		
	321,1	1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,97 (s, 1H), 8,60 – 8,54 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,76 – 7,70 (m, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 2,02 (s, 3H).	A	124
	378,1	1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,95 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,24 (t, J = 0,9 Гц, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 2,02 (s, 3H).	Б	125

	335,1	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,96 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 5,3, 1,6 Гц, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).</p>	Б	126
	321,1		А	127
	322,1	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,96 (s, 1H), 9,17 (s, 2H), 9,12 (s, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 2,02 (s, 3H).</p>	А	128
	339,1	<p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,95 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,44 (s, 1H),</p>	Б	129

		7,90 (dd, J = 6,7, 5,0 Гц, 1H), 7,34 – 7,22 (m, 2H), 7,14 (td, J = 8,5, 2,1 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 5,66 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 2,02 (d, J = 2,6 Гц, 3H).		
--	--	--	--	--

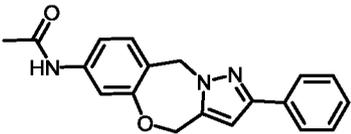
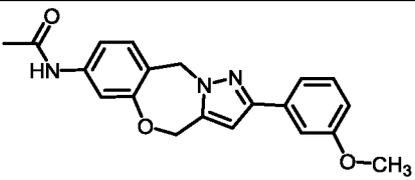
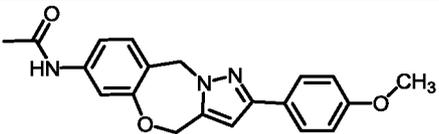
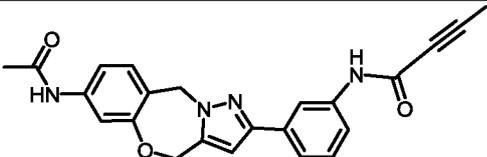
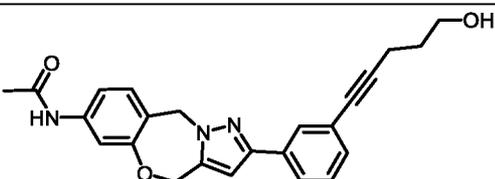
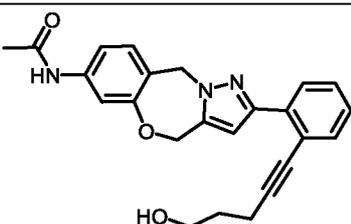
Пример анализа 1: LDC7559 не ингибирует GSDMD

Сообщалось, что LDC7559 блокирует активность порообразования GSDMD (Sollberger et al., 2018). Была проверена способность ингибировать GSDMD-зависимый пироптоз в первичных человеческих моноцитах и человеческих моноцитарных клетках THP-1 (фиг. 1A-C). При использовании высвобождения лактатдегидрогеназы (ЛДГ) для мониторинга клеточной гибели LDC7559 не изменял GSDMD-зависимый пироптоз, индуцированный нигерицином, цитоплазматическим ЛПС или цитоплазматическим поли(дезоксиаденозин-дезокситимидином) [поли(dA-dT)] (фиг. 1A). GSDMD-зависимое высвобождение интерлейкина-1 β (IL-1 β) из моноцитов в ответ на нигерицин или поли(dA-dT) также происходило нормально в присутствии LDC7559 (фиг. 1B). Вестерн-блоттинг подтвердил, что LDC7559 не предотвращает ЛПС-индуцированное расщепление GSDMD (фиг. 1C). Соответственно, LDC7559 не ингибировал расщепление рекомбинантного GSDMD каспазой-4 (фиг. 1D). Он также не мешал порообразующему фрагменту GSDMD пермеабиллизировать липосомы (фиг. 1E). Напротив, ингибирование GSDMD дисульфирамом (Hu et al., 2020) предотвращало пермеабиллизацию липосом (фиг. 1E). Было установлено, что LDC7559 не ингибирует GSDMD.

Пример анализа 2: Количественная оценка нетоза с использованием SYTOX Green.

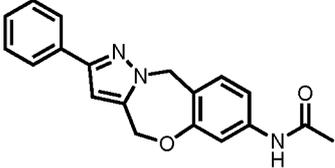
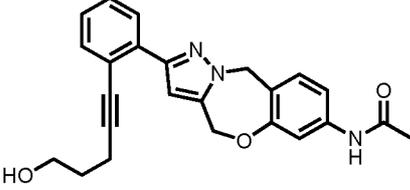
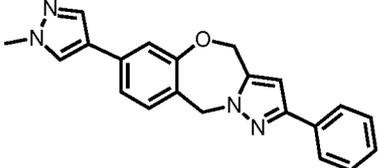
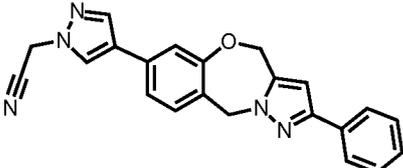
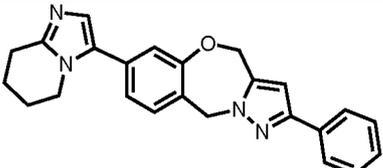
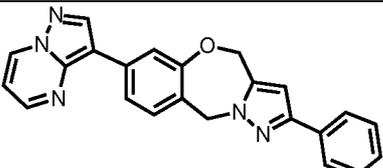
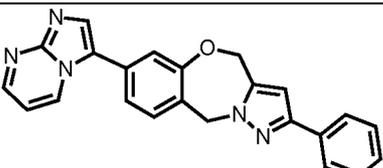
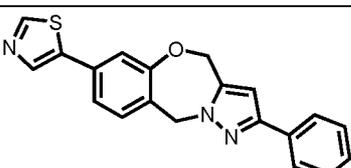
Полуавтоматический анализ обоих фазовых и флуоресцентных изображений нейтрофилов, окрашенных SYTOX Green, проводили с использованием алгоритма MATLAB. Подсчет общего количества клеток проводили посредством подсчета стандартного отклонения фазы и радиальной симметрии. Классификацию нетоза в клетках проводили посредством измерения площади ДНК на флуоресцентном изображении и сравнения с выбранным внутренним обучающим набором для каждого

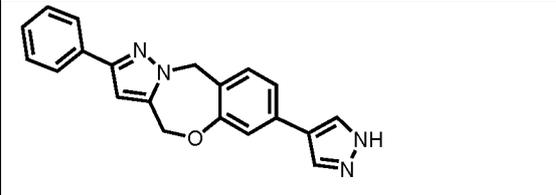
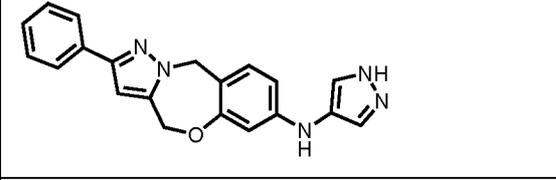
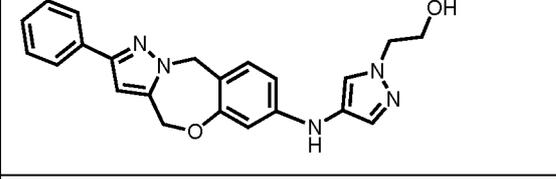
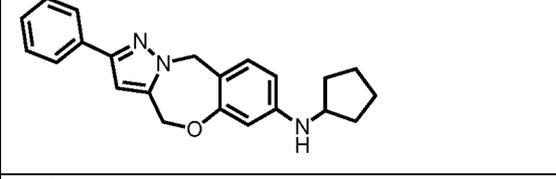
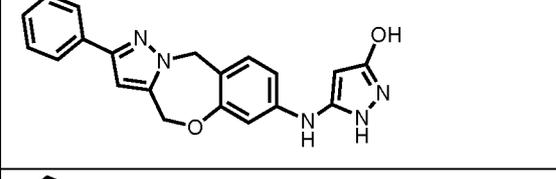
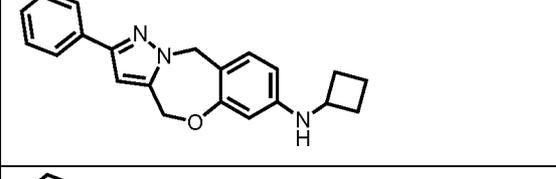
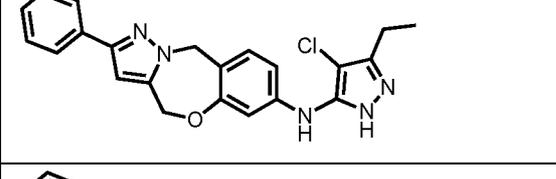
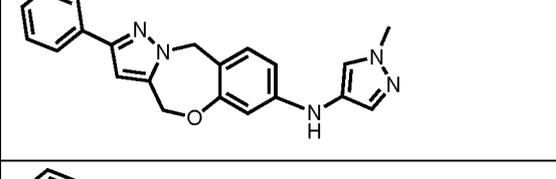
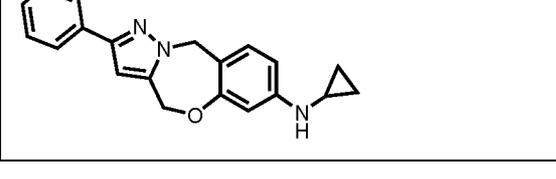
эксперимента. Нестимулированные клетки и РМА-стимулированные, ингибированные пиоцианином клетки служили отрицательным контролем. Положительным контролем служили РМА-стимулированные клетки. NET-образующие клетки представлены в процентах от общего количества клеток. Данные для иллюстративных соединений по настоящему изобретению приведены в следующей таблице.

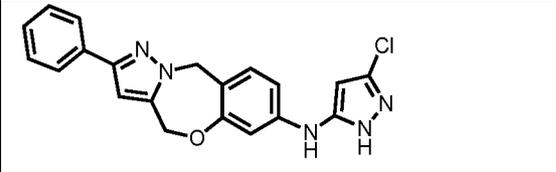
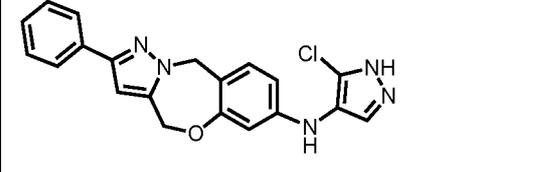
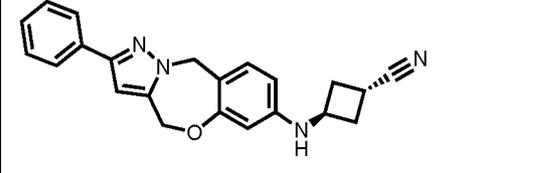
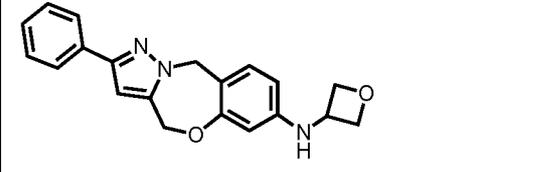
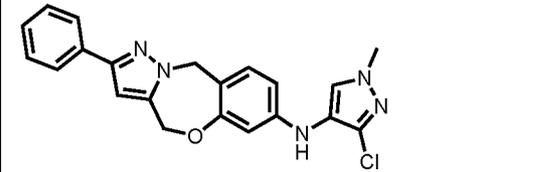
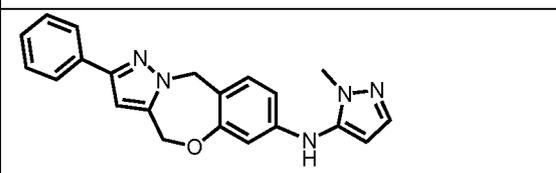
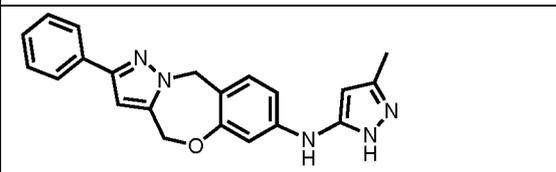
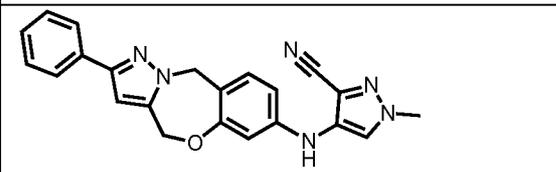
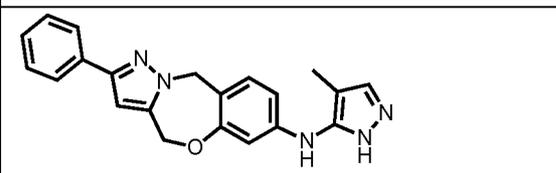
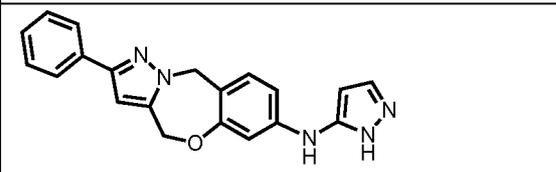
Пример	Соединение	IC ₅₀ (мкМ)
1		0,19 ± 0,03
2		0,9 ± 0,2
3		0,52 ± 0,06
4		0,8 ± 0,02
5		3 ± 1
6		0,004 ± 0,0005

Полуавтоматический анализ обоих фазовых и флуоресцентных изображений нейтрофилов, окрашенных SYTOX Green, проводили с использованием алгоритма MATLAB. Подсчет общего количества клеток проводили посредством подсчета стандартного отклонения фазы и радиальной симметрии. Классификацию нетоза в клетках проводили посредством измерения площади ДНК на флуоресцентном изображении и сравнения с выбранным внутренним обучающим набором для каждого эксперимента. Нестимулированные клетки и РМА-стимулированные, ингибированные пиоцианином клетки служили отрицательным контролем. Положительным контролем

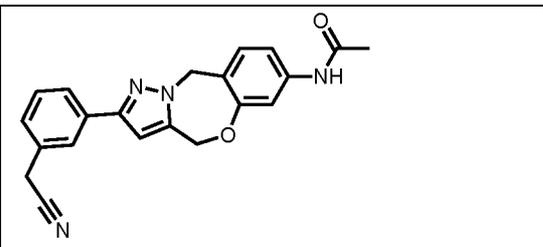
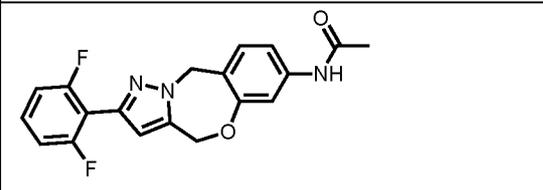
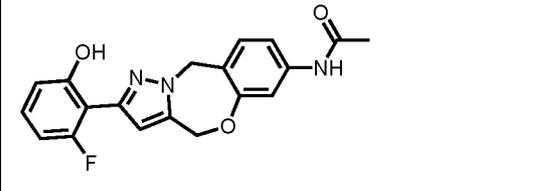
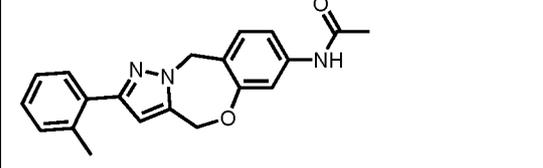
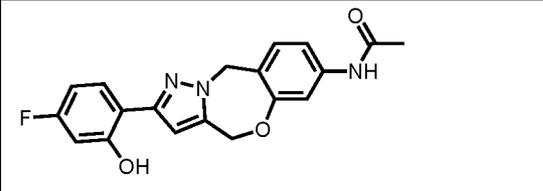
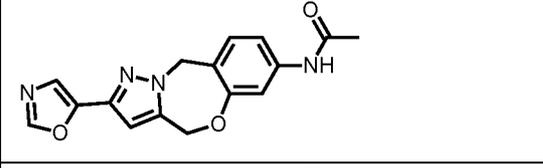
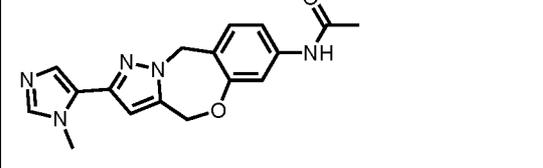
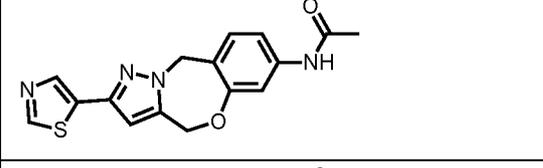
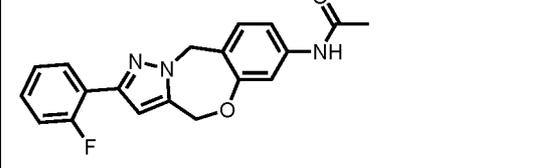
служили РМА-стимулированные клетки. NET-образующие клетки представлены в процентах от общего количества клеток. Данные при концентрации 5 мкМ представлены в следующей таблице.

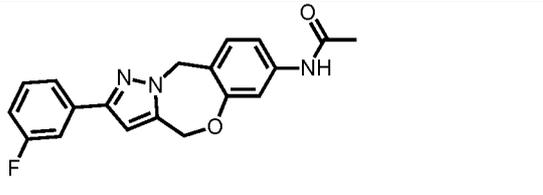
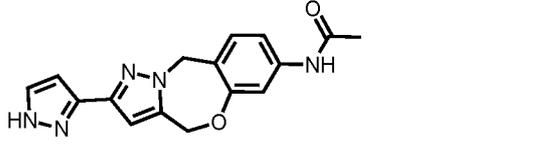
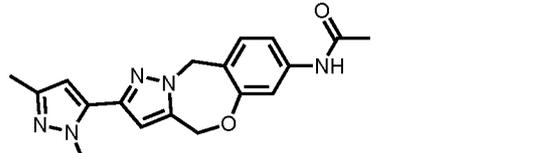
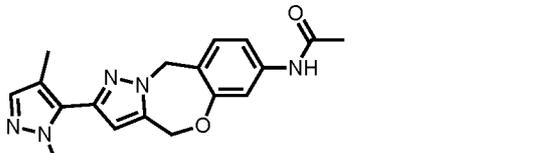
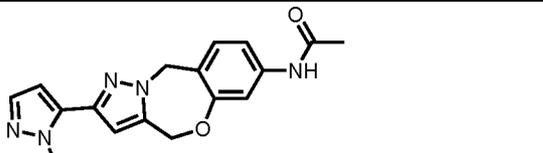
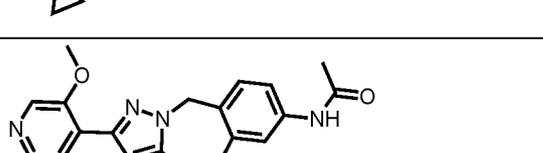
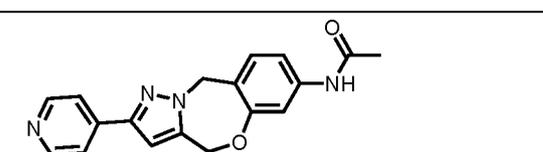
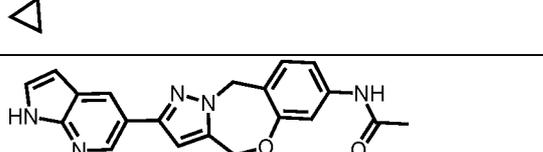
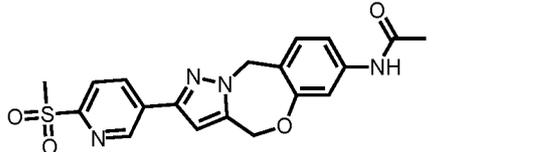
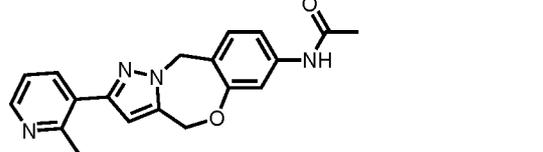
Пример	Соединение	5 мкМ (% нетоза)
1		37,78
6		58,67
11		80,81
12		81,41
13		80,46
14		83,04
15		77,26
16		80,91

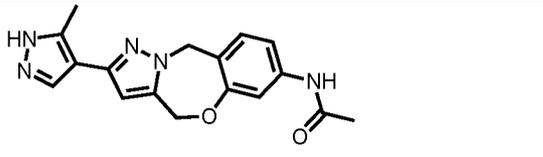
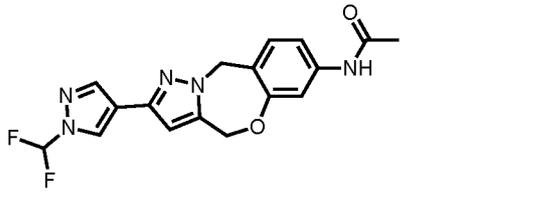
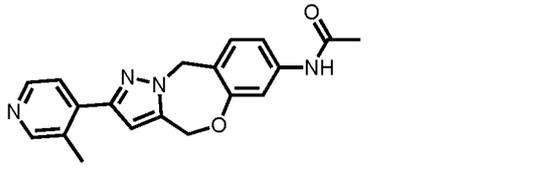
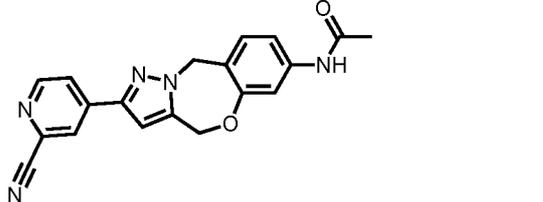
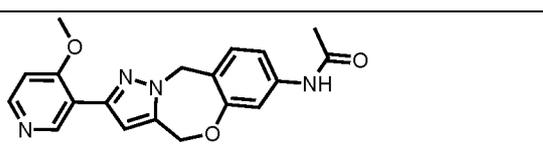
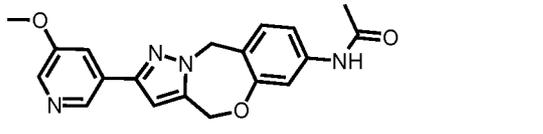
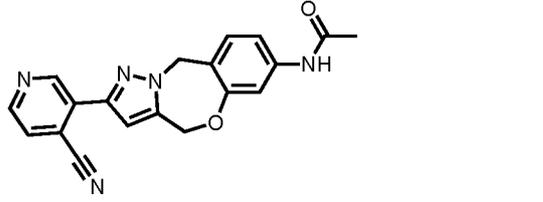
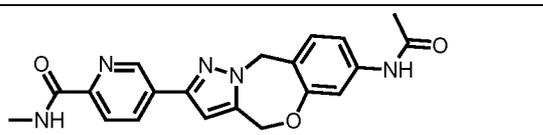
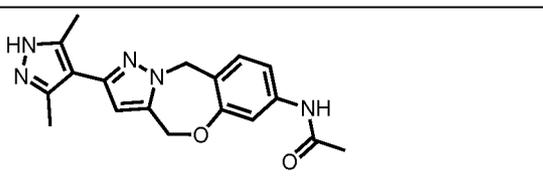
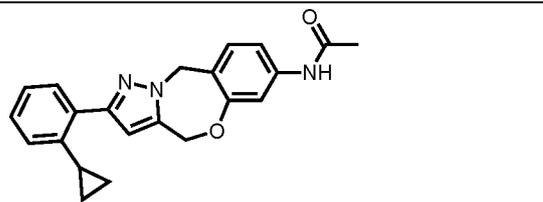
17		76,49
18		79,81
19		62,75
20		77,97
21		86,47
22		79,55
23		86,22
24		81,55
25		78,63
26		78,70

27		54,56
28		44,49
29		87,44
30		84,70
31		85,26
32		76,40
33		69,42
34		80,80
35		73,98
36		46,06

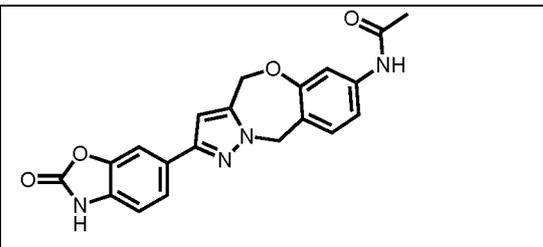
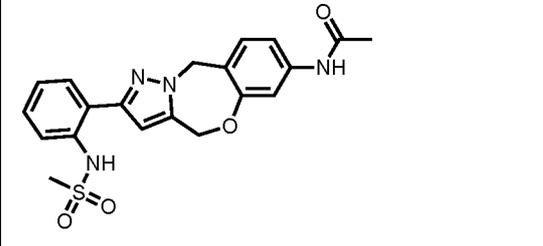
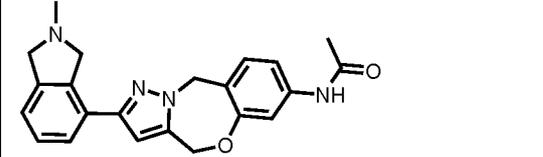
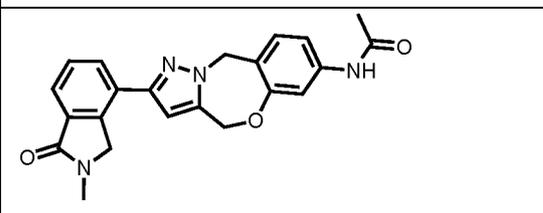
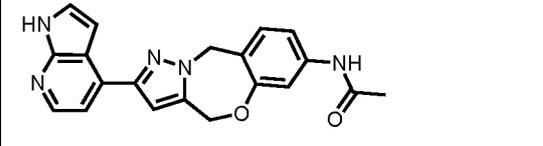
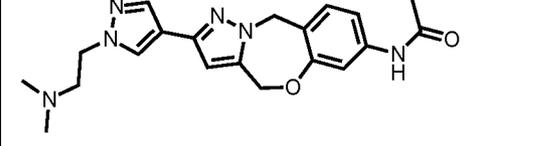
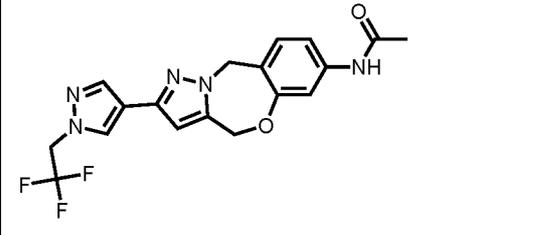
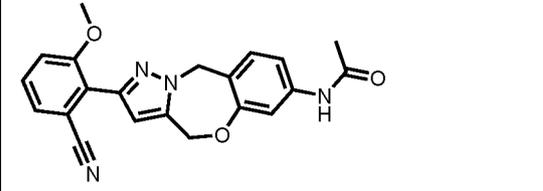
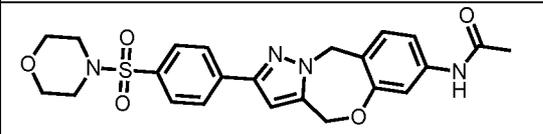
37		83,25
38		81,48
39		52,08
40		71,44
41		73,65
42		82,57
43		49,48
44		83,27
45		56,95
46		51,25

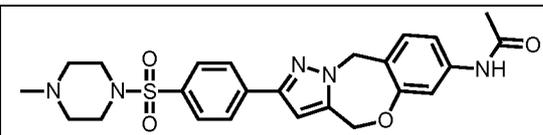
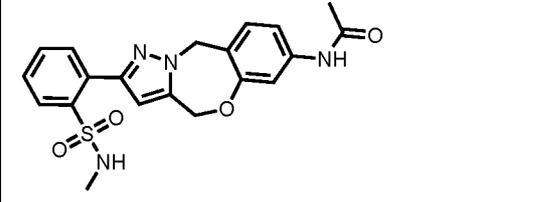
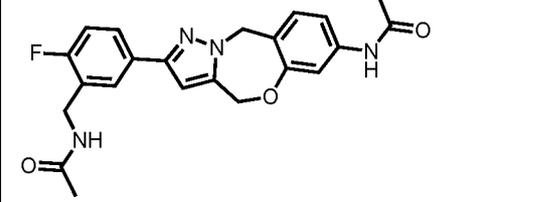
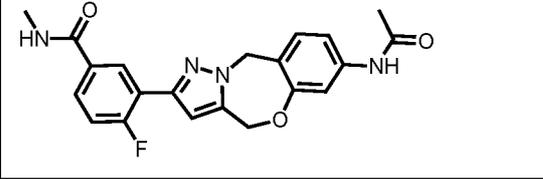
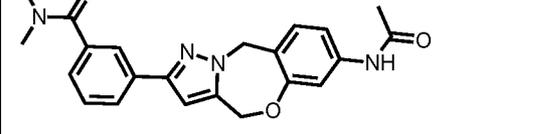
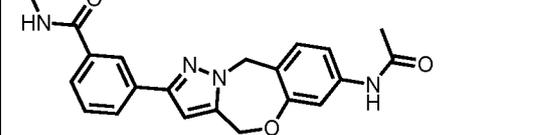
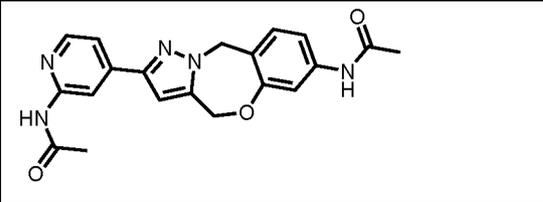
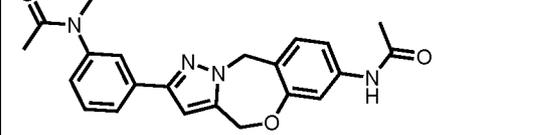
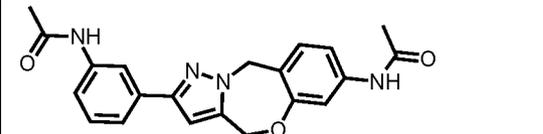
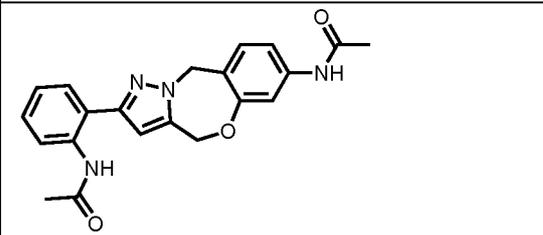
47		62,82
48		42,40
49		42,24
50		72,49
51		57,20
52		66,03
53		57,77
54		37,45
55		36,33

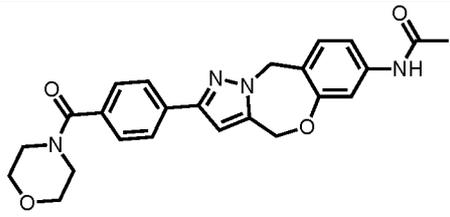
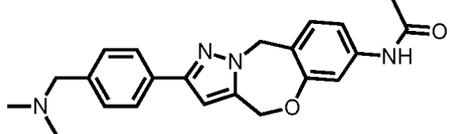
56		35,77
57		87,44
58		53,96
59		66,88
60		63,78
61		78,57
62		41,23
63		80,04
64		75,82
65		83,56

66		84,91
67		39,88
68		43,49
69		66,18
70		78,10
71		69,95
72		80,10
73		82,63
75		85,26
76		63,32

77		86,51
78		58,91
79		83,33
80		46,95
81		84,34
82		77,67
83		51,91
84		42,93
85		74,51
86		84,35

87		78,92
88		71,64
89		84,44
90		78,83
91		77,13
92		81,09
93		73,17
94		90,90
95		85,90

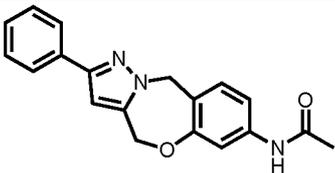
96		82,37
97		81,93
98		48,65
99		84,59
100		85,05
101		85,18
102		85,50
103		75,39
104		26,79
105		70,78

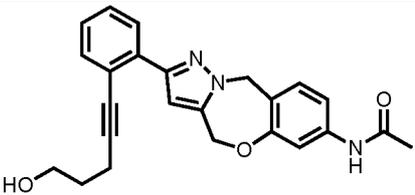
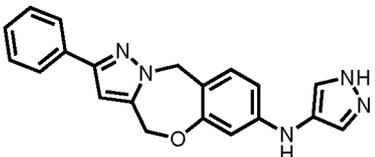
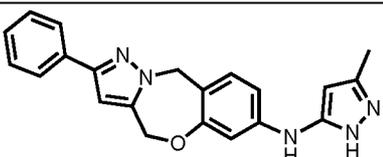
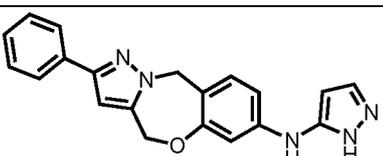
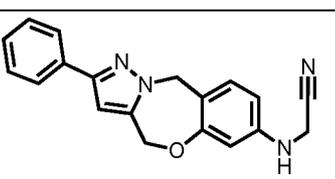
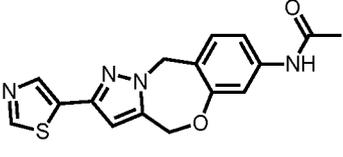
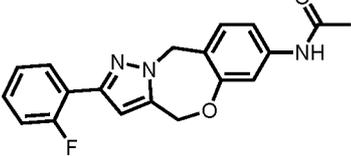
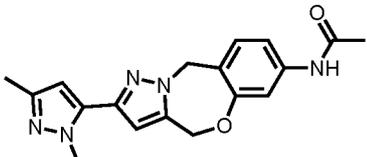
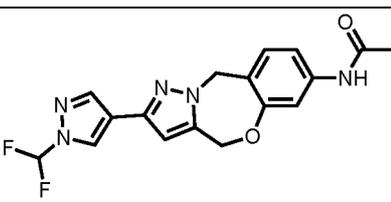
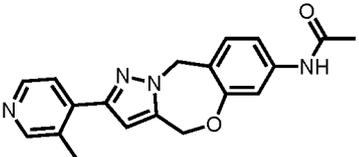
106		86,21
107		85,67
н. з.	Без обработки	14,54
н. з.	Носитель	79,66
н. з.	Апоцинин (100 мкМ)	29,06

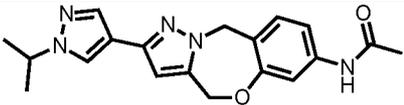
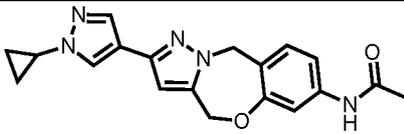
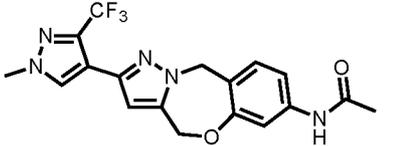
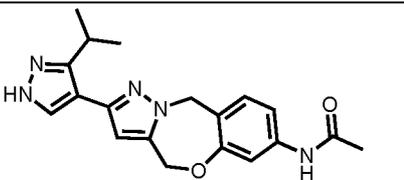
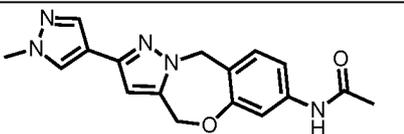
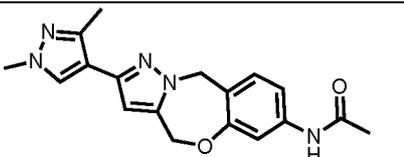
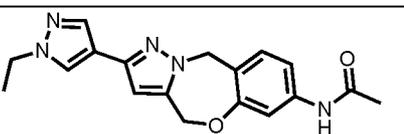
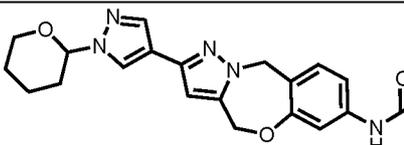
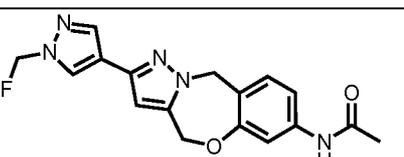
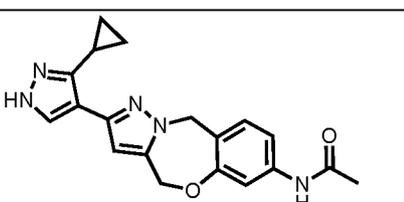
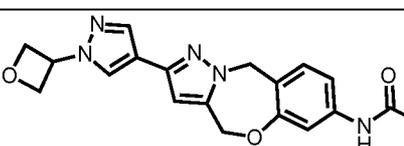
Активность соединений и солей также можно оценивать в биохимических анализах для измерения активности PFKL, PFKM и PFKP.

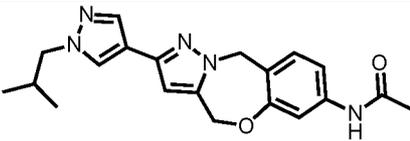
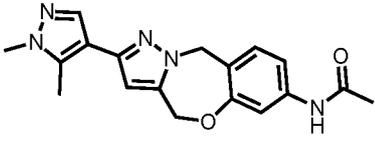
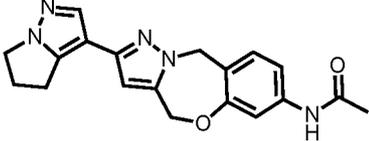
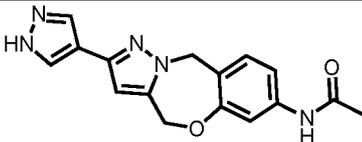
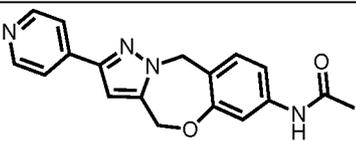
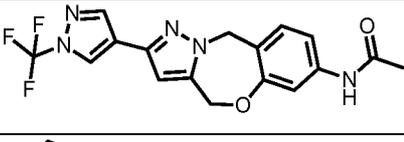
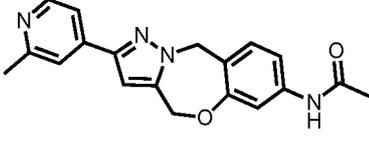
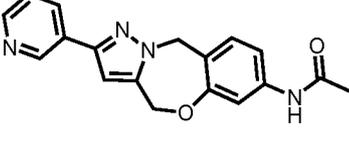
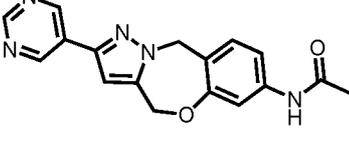
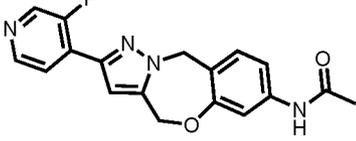
5 Пример анализа 3: Анализ детектирования АФК

АФК измеряли в нейтрофилах посредством биолюминесцентного анализатора ROS-Glo (Promega) для прямого определения H_2O_2 . Нейтрофилы выделяли из свежей человеческой крови с использованием двухфазного градиента Histopaque, как описано в данном документе. Клетки (100 мкл на лунку) высевали в 96-луночные планшеты при плотности 200000 клеток/мл в среде DMEM с высоким содержанием глюкозы. Клетки преинкубировали с DMSO или соединениями (10-точечная кривая разведения, начиная с 20 мкМ с 3-кратным последовательным разбавлением) в течение 30 мин., а затем стимулировали 50 нМ PMA в течение 30 мин. Люминесценцию регистрировали на люминесцентном планшете-ридере после добавления раствора субстрата H_2O_2 в течение 20 мин., а затем раствора для обнаружения ROS-Glo в течение 20 мин. Пятидесятипроцентная ингибирующая концентрация (IC_{50}) была определена с использованием программы GraphPad Prism посредством построения графика зависимости выхода анализа (RLU) от логарифма концентрации соединения с использованием алгоритма нелинейной сигмоиды с переменным наклоном с параметрами подгонки кривой по умолчанию в программе Prism.

Пример	Соединение	IC_{50} АФК (мкМ)
1		0,093

6		0,026
19		>20
33		>20
36		1,4
39		0,51
54		>20
55		0,046
58		2,44
67		0,192
68		0,233

108		0,285
109		0,480
110		1,584
111		2,098
112		3,05
113		1,46
114		0,405
115		7,751
117		0,204
118		>20
119		0,714

120		0,346
121		0,836
122		1,201
123		0,787
124		0,410
125		0,056
126		0,529
127		1,362
128		3,095
129		0,903

Пример состава. Ниже приведены иллюстративные лекарственные формы, содержащие соединение формулы (I) («соединение X»), для терапевтического или профилактического применения у людей.

5

(i) Таблетка 1

мг/таблетка

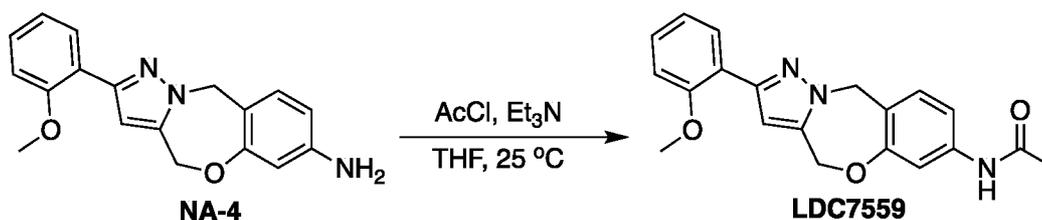
	Соединение X=	100,0
	Лактоза	77,5
	Повидон	15,0
	Кроскармелоза натрия	12,0
5	Микрокристаллическая целлюлоза	92,5
	Стеарат магния	<u>3,0</u>
		300,0
	<u>(ii) Таблетка 2</u>	<u>мг/таблетка</u>
10	Соединение X=	20,0
	Микрокристаллическая целлюлоза	410,0
	Крахмал	50,0
	Натрия крахмала гликолят	15,0
	Стеарат магния	<u>5,0</u>
15		500,0
	<u>(iii) Капсула</u>	<u>мг/капсула</u>
	Соединение X=	10,0
	Коллоидный диоксид кремния	1,5
20	Лактоза	465,5
	Прежелатинизированный крахмал	120,0
	Стеарат магния	<u>3,0</u>
		600,0

	<u>(iv) Инъекция 1 (1 мг/мл)</u>	<u>мг/мл</u>
	Соединение X= (форма свободной кислоты)	1,0
	Двухосновный фосфат натрия	12,0
	Одноосновный фосфат натрия	0,7
5	Хлорид натрия	4,5
	1,0 н. Раствор гидроксида натрия	
	(регулирование pH до 7,0-7,5)	в достаточном количестве
	Вода для инъекций/вода дистиллированная 1 мл	в достаточном количестве
10	<u>(v) Инъекция 2 (10 мг/мл)</u>	<u>мг/мл</u>
	Соединение X= (форма свободной кислоты)	10,0
	Одноосновный фосфат натрия	0,3
	Двухосновный фосфат натрия	1,1
	Полиэтиленгликоль 400	200,0
15	1,0 н. Раствор гидроксида натрия	
	(регулирование pH до 7,0-7,5)	в достаточном количестве
	Вода для инъекций/вода дистиллированная 1 мл	в достаточном количестве
	<u>(vi) Аэрозоль</u>	<u>мг/флакон</u>
20	Соединение X=	20,0
	Олеиновая кислота	10,0
	Трихлормонофторметан	5000,0
	Дихлордифторметан	10000,0
	Дихлортетрафторэтан	5000,0

25

Указанные выше составы могут быть получены с использованием обычных процедур, хорошо известных в фармацевтической отрасли.

Пример получения 1: *N*-(2-(2-метоксифенил)-4*H*,10*H*-бензо[*f*]пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазепин-7-ил)ацетамид (LDC7559):



5 Соединение **NA-4** (200 мг, 651 мкмоль) растворяли в THF (6,00 мл). Et₃N (132 мг, 1,30 ммоль), затем добавляли ацетил хлорид (61,3 мг, 781 мкмоль) и смесь перемешивали при 18°C в течение 25 мин. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1/1, R_f **NA-4** = 0,50, R_f продукта = 0,30) указывала на то, что **NA-4** было израсходовано

10 посредством добавления H₂O (15,0 мл) и экстрагировали EtOAc (15,0 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10,0 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 50/1-0/1). Объединенные органические слои упаривали под вакуумом. Остаток очищали

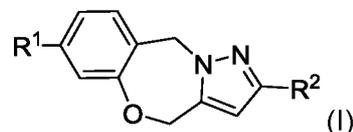
15 посредством ВЭЖХ с использованием Waters Xbridge 150 мм X 25 мм и размера частиц 5 мкм. Подвижная фаза состояла из 10 mM NH₄HCO₃ (водн.) и ACN, градиент ACN от 25%-55% в течение 20 минут. Собранные фракции концентрировали посредством лиофилизации с получением соединения **LDC7559** (188 мг, 532 мкмоль, выход 81,7%, чистота 98,8%) в виде белого порошка. ¹H ЯМР: CDCl₃ 400 МГц, δ: 7,87 (d, J = 7,45 Гц, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 3H), 7,14 - 7,20 (m, 1H), 6,94 - 7,11 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,91 - 2,05 (m, 2H). ЖХМС: (M+H⁺): 350,05, рассчитанное значение 349,14.

20

25 Все публикации, патенты и патентные документы включены в настоящий документ посредством ссылки, как если бы они были включены в него по отдельности. Настоящее изобретение было описано со ссылкой на различные конкретные и предпочтительные варианты осуществления и способы. Тем не менее, следует понимать, что можно сделать множество вариаций и модификаций, оставаясь в рамках духа и объема изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-NR^aR^b$ или 5-10-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами R^c ;

R^2 представляет собой 6-10-членный арил, который необязательно замещен одной или более группами R^f ; или R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами R^s ; или R^2 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, который необязательно замещен одной или более группами R^z ;

R^a представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_6) циклоалкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, (C_1-C_6) алканоил, (C_3-C_6) циклоалкил (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкинилкарбонил, 3-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами R^f ; где каждый (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_6) циклоалкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, (C_1-C_6) алканоил, (C_3-C_6) циклоалкил (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкинилкарбонил и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, $C(=O)NR^mR^n$ и (C_1-C_6) алкила, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, $-NR^mR^n$ и $-C(=O)NR^mR^n$;

R^b представляет собой H или (C_1-C_6) алкил;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из циано, $-NR^dR^e$,

$-C(=O)NR^dR^e$, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_3-C_6) циклоалкил (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и (C_1-C_6) алканоила, где каждый (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_6) циклоалкил, (C_3-C_6) циклоалкил (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси и (C_1-C_6) алканоил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, карбокси и циано;

каждый из R^d и R^e независимо выбран из группы, состоящей из H и (C_1-C_6) алкила; или R^d и R^e , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и (C_1-C_6) алкила;

каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, $-NR^gR^h$, $-C(=O)NR^gR^h$ и (C_1-C_6) алкила, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, карбокси, $-NR^gR^h$, $-C(=O)NR^gR^h$ и циано;

каждый из R^g и R^h независимо выбран из группы, состоящей из H и (C_1-C_6) алкила; или R^g и R^h , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и (C_1-C_6) алкила;

R^m представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, карбокси, циано и оксо;

R^n представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, карбокси, циано и оксо;

каждый R^r независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано, $-NR^tR^u$, $-C(=O)NR^tR^u$, $-S(O)_2NR^tR^u$, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкилтио, $-N(H)S(O)_2R^x$, $-S(O)_2R^x$, (C_2-C_6) алкенила и (C_2-C_6) алкинила, где каждый (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_6) циклоалкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкилтио, (C_2-C_6) алкенил и (C_2-C_6) алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, карбокси, $-NR^tR^u$, $-C(=O)NR^tR^u$, $-S(O)_2NR^tR^u$, $-S(O)_2R^x$ и циано;

каждый R^s независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, $-NR^vR^w$, $-C(=O)NR^vR^w$, $-S(O)_2NR^vR^w$, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алканоила, (C_1-C_6) алкилтио, 3-6-членного гетероцикла и $-S(O)_2R^y$, где каждый (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_6) циклоалкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алканоил, 3-6-членный гетероцикл и (C_1-C_6) алкилтио необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, карбокси, $-NR^tR^u$, $-C(=O)NR^tR^u$, $S(O)_2NR^vR^w$, $-S(O)_2R^y$ и циано;

каждый из R^t и R^u независимо выбран из группы, состоящей из H, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алканоила и (C_2-C_6) алкинилкарбонила; или R^t и R^u вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и (C_1-C_6) алкила;

каждый из R^v и R^w независимо выбран из группы, состоящей из H, (C_1-C_6) алкила и (C_1-C_6) алканоила; или R^v и R^w вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено

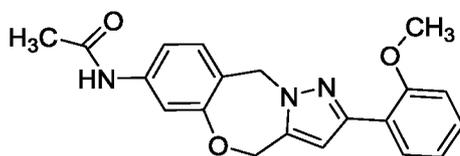
одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и (C₁-C₆)алкила;

R^x представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, карбоксил, циано и оксо;

R^y представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, карбоксил, циано и оксо; и

каждый R^z независимо выбран из группы, состоящей из оксо, галогена, гидроксид и (C₁-C₆)алкила, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, карбоксил, -NR^tR^u, -C(=O)NR^tR^u, S(O)₂NR^vR^w, -S(O)₂R^y, циано и оксо;

при условии, что соединение не представляет собой



2. Соединение по п. 1, где

R¹ представляет собой -NR^aR^b или 5-10-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами R^c;

R² представляет собой фенил, который необязательно замещен одной или более группами R^f; или R² представляет собой 5-9-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами R^s; или R² представляет собой 9-членный гетероцикл, который необязательно замещен одной или более группами R^z;

R^a представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₆)циклоалкил, (C₂-C₆)алкинил, (C₁-C₆)алканоил, (C₂-C₆)алкинилкарбонил, 3-6-членный гетероцикл или 5-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами R^f; где каждый (C₁-C₆)алкил и (C₃-C₆)циклоалкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, (C₂-C₆)алкинила, C(=O)NR^mRⁿ и (C₁-C₆)алкила, который необязательно замещен одним или более гидроксид;

R^b представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;

каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из циано, -NR^dR^e,

и (C₁-C₆)алкила, который необязательно замещен одним или более циано;

каждый из R^d и R^e представляет собой H;

каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, циано, -C(=O)NR^gR^h и (C₁-C₆)алкила, который необязательно замещен одной или более

группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид и карбокси;

каждый из R^g и R^h представляет собой H;

R^m представляет собой H;

R^n представляет собой H;

каждый R^r независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, циано, $-NR^tR^u$, $-C(=O)NR^tR^u$, $-S(O)_2NR^tR^u$, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкилтио, $-N(H)S(O)_2R^x$, $-S(O)_2R^x$ и (C_2-C_6) алкинила, где каждый (C_1-C_6) алкил и (C_2-C_6) алкинил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксид, $-NR^tR^u$, $-C(=O)NR^tR^u$ и циано;

каждый R^s независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, $-NR^vR^w$, $-C(=O)NR^vR^w$, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алканоила, (C_1-C_6) алкилтио, 3-6-членного гетероцикла и $-S(O)_2R^y$, где каждый (C_1-C_6) алкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и $-NR^tR^u$;

каждый из R^t и R^u независимо выбран из группы, состоящей из H, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алканоила и (C_2-C_6) алкинилкарбонила; или R^t и R^u вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и (C_1-C_6) алкила;

каждый из R^v и R^w независимо выбран из группы, состоящей из H, (C_1-C_6) алкила и (C_1-C_6) алканоила;

R^x представляет собой (C_1-C_6) алкил;

R^y представляет собой (C_1-C_6) алкил; и

каждый R^z независимо выбран из группы, состоящей из оксо и (C_1-C_6) алкила; или его пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, где R^1 представляет собой $-NR^aR^b$.

4. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3, где R^a представляет собой (C_1-C_6) алканоил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и гидроксид.

5. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3, где R^a представляет собой (C_1-C_6) алканоил.

6. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3, где R^a представляет собой ацетил.

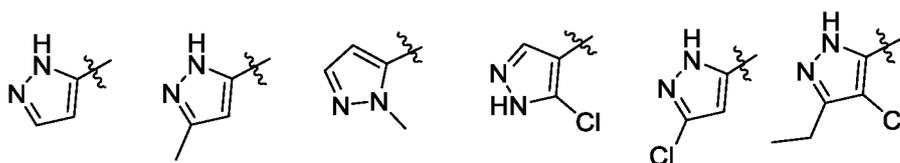
7. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 3, где R^a представляет собой 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, циано, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, $C(=O)NR^mR^n$ и (C_1-C_6) алкила, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, циано, $-NR^mR^n$ и $-C(=O)NR^mR^n$.

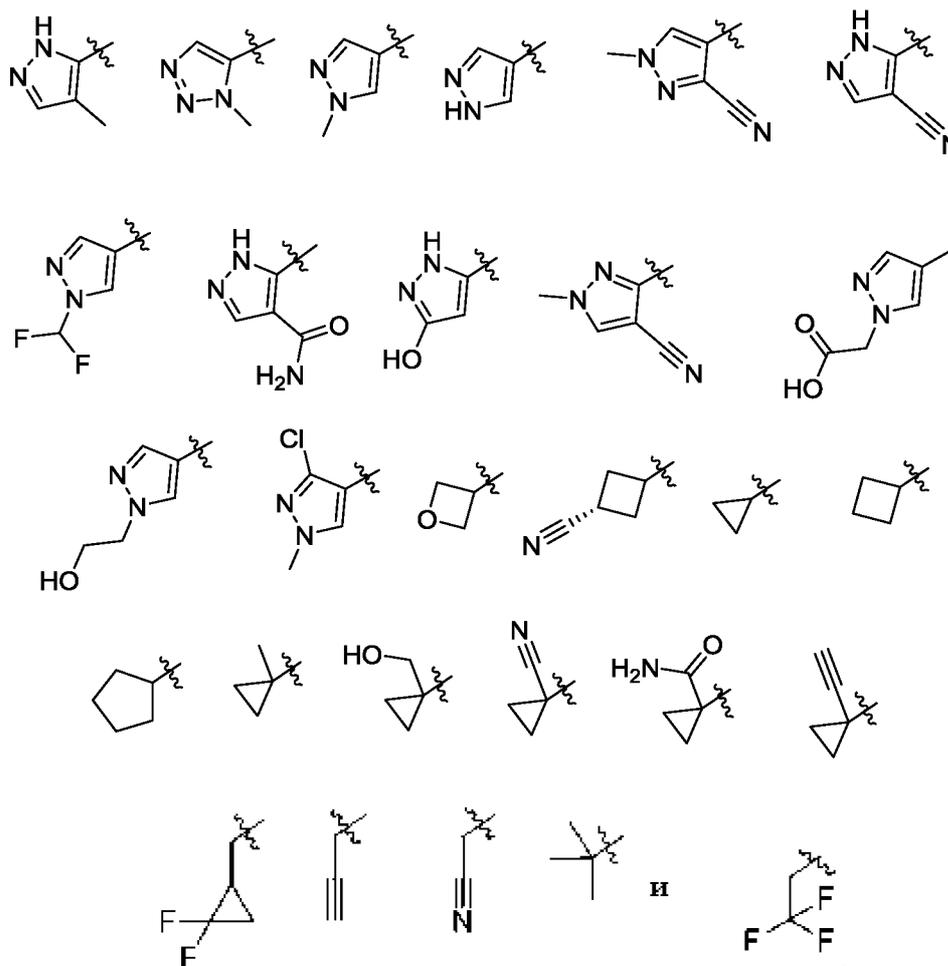
8. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 3, где R^a представляет собой (C_3-C_6) циклоалкил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, циано, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, $C(=O)NR^mR^n$ и (C_1-C_6) алкила, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, циано, $-NR^mR^n$ и $-C(=O)NR^mR^n$.

9. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 3, где R^a представляет собой (C_3-C_6) циклоалкил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, (C_2-C_6) алкинила, $C(=O)NR^mR^n$ и (C_1-C_6) алкила.

10. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3, где R^a представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами R^f .

11. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3, где R^a выбран из группы, состоящей из





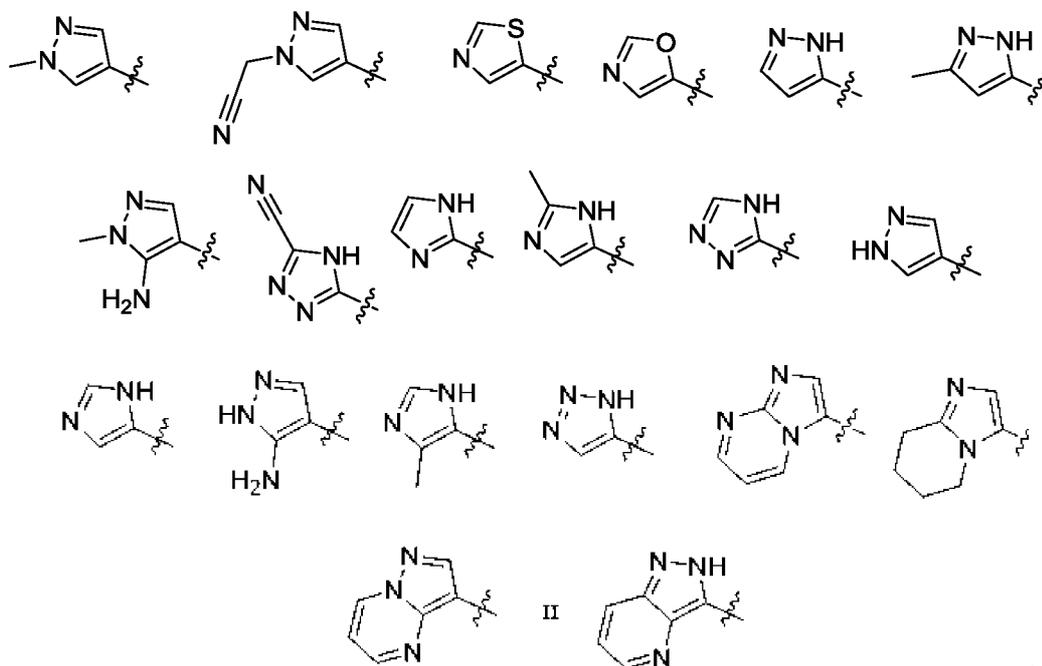
12. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-11, где R^b представляет собой H.

13. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, где R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами R^c .

14. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, где R^1 представляет собой 5-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами R^c .

15. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R^1 представляет собой 5-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, $-NR^dR^e$ и (C_1-C_6) алкила, где каждый (C_1-C_6) алкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и циано.

16. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, где R^1 выбран из группы, состоящей из



17. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-16, где R^2 представляет собой 5-9-членный гетероарил, который необязательно замещен одной или более группами R^s .

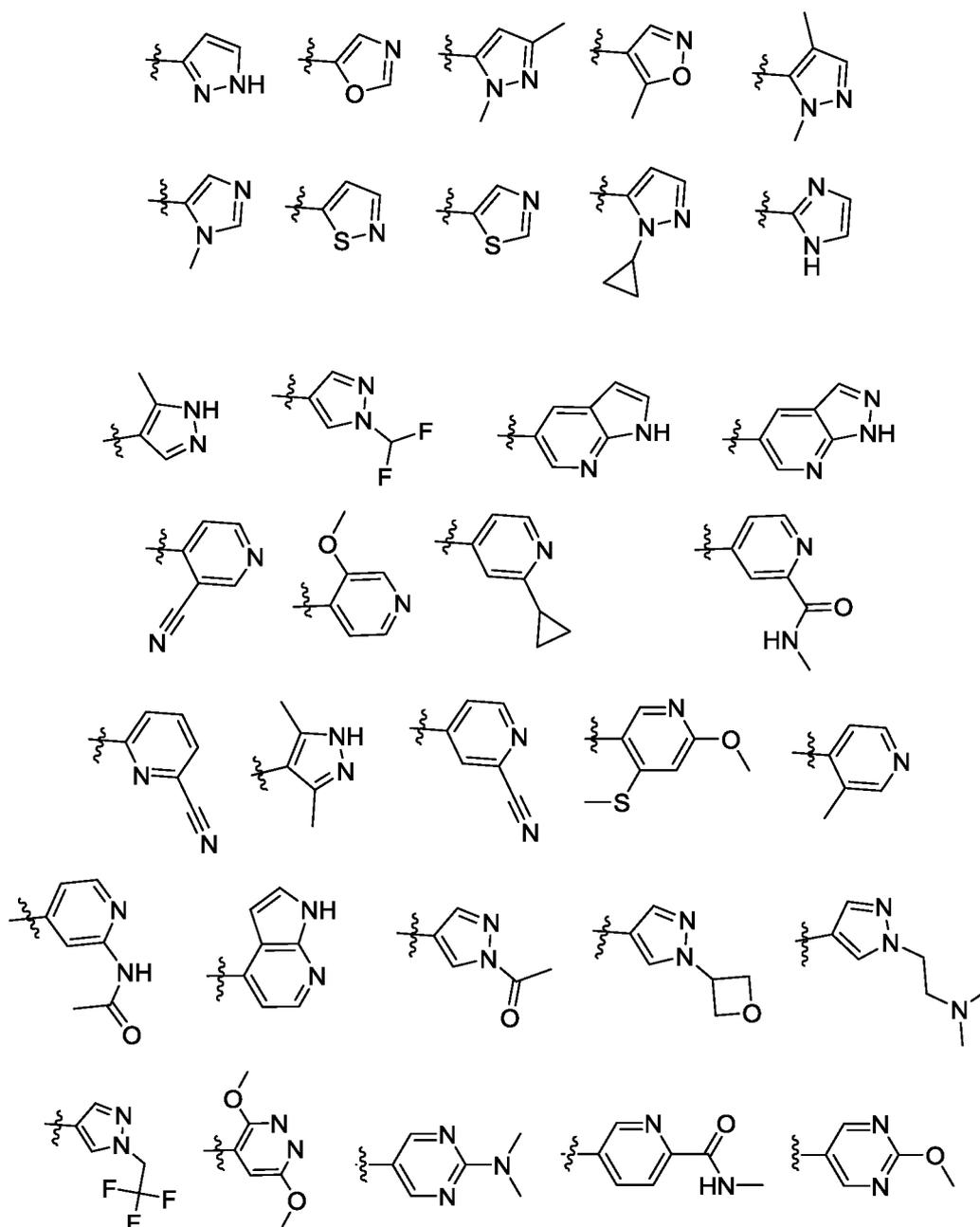
18. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-16, где R^2 представляет собой фенил, который необязательно замещен одной или более группами R^f .

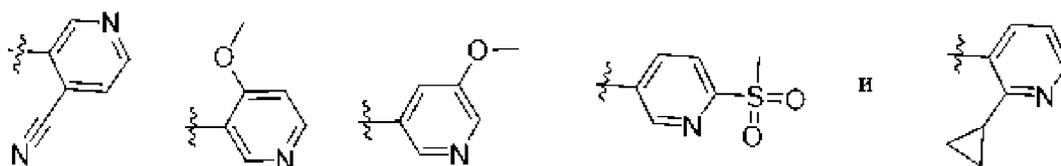
19. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-16 и 18, где каждый R^f независимо выбран из галогена, циано, $-NR^tR^u$, $-C(=O)NR^tR^u$, $-S(O)_2NR^tR^u$, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкилтио, $-N(H)S(O)_2R^x$ и $-S(O)_2R^x$, где каждый (C_1-C_6) алкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксидной и $-NR^tR^u$.

20. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-16, где R^2 выбран из группы, состоящей из

22. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-17 и 21, где каждый R^s независимо выбран из группы, состоящей из циано, $-NR^vR^w$, $-C(=O)NR^vR^w$, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_6) циклоалкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкилтио, $-S(O)_2R^y$ и (C_1-C_6) алканоила, где каждый (C_1-C_6) алкил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и $-NR^tR^u$.

23. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-16, где R^2 выбран из группы, состоящей из



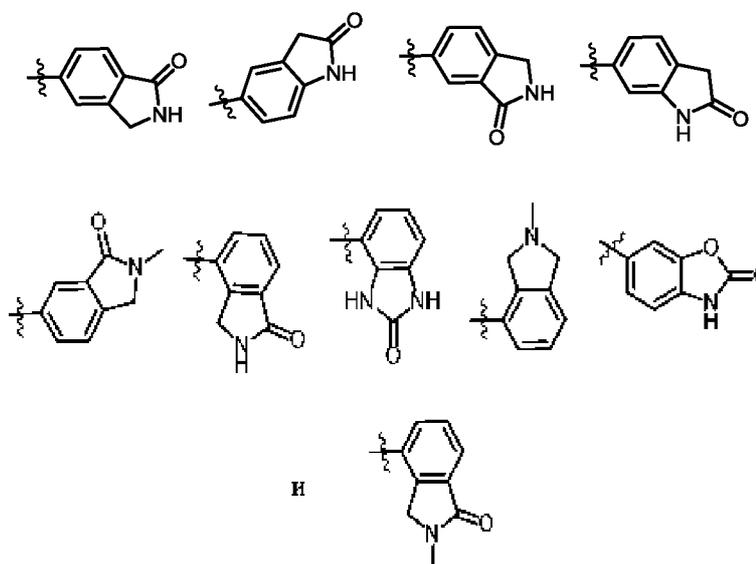


24. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1 и 3-16, где R^2 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, который необязательно замещен одной или более группами R^Z .

25. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1 и 3-16, где R^2 представляет собой 5-10-членный гетероцикл, который необязательно замещен одной или более группами R^Z .

26. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-16 и 24, где каждый R^Z представляет собой оксо или (C_1-C_3) алкил.

27. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-16, где R^2 выбран из группы, состоящей из

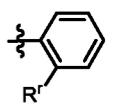


28. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1 и 3-16, где R^2 представляет собой 6-12-членный арил, который замещен одной или более группами R^f ; R^f представляет собой $-NR^tR^u$ или (C_2-C_6) алкинил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано и оксо; R^t представляет собой H; при этом R^u представляет собой (C_2-C_6) алкинил-C(=O)-, который необязательно замещен

одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано и оксо.

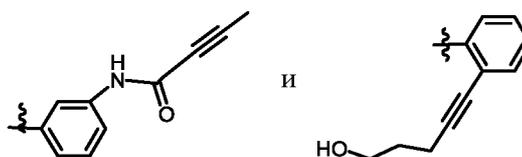
29. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-16, где R^2 представляет собой фенил, который замещен одной или более группами R^f ; при этом R^f представляет собой (C_2-C_6) алкинил, который необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из группы, состоящей из гидрокси и циано.

30. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-16, где R^2 представляет собой

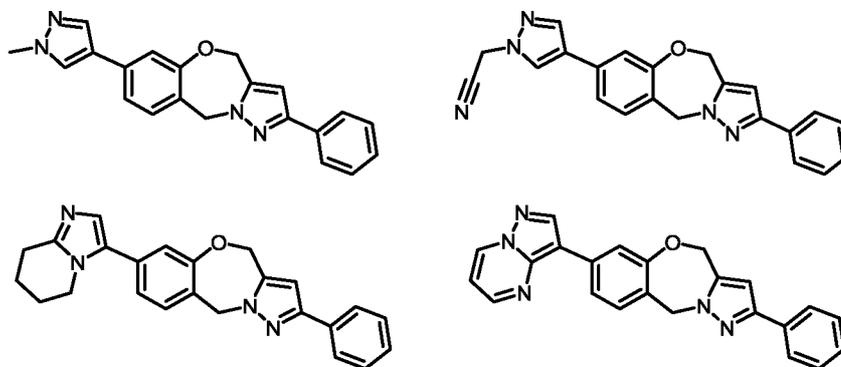


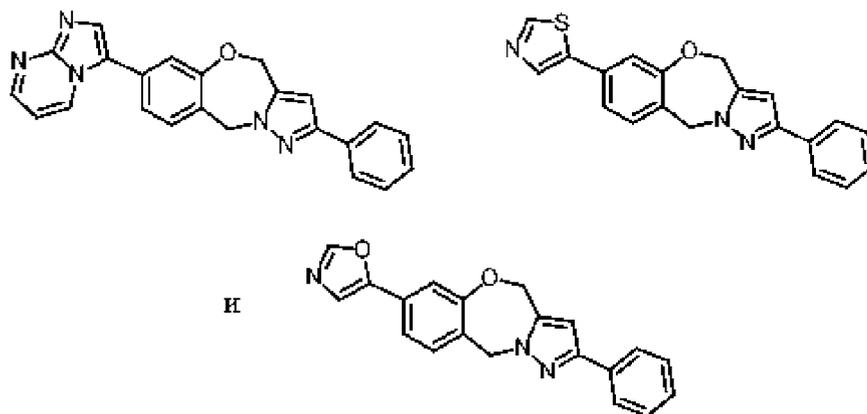
при этом R^f представляет собой (C_2-C_6) алкинил, который замещен гидрокси.

31. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-16, где R^2 выбран из группы, состоящей из



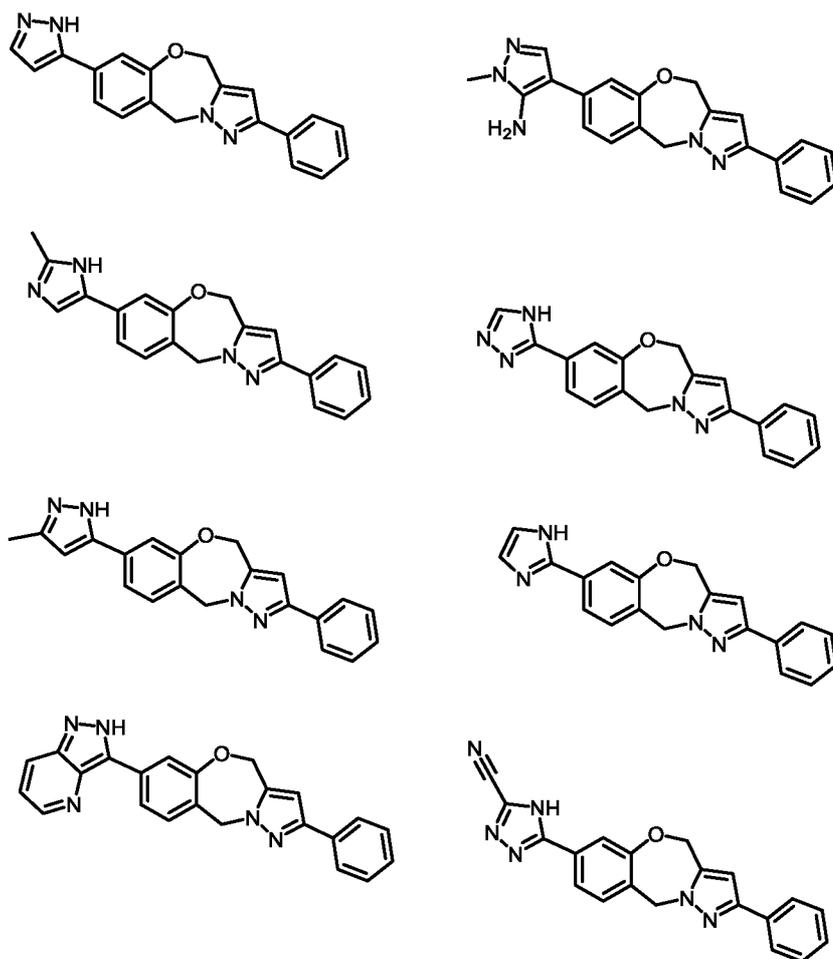
32. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, выбранное из группы, состоящей из

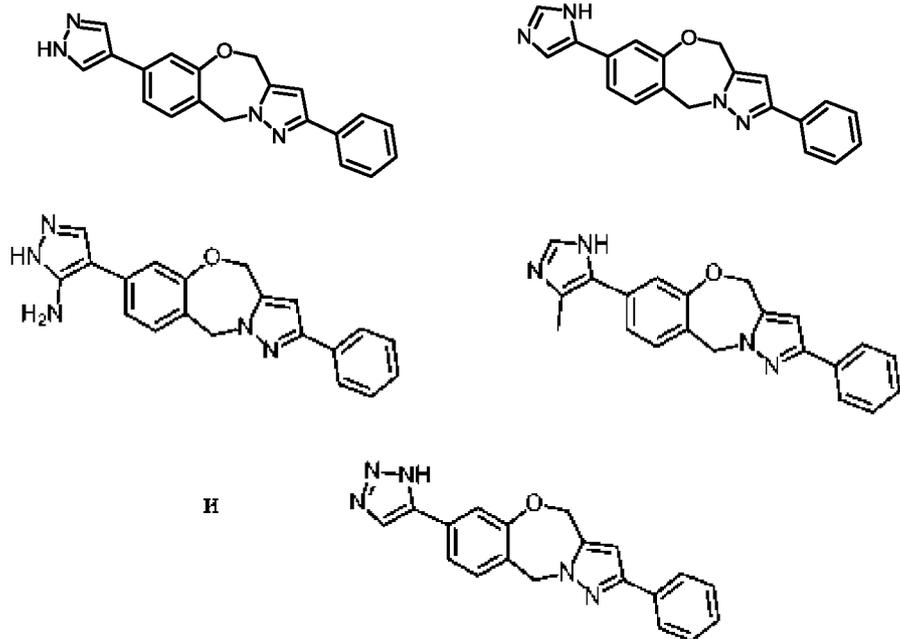




и их пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

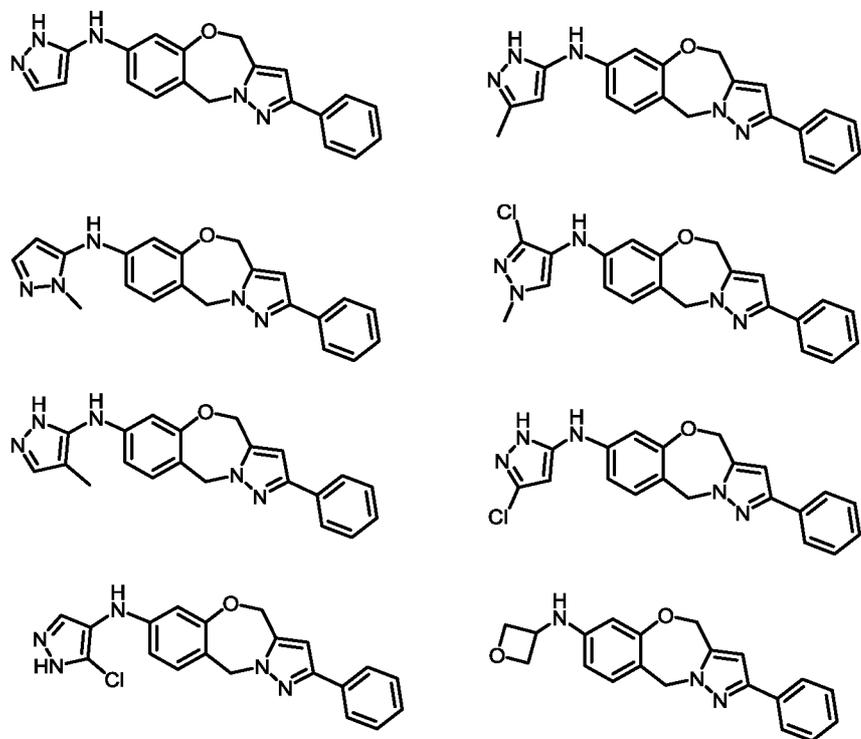
33. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, выбранное из группы, состоящей из

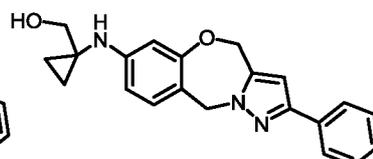
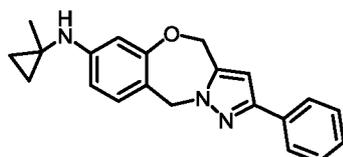
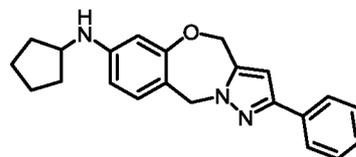
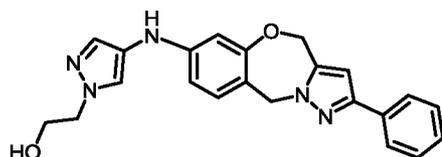
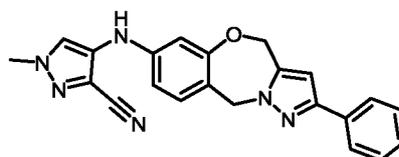
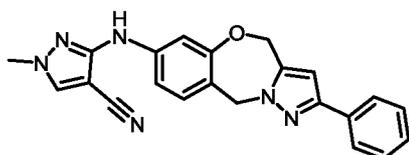
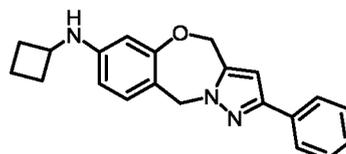
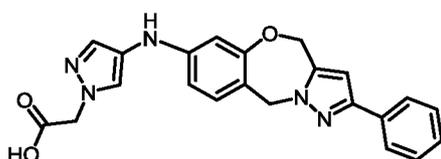
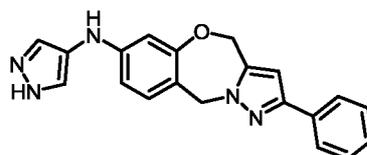
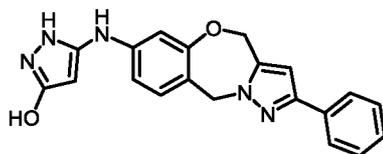
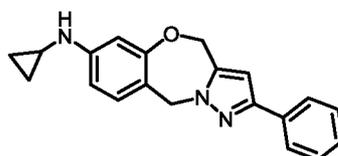
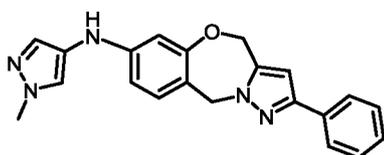
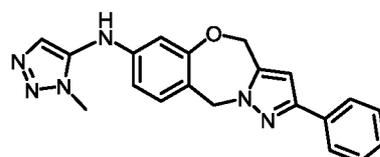
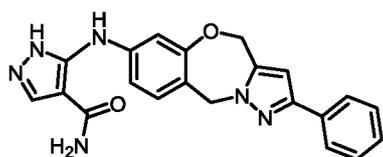
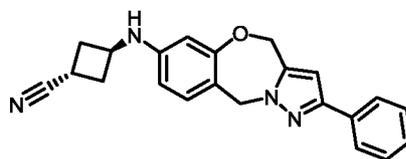
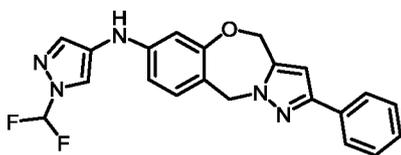
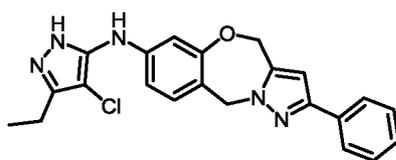
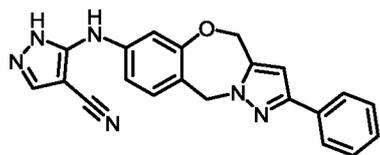


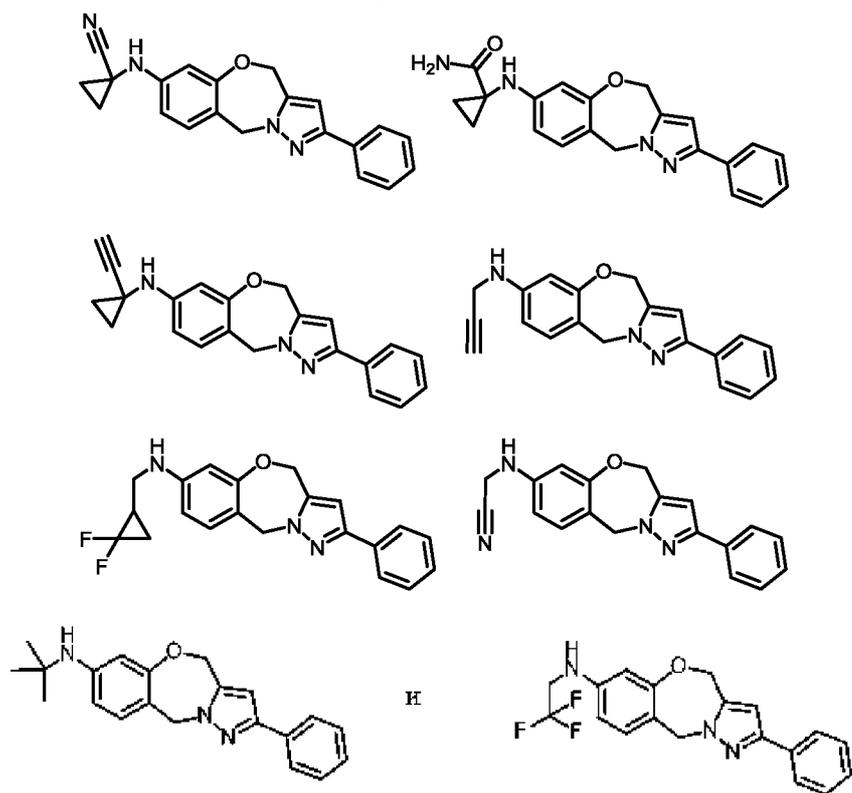


и их пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

34. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, выбранное из группы, состоящей из

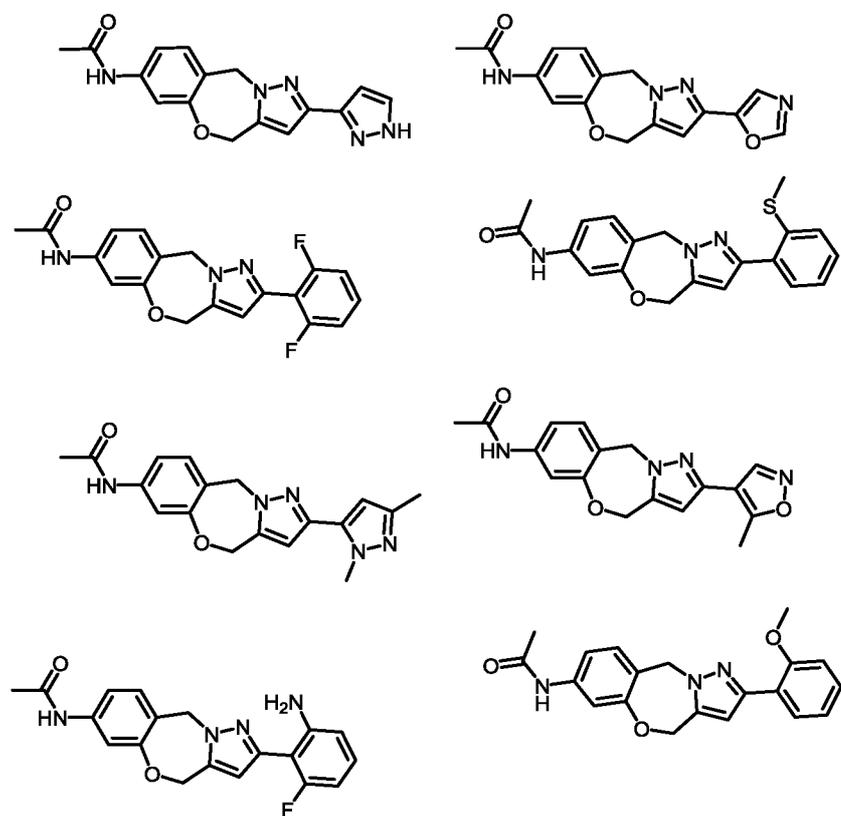


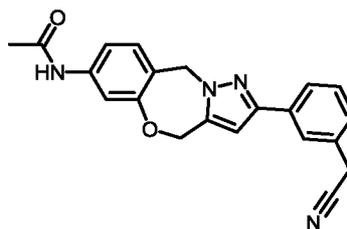
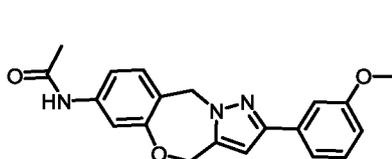
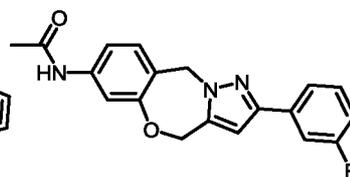
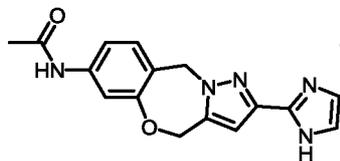
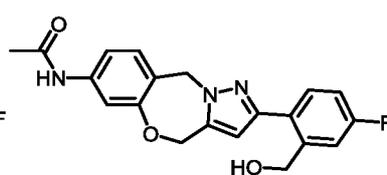
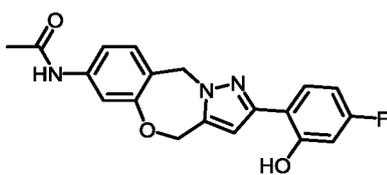
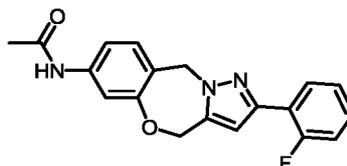
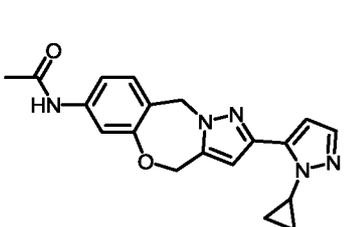
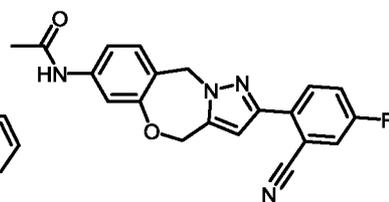
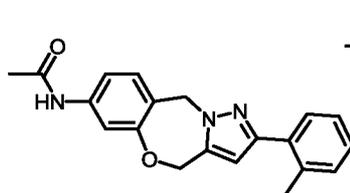
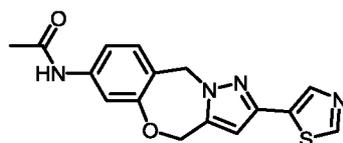
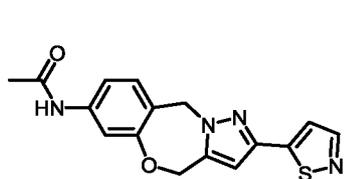
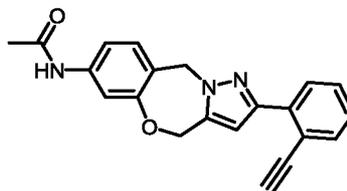
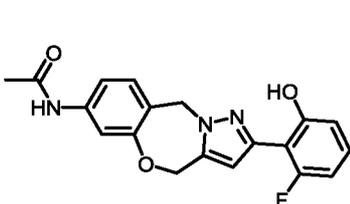
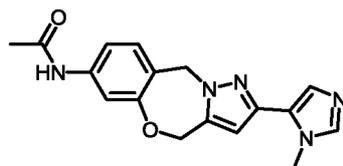
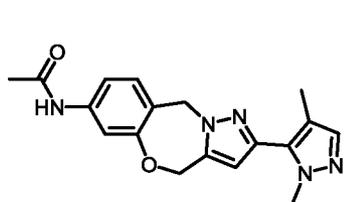


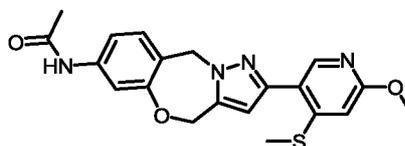
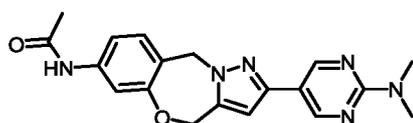
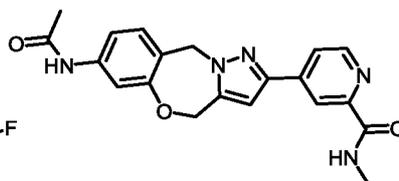
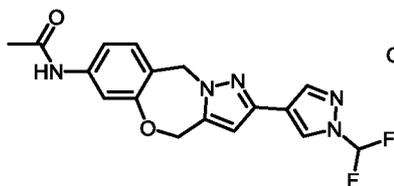
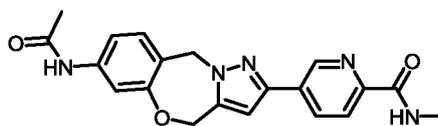
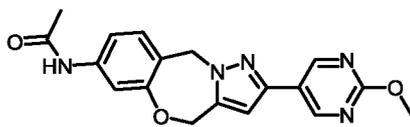
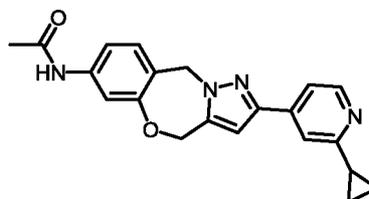
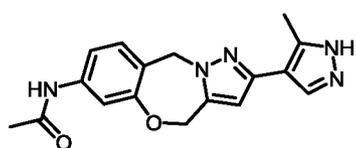
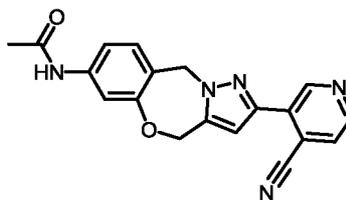
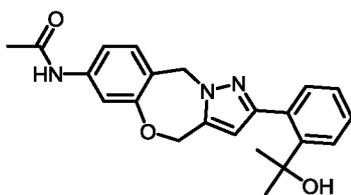
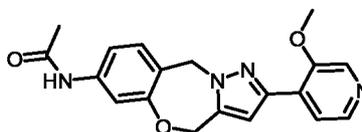
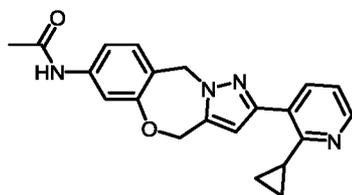
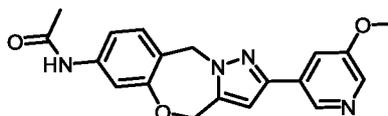
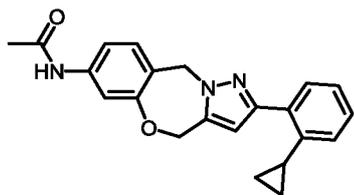
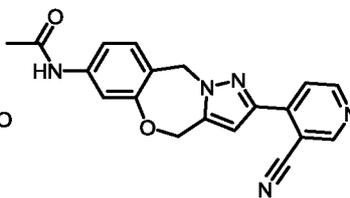
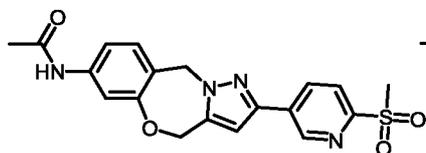
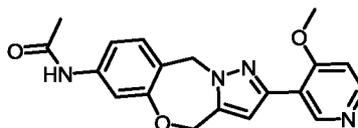
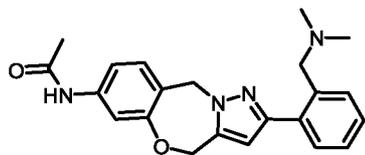


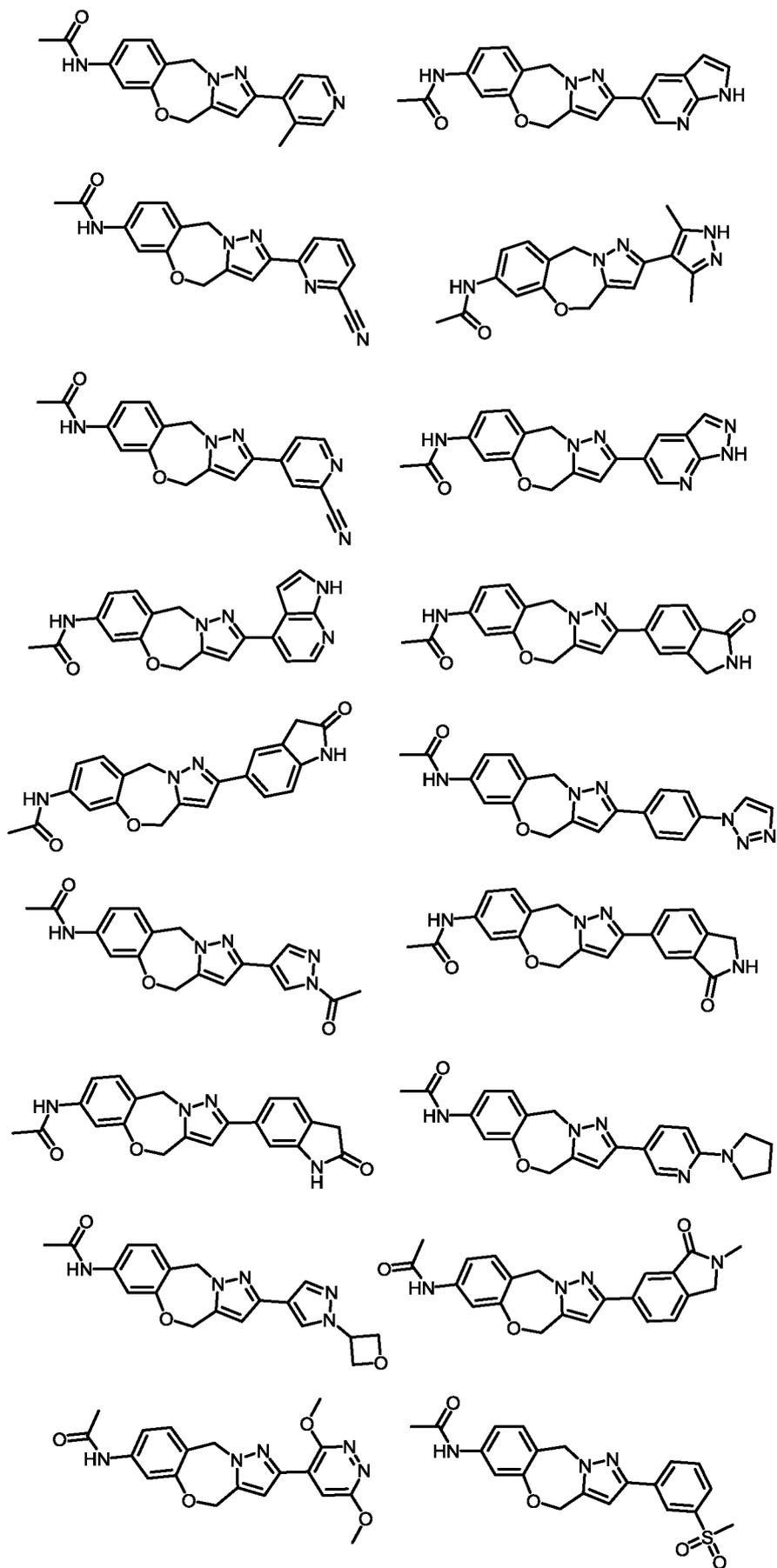
и их пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

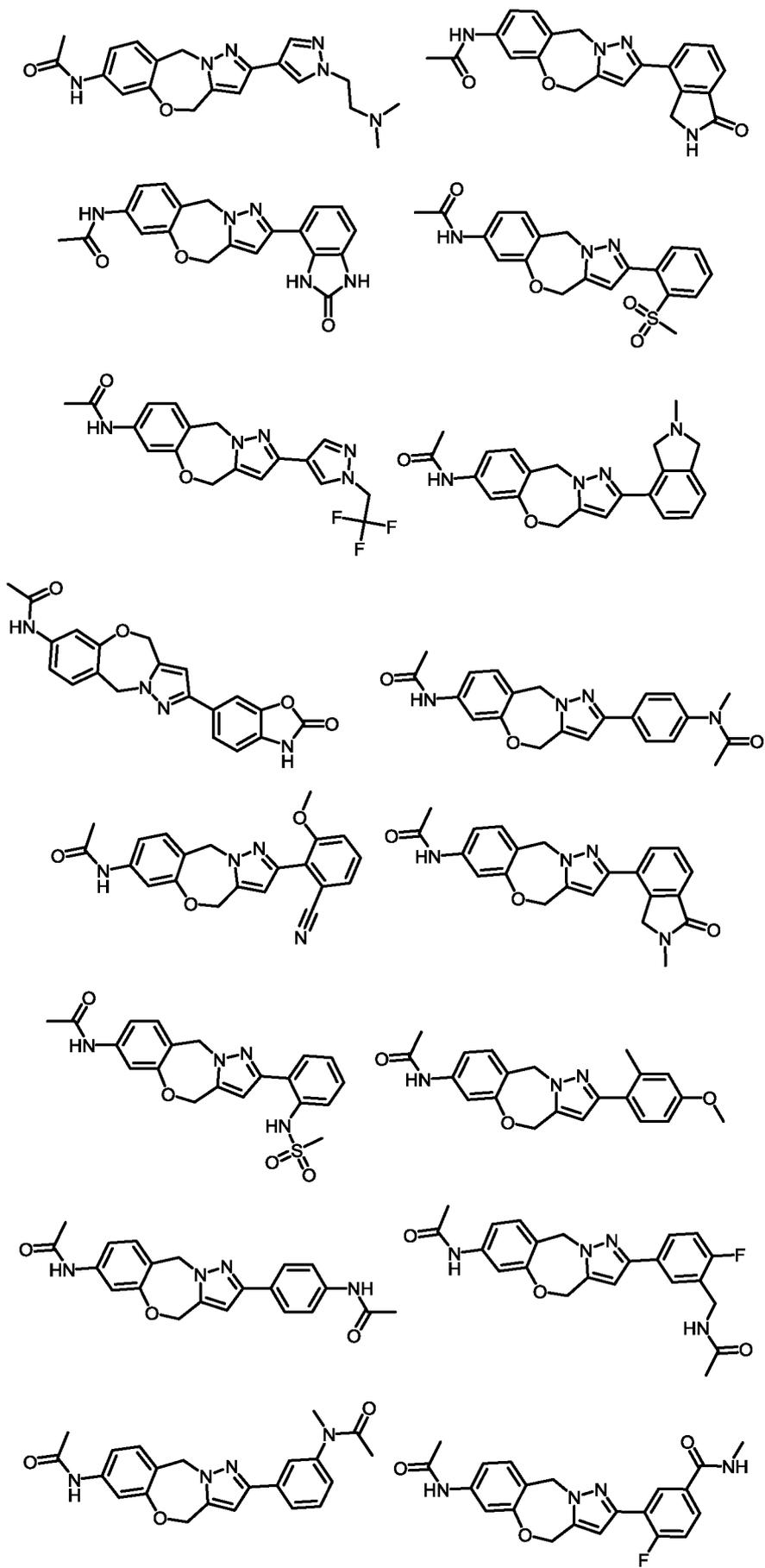
35. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, выбранное из группы, состоящей из



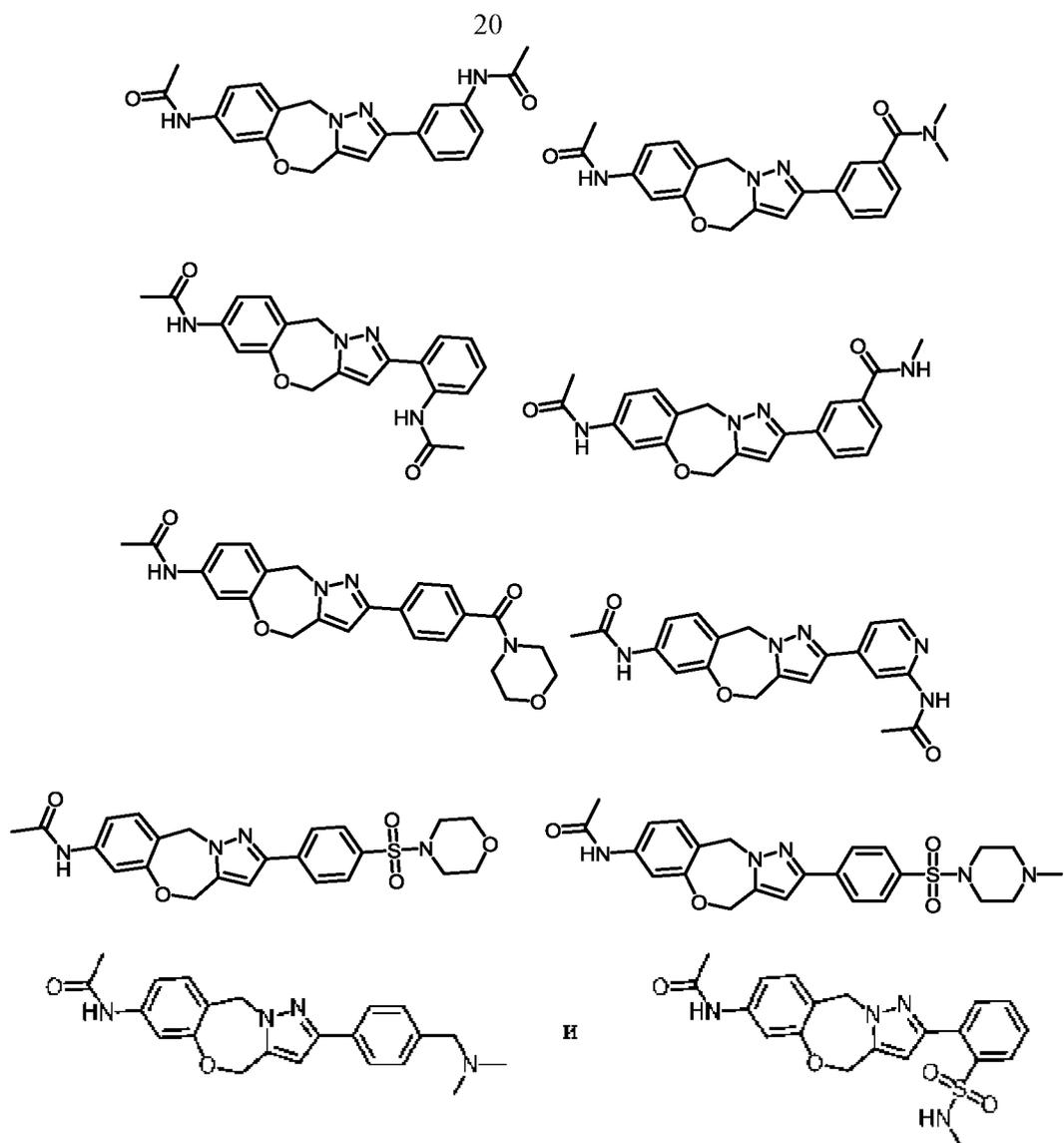






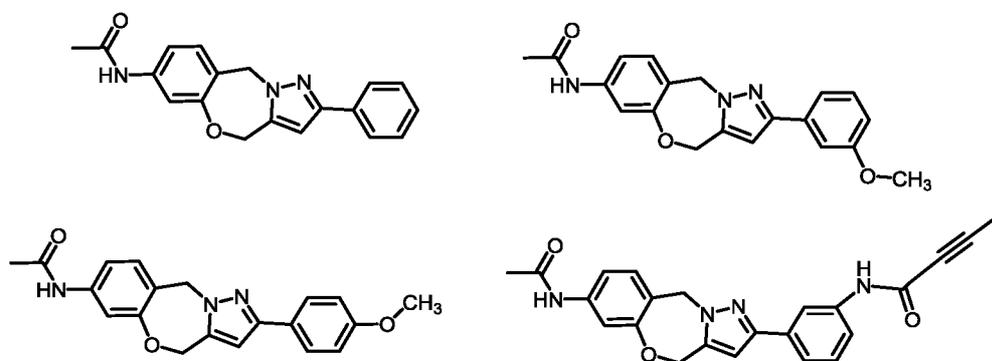


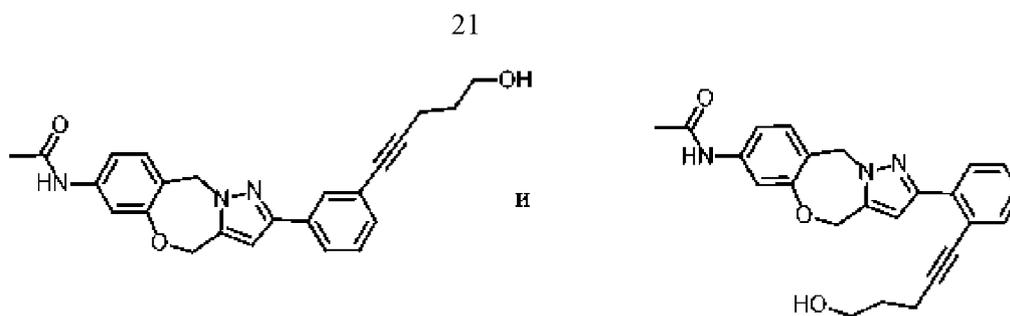
20



и их пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

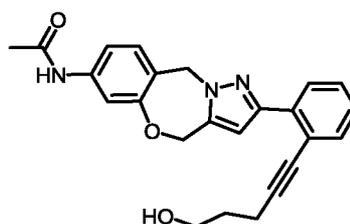
36. Соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, выбранное из группы, состоящей из





и их пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

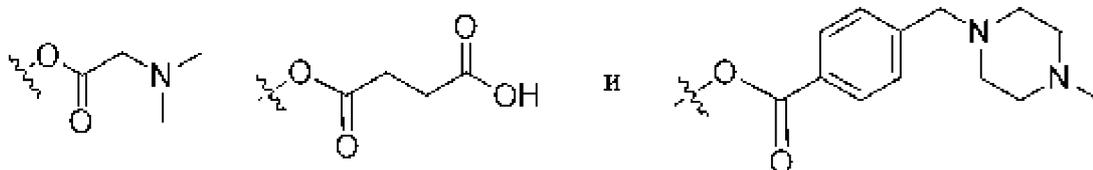
37. Соединение



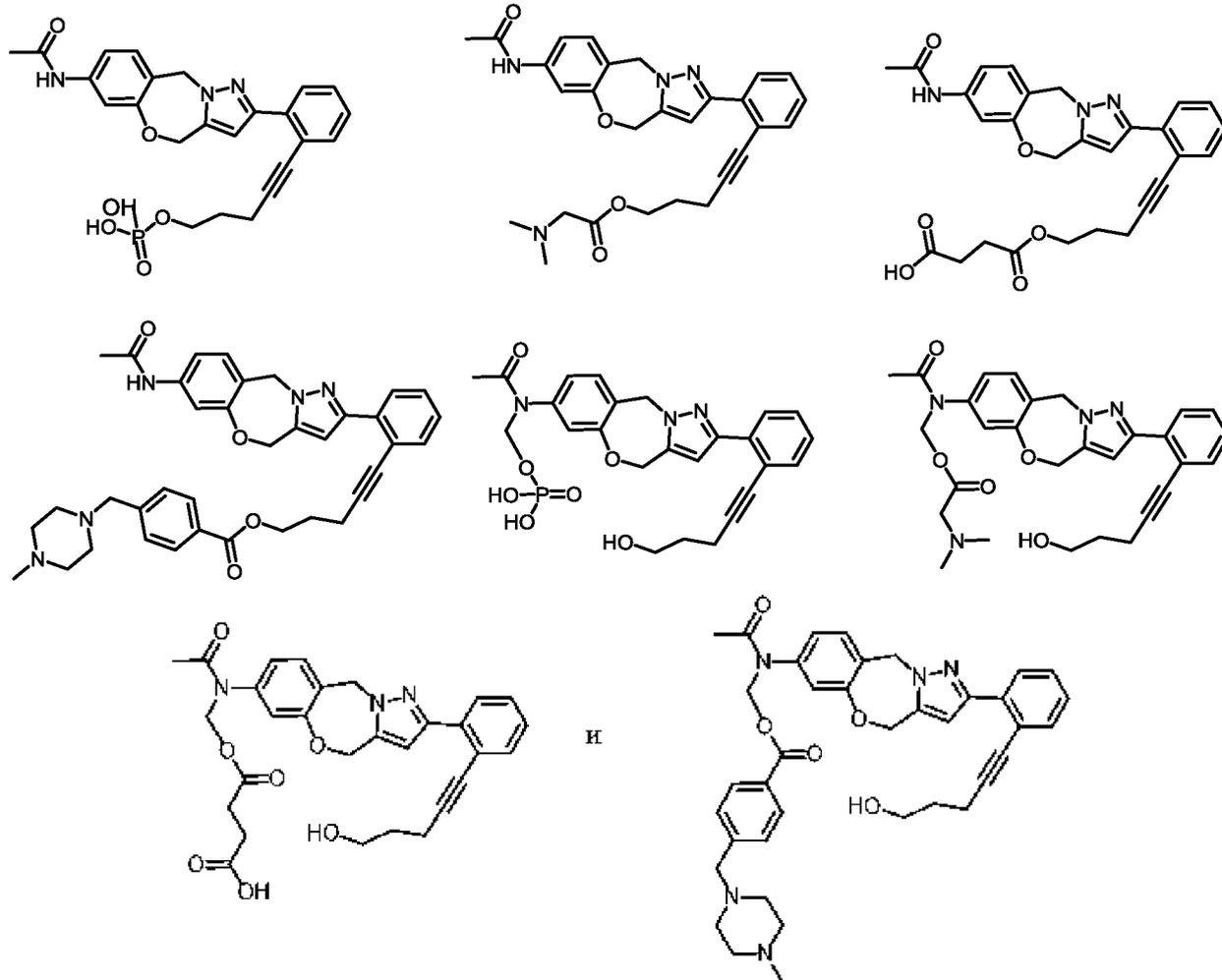
или его пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль.

38. Пролекарство по п. 1, которое представляет собой соединение формулы (I), которое содержит гидроксигруппу, которая была преобразована в группу пролекарства, которая повышает растворимость соединения в воде; или его фармацевтически приемлемая соль.

39. Пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по п. 38, где гидроксигруппа была преобразована в группу пролекарства, выбранную из группы, состоящей из фосфата,

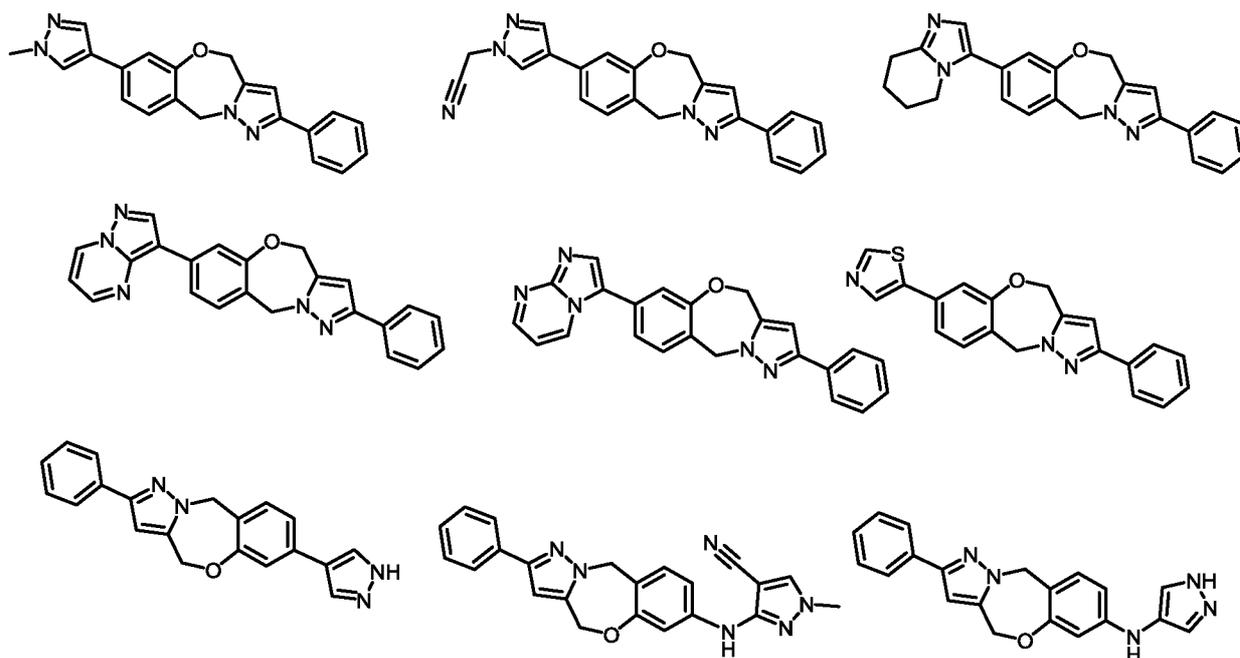


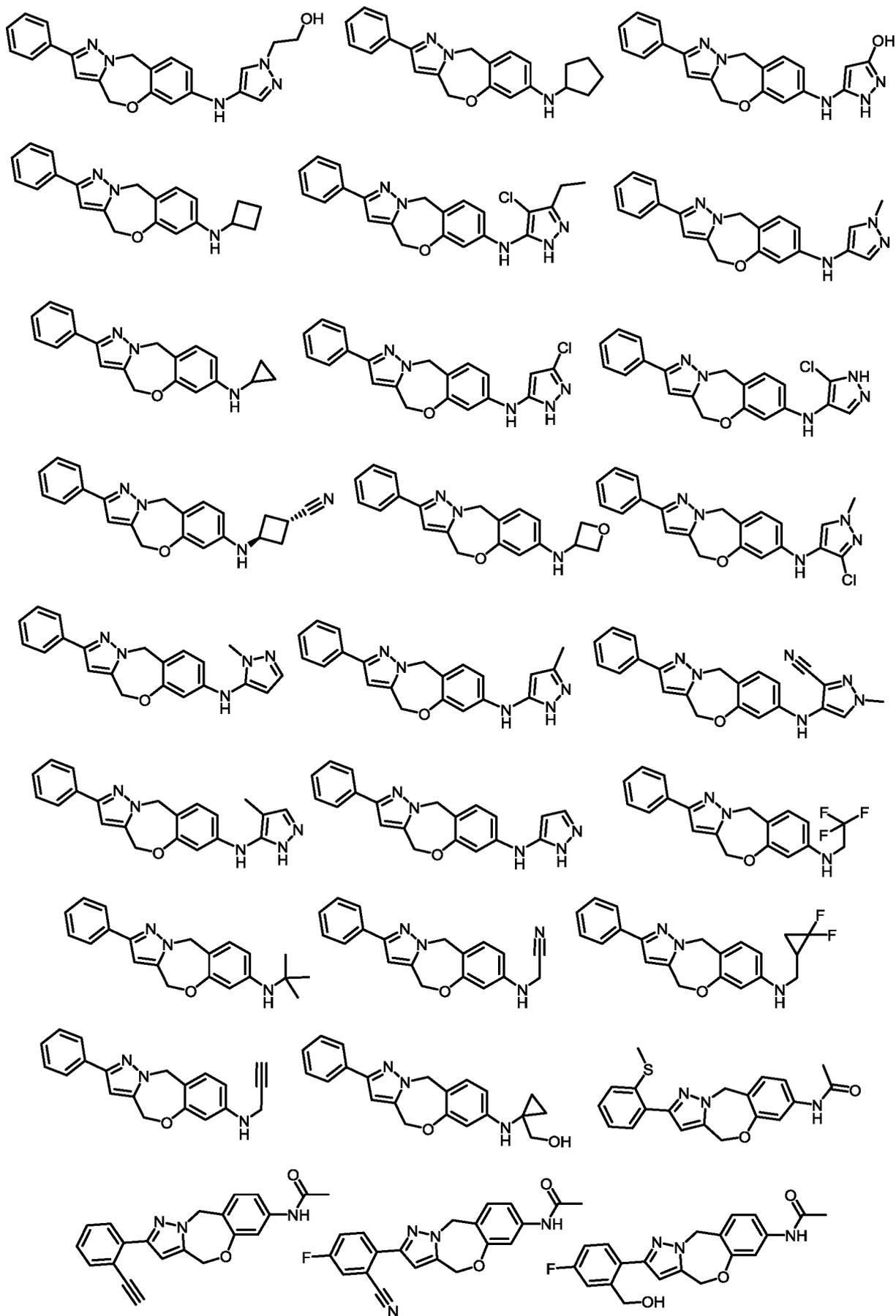
40. Пролекарство или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, выбранное из группы, состоящей из

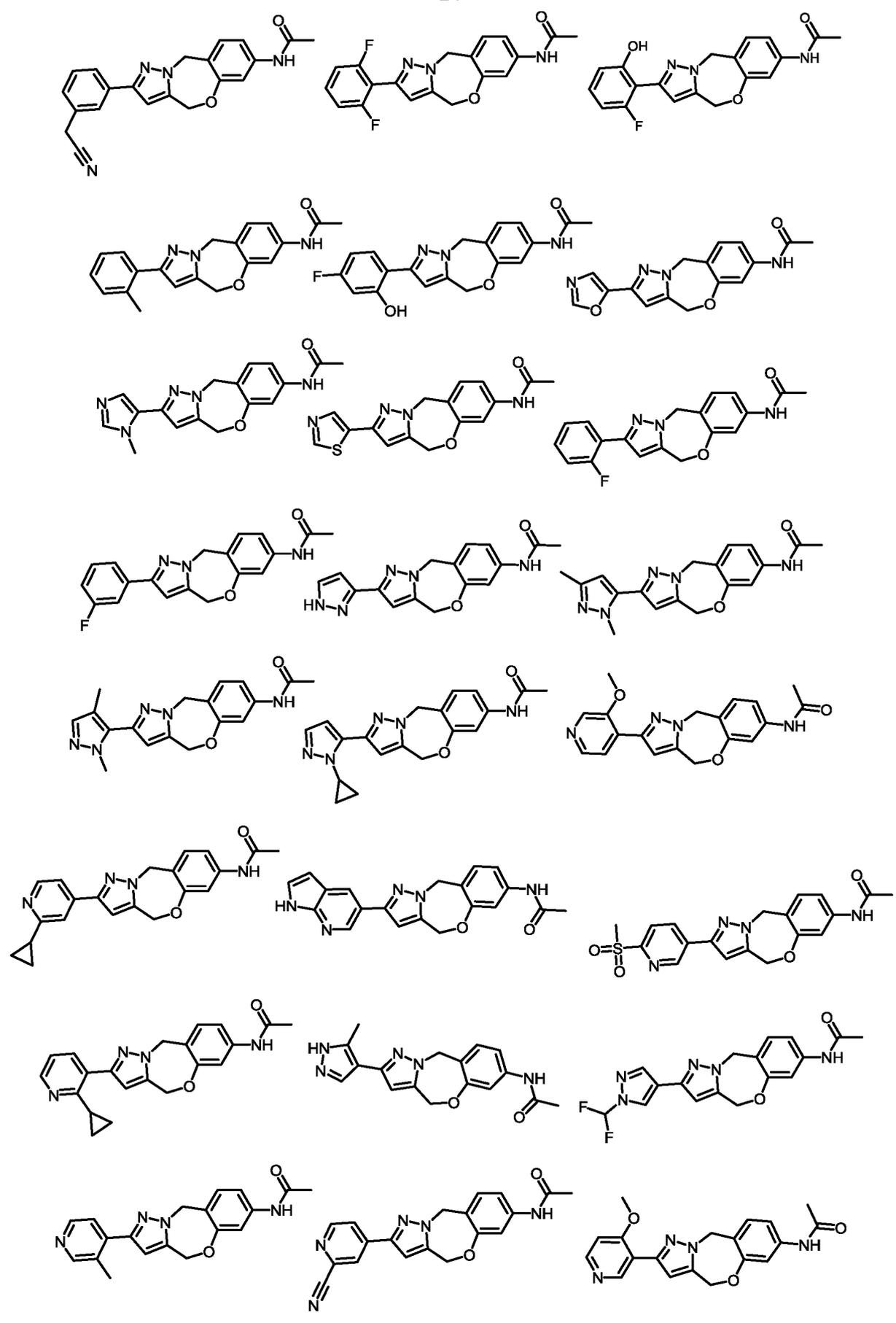


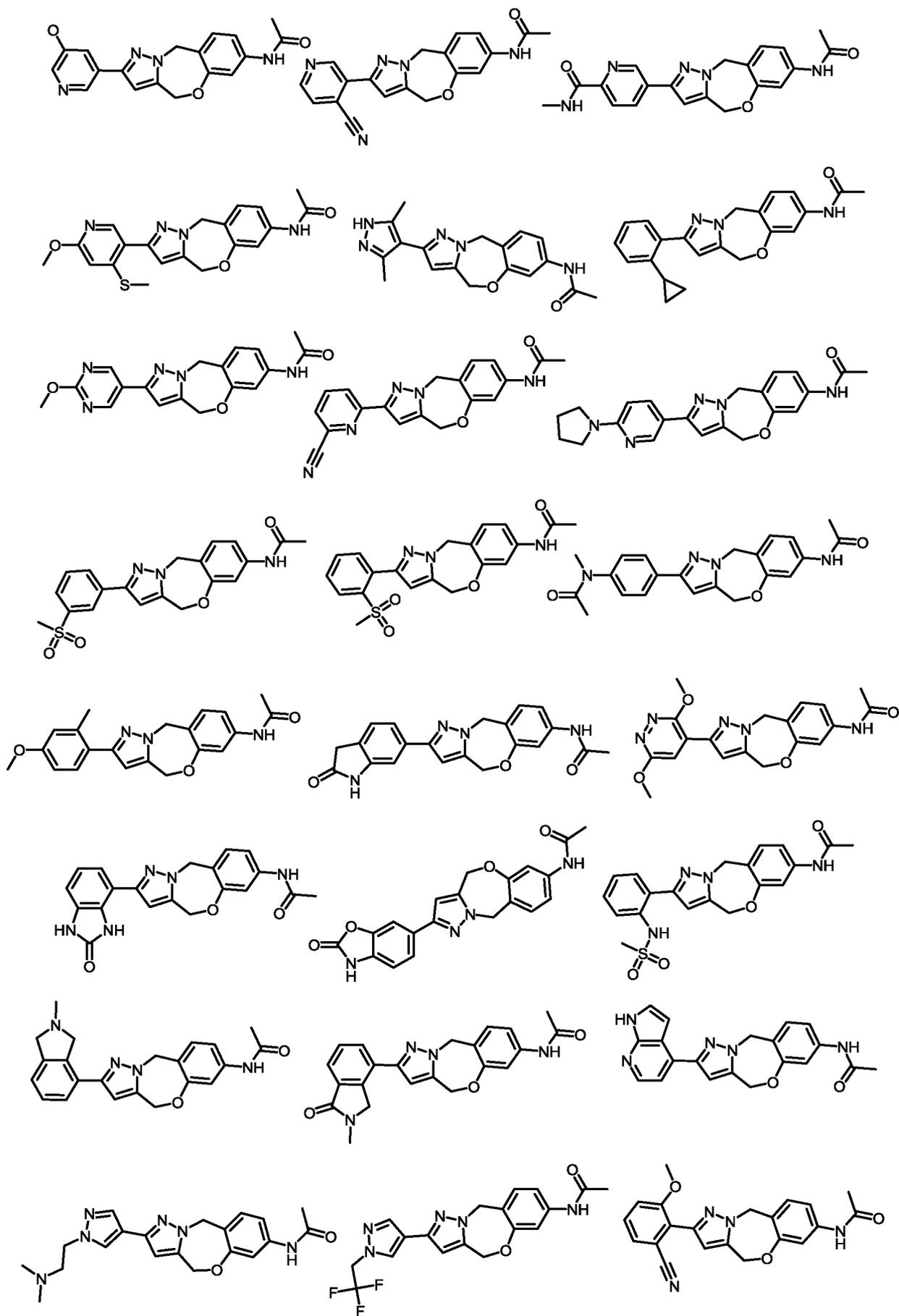
и их фармацевтически приемлемых солей.

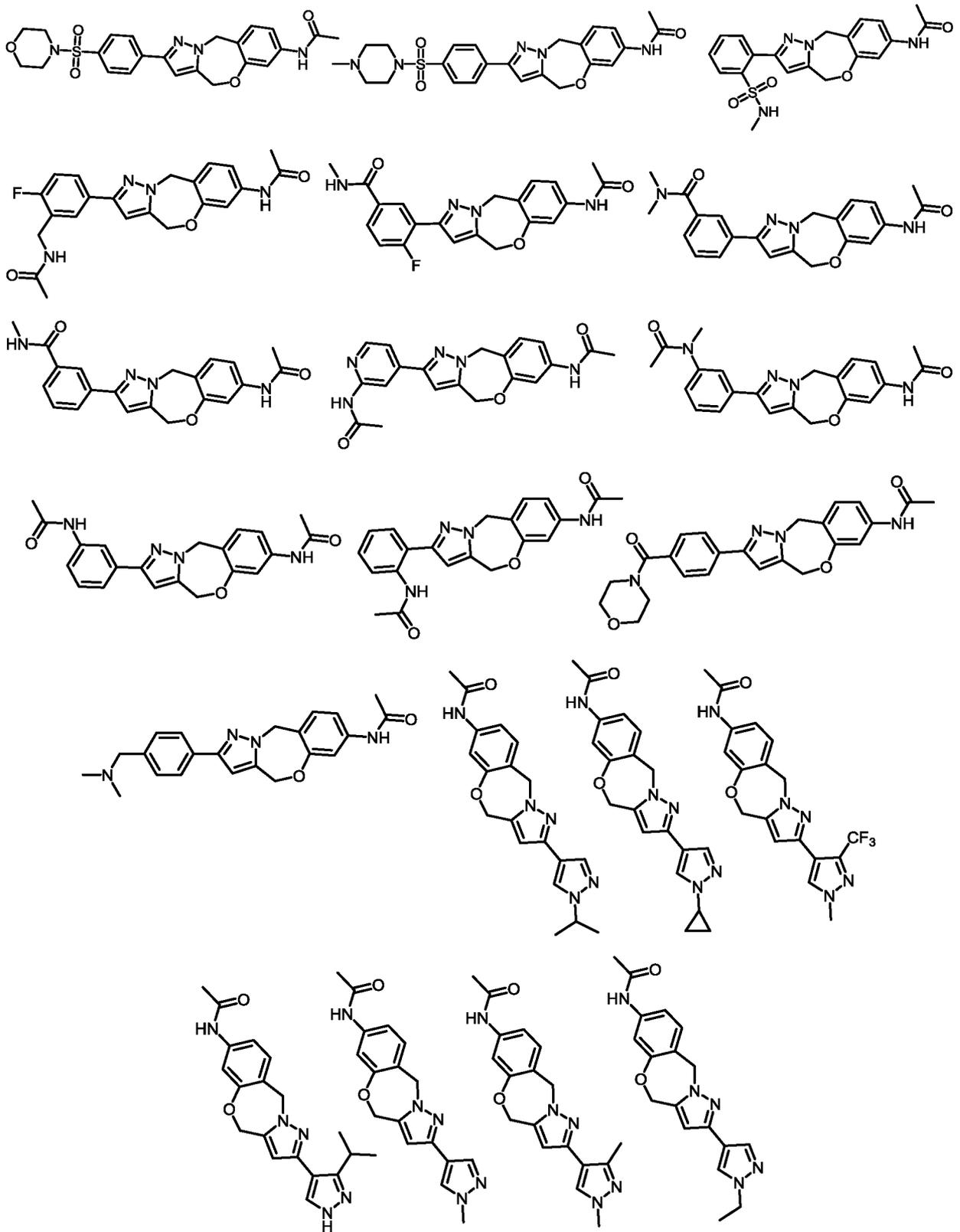
41. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

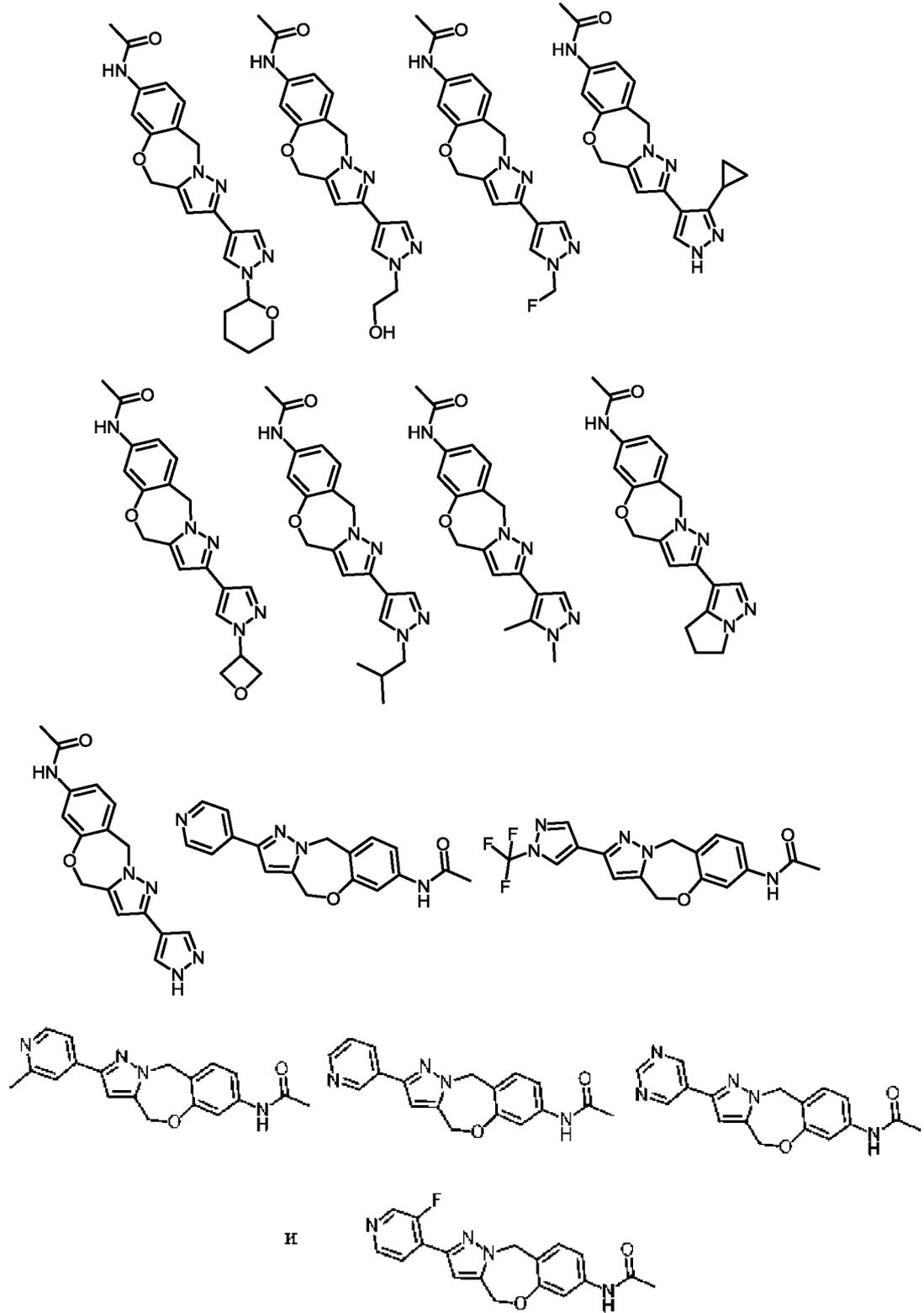












или его фармацевтически приемлемая соль.

42. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, пролекарство или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-41 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

43. Способ лечения заболевания, связанного с активностью гликолитического фермента фосфофруктокиназы-1 печеночного типа у животного, включающий введение животному соединения формулы (I) по любому из пп. 1-37 и 41 или его пролекарства или его фармацевтически приемлемой соли.

44. Способ лечения рака у животного, включающий введение животному соединения формулы (I) по любому из пп. 1-37 и 41 или его пролекарства или его фармацевтически приемлемой соли.

45. Способ лечения диабета у животного, включающий введение животному соединения формулы (I) по любому из пп. 1-37 и 41 или его пролекарства или его фармацевтически приемлемой соли.

46. Способ лечения связанного с каспазой аутовоспалительного состояния у животного, включающий введение животному соединения формулы (I) по любому из пп. 1-37 и 41 или его пролекарства или его фармацевтически приемлемой соли.

47. Способ по п. 46, где связанное с каспазой аутовоспалительное состояние представляет собой сепсис или септический шок.

48. Способ лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из заболевания легких, системного аутоиммунного заболевания, атеросклероза, тромбоза, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, псориаза и фиброза легких, у животного, включающий введение животному соединения формулы (I) по любому из пп. 1-37 и 41 или его пролекарства или его фармацевтически приемлемой соли.

49. Способ по п. 48, причем заболевание легких представляет собой острый респираторный дистресс-синдром ОРДС, хроническое обструктивное заболевание легких ХОБЛ или бронхоэктаз.

50. Способ по п. 48, причем заболевание или состояние представляет собой тромбоз.

51. Способ лечения заболевания или состояния, связанного с активностью гомологичного фермента PFK, включающий введение животному соединения формулы (I) по любому из пп. 1-37 и 41 или его пролекарства или его фармацевтически приемлемой соли.

52. Способ по п. 51, причем заболевание или состояние связано с активностью PFKM (мышечного типа).

53. Способ по п. 51, причем заболевание или состояние связано с активностью PFKP (тромбоцитарного типа).

54. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-37 и 41 или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль для применения в медикаментозной терапии.

55. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-37 и 41 или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль для профилактического или терапевтического лечения заболевания, связанного с активностью гликолитического фермента фосфофруктокиназы-1 печеночного типа.

56. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-37 и 41 или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль для профилактического или терапевтического лечения рака.

57. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-37 и 41 или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль для профилактического или терапевтического лечения диабета.

58. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-37 и 41 или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль для профилактического или терапевтического лечения связанного с каспазой аутовоспалительного состояния.

59. Соединение по п. 58, причем связанное с каспазой аутовоспалительное состояние представляет собой сепсис или септический шок.

60. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-37 и 41 или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль для профилактического или терапевтического

лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из заболевания легких, системного аутоиммунного заболевания, атеросклероза, тромбоза, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, псориаза и фиброза легких.

61. Соединение по п. 60, причем заболевание легких представляет собой острый респираторный дистресс-синдром ОРДС, хроническое обструктивное заболевание легких ХОБЛ или бронхоэктаз.

62. Соединение по п. 60, причем заболевание или состояние представляет собой тромбоз.

63. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-37 и 41 или его пролекарство или его фармацевтически приемлемая соль для профилактического или терапевтического лечения заболевания или состояния, связанного с активностью гомологичного фермента PFK, включающего введение животному соединения формулы (I) по любому из пп. 1-37 или его пролекарства или его фармацевтически приемлемой соли.

64. Соединение по п. 63, причем заболевание или состояние связано с активностью PFKM (мышечного типа).

65. Соединение по п. 63, причем заболевание или состояние связано с активностью PFKP (тромбоцитарного типа).

66. Применение соединения формулы (I) по любому из пп. 1-37 и 41 или его пролекарства или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с активностью гликолитического фермента фосфофруктокиназы-1 печеночного типа у животного.

67. Применение соединения формулы (I) по любому из пп. 1-37 и 41 или его пролекарства или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака у животного.

68. Применение соединения формулы (I) по любому из пп. 1-37 и 41 или его пролекарства или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения диабета у животного.

69. Применение соединения формулы (I) по любому из пп. 1-37 или его пролекарства или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения связанного с каспазой аутовоспалительного состояния у животного.

70. Применение по п. 69, причем связанное с каспазой аутовоспалительное состояние представляет собой сепсис или септический шок.

71. Применение соединения формулы (I) по любому из пп. 1-37 и 41 или его пролекарства или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из заболевания легких, системного аутоиммунного заболевания, атеросклероза, тромбоза, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, псориаза и фиброза легких, у животного.

72. Применение по п. 71, причем заболевание легких представляет собой острый респираторный дистресс-синдром ОРДС, хроническое обструктивное заболевание легких ХОБЛ или бронхоэктаз.

73. Применение по п. 71, причем заболевание или состояние представляет собой тромбоз.

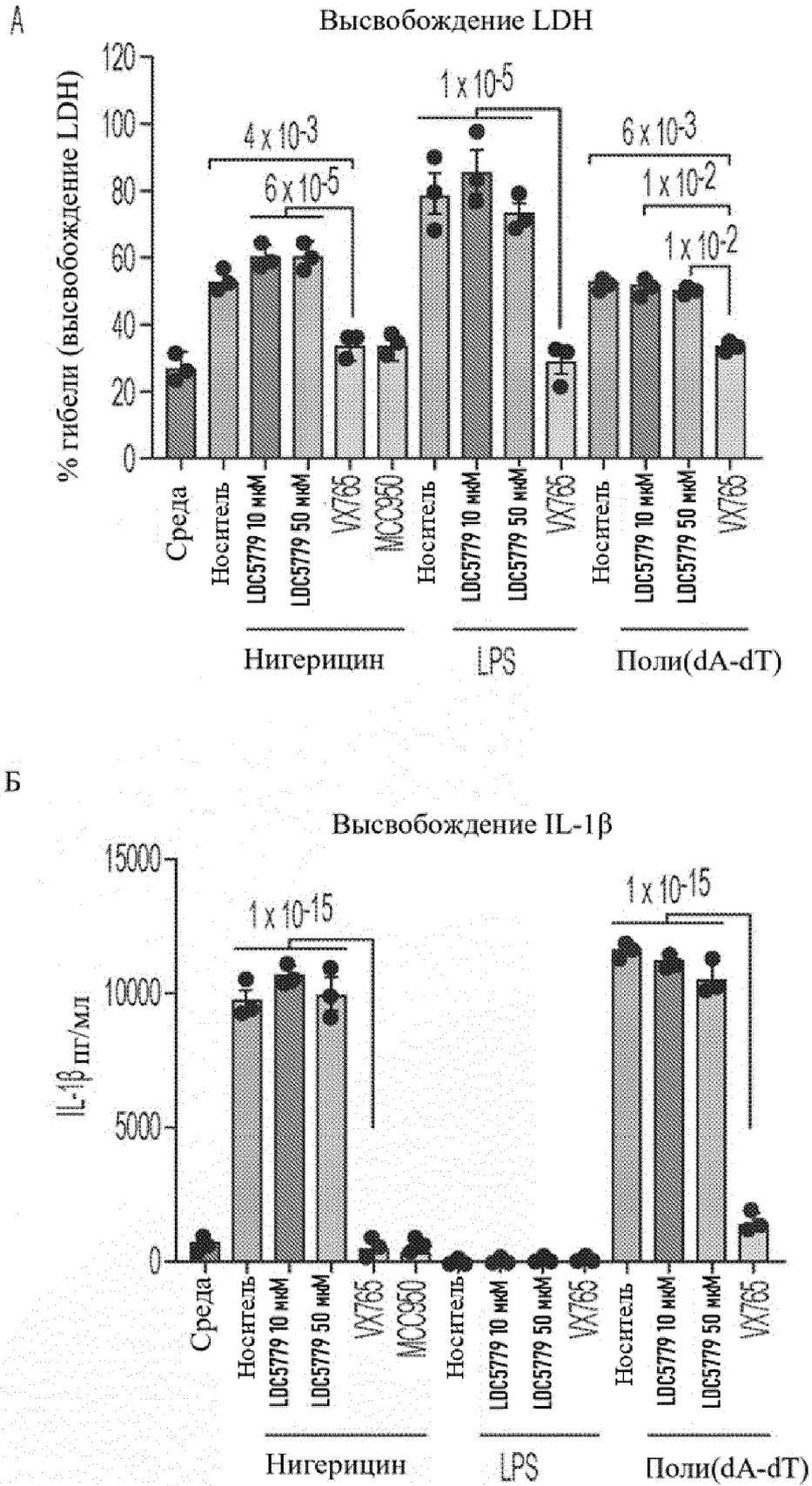
74. Применение соединения формулы (I) по любому из пп. 1-37 и 41 или его пролекарства или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, связанного с активностью гомологичного фермента PFK, у животного.

75. Применение по п. 74, причем заболевание или состояние связано с активностью PFKM (мышечного типа).

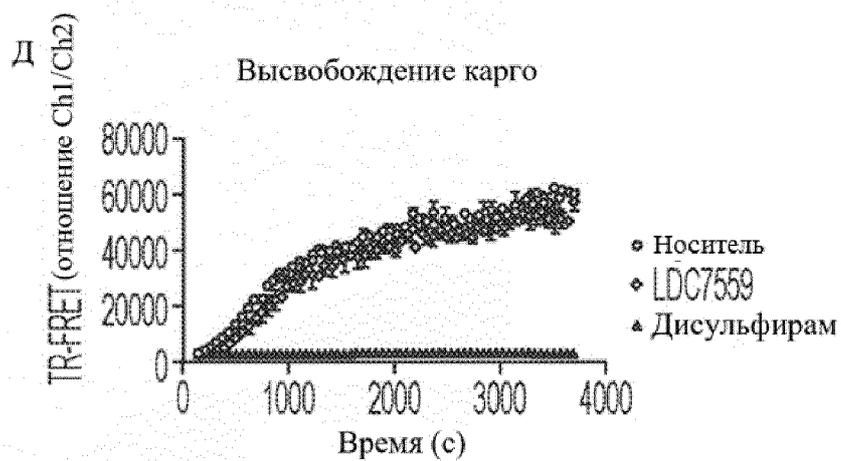
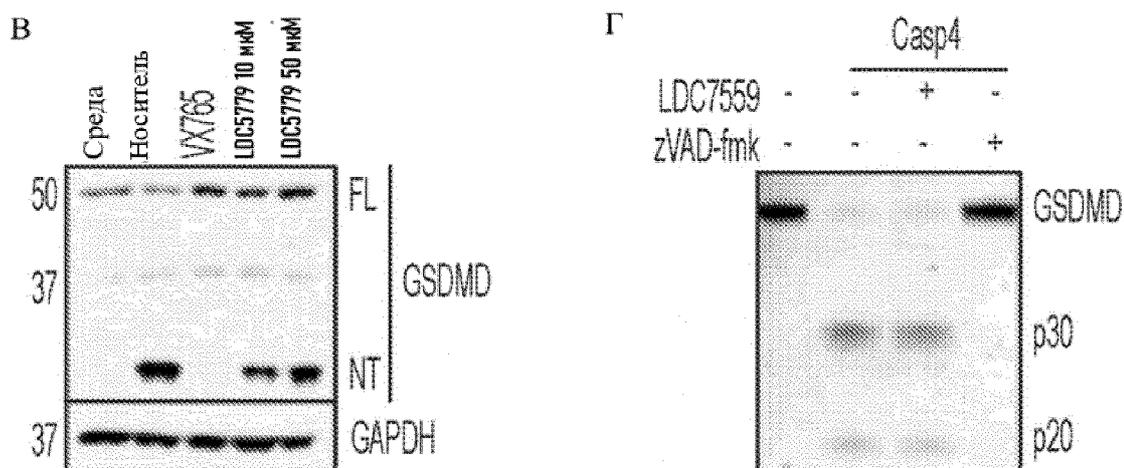
76. Применение по п. 74, причем заболевание или состояние связано с активностью PFKP (тромбоцитарного типа).

77. Способ по п. 44, соединение по п. 56 или применение по п. 67, причем рак выбран из группы, состоящей из: рака головного мозга, молочной железы, легкого, мочевого пузыря, шейки матки, кожи, полости рта, глотки, толстой кишки, печени,

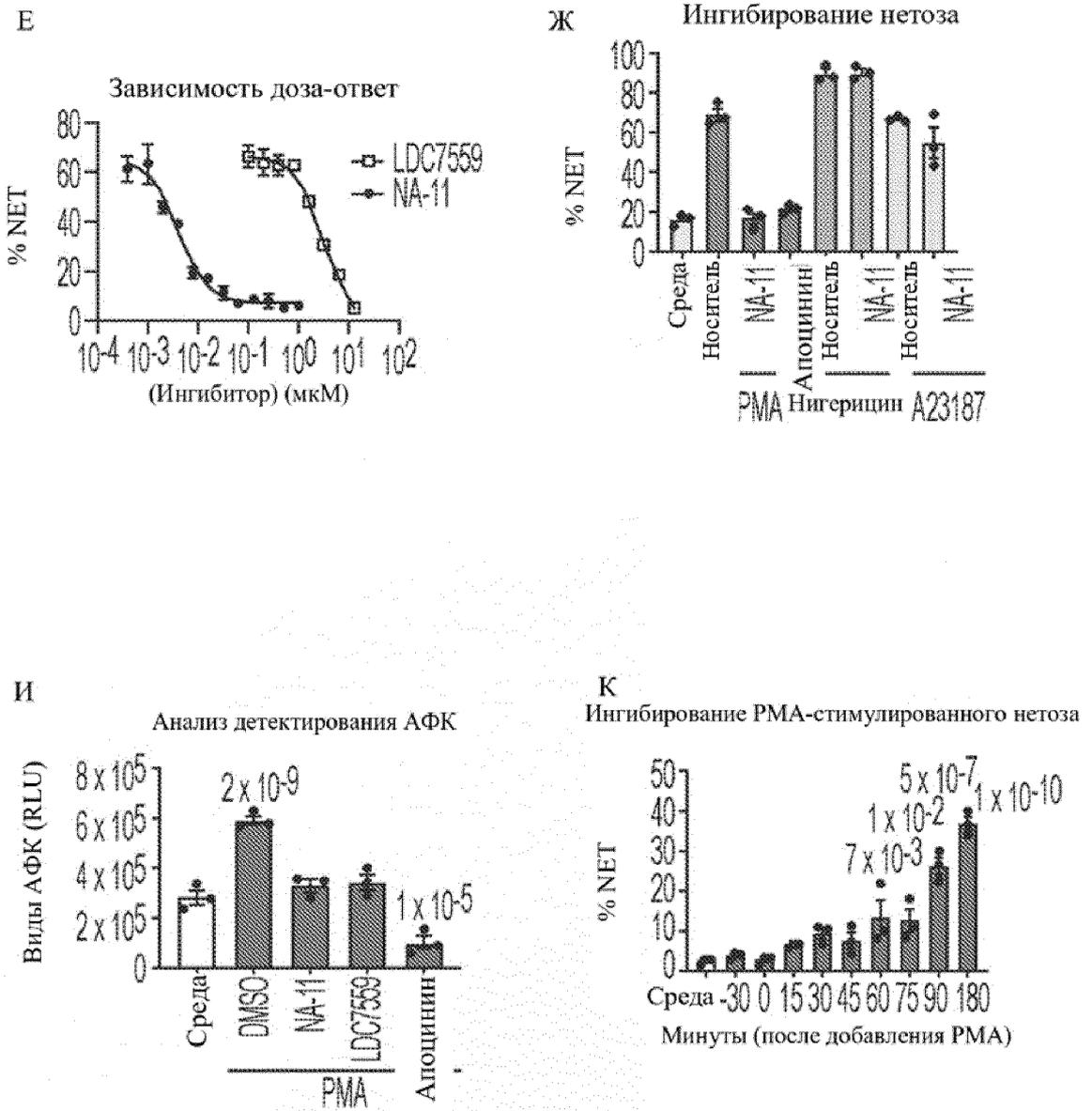
слепой кишки, желудка, поджелудочной железы, предстательной железы, пищевода, гемобластозов, рака щитовидной железы, матки и рака головы и шеи.



ФИГ. 1



ФИГ. 1
продолж.



ФИГ. 1
продолж.