

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490700 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.30

(22) Дата подачи заявки
2018.07.23

(51) Int. Cl. C07D 213/40 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ RHO-АССОЦИИРОВАННОЙ, СОДЕРЖАЩЕЙ СУПЕРСПИРАЛЬ
ПРОТЕИНКИНАЗЫ

(31) 62/535,611

(32) 2017.07.21

(33) US

(62) 202090306; 2018.07.23

(71) Заявитель:
КАДМОН КОРПОРЕЙШН, ЛЛК (US)

(72) Изобретатель:
Сцукас Эдуардас, Лиу Кевин Джи.,
Ким Джи-Ин, Поюровски Маша В.,
Мо Риген, Жанг Джингя (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

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

A1

202490700

202490700

A1

ИНГИБИТОРЫ RHO-АССОЦИИРОВАННОЙ, СОДЕРЖАЩЕЙ СУПЕРСПИРАЛЬ ПРОТЕИНКИНАЗЫ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Rho-ассоциированные содержащие суперспираль протеинкиназы (ROCK) являются представителями семейства сериновых/треониновых киназ. Были идентифицированы две изоформы - ROCK1 и ROCK2. Обе изоформы активируются ГТФ-связанными формами Rho-ГТФазы и при активации фосфорилируют ряд последующих субстратов. ROCK играют важные роли в многочисленных клеточных процессах, включая сокращение гладкомышечных клеток, пролиферацию, адгезию и миграцию клеток. Следовательно, ингибиторы ROCK потенциально терапевтически применимы при широком ряде патологических состояний, включая, например, астму, рак, эректильную дисфункцию, глаукому, инсулиновую резистентность, почечную недостаточность, легочную гипертензию, нейрональную дегенерацию и остеопороз.

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

[0004] Ингибирование активности ROCK в животных моделях продемонстрировало ряд благоприятных эффектов ингибирования Rho-киназы для лечения человеческих заболеваний. Они включают модели сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертензия, атеросклероз, рестеноз, гипертрофия сердца, внутриглазная гипертензия, ишемия головного мозга, спазм сосудов головного мозга, пенильная эректильная дисфункция, нарушения центральной нервной системы, такие как нейрональная дегенерация и повреждение спинного мозга, и неоплазию. Было показано, что

ингибирование активности ROCK ингибирует рост опухолевых клеток и метастазирование, ангиогенез, артериальные тромботические нарушения, такие как агрегация тромбоцитов и агрегация лейкоцитов, астму, регуляцию внутриглазного давления и резорбцию костей. Ингибирование активности ROCK у пациентов оказывает благоприятный эффект на спазмы сосудов и ишемию головного мозга после субарахноидального кровоизлияния, снижение внутриглазного давления, повышение оттока влаги из глаз за счет релаксации ткани трабекулярной сети, улучшение притока крови к главному нерву и защиту здоровых ганглионарных клеток.

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

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

[0007] Болезнь Альцгеймера (БА), наиболее распространенная причина деменции у пожилых людей, является прогрессирующим нейродегенеративным нарушением, которое включает постепенное снижение многих когнитивных функций, включая нарушение памяти (Selkoe, 2001). Потеря синапсов обычно наблюдается при патологии БА и является показателем синаптической дисфункции при БА (Tanzi and Bertram, 2005). Олигомеризованные пептиды β -амилоида были связаны с потерей синаптической пластичности и дисфункцией нейронной сети. Синаптическая пластичность зависит от структурной регуляции актинового цитоскелета в дендритных шипиках. Каскад Rho-ROCK играет ключевую роль в синаптической пластичности, в дендритном морфогенезе и стабильности, а также в подвижности и коллапсе конуса роста (Govek et al., 2005; Linseman and Loucks, 2008). Несколько исследований продемонстрировали, что ROCK-киназы могут

индуцировать генерацию токсического пептида β -амилоида и, кроме того, ингибирование ROCK может ингибировать процессинг токсического пептида. В механизме упреждающего нервного сигнала β -амилоид повышает активность Rho-ГТФазы, которая посредством активации ROCK ингибирует рост нейритов и образование синапсов (Petratos et al., 2008). Таким образом, ингибиторы ROCK могут иметь потенциал в отношении предотвращения синаптической и нейрональной деградации, а также в отношении стимуляции процессов регенерации при БА. В недавнем исследовании, проведенном Herskowitz et al., было показано, что нокдаун ROCK снижал уровни $\text{A}\beta$. Эти эффекты демонстрируют, что необходимы высокоселективные ингибиторы ROCK, чтобы обеспечить эффективное лечение болезни Альцгеймера (БА). Модельное соединение SR3677 исследовали в модели БА на грызунах в попытке продемонстрировать применение ингибирования ROCK в случае БА путем изменения распределения BACE-1 и перемещения белка-предшественника амилоида (APP - от англ. «amyloid precursor protein») в лизосомы. После прямой в/б инъекции в гиппокамп, вследствие своих плохих пероральных ФК-свойств (5%F и время полужизни < 1 ч) и отсутствия проникновения в головной мозг, SR3677 имело перспективный эффект снижения sAPP β .

[0008] Болезнь Хантингтона (БХ) является изнуряющим, неизлечимым, преимущественно наследуемым нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся психическим расстройством, нарушением двигательной функции и деменцией. Неправильное сворачивание и агрегация белка Htt, продукта гена хантингтина, приводит к патологии БХ (Shao and Diamond, 2007). Было разработано очень мало терапевтических средств на основе механизма действия для лечения БХ. Хотя научные исследования до сих пор проводят, существует множество данных, позволяющих предположить, что ингибирование ROCK может стать эффективным лечением для БХ. В мышинных моделях БХ ингибирование ROCK существенно снижало уровни растворимого Htt, обращало образование агрегатов, ретракцию нейритов и защищало от гибели нейрональных клеток (Deys et al., 2009; Li et al., 2009). Аналогичные результаты были получены в исследованиях на *Drosophila*, в которых ингибирование ROCK регулировало агрегацию Htt (Shao et al., 2008a; Shao et al., 2008b). Путь сигнализации ROCK является перспективной терапевтической мишенью в случае БХ.

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

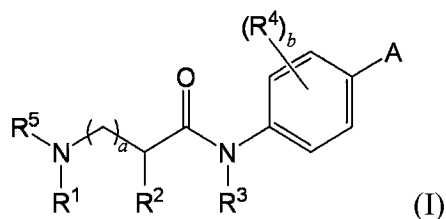
[0010] ROCK фосфорилируют множество последующих субстратов, включая легкую цепь миозина (MLC, в треонине 18 и серине 19) и фосфатазу легкой цепи миозина (MYPT1, в треонине 853), для запуска полимеризации глобулярного G-актина в филаментный F-актин и сборки аппарата сокращения актомиозина. Было признано, что этот путь может быть связан с патогенезом нескольких нарушений ЦНС, таких как повреждение спинного мозга, инсульт и БА. В ЦНС взрослых поврежденные аксоны плохо регенерируют

из-за присутствия миелин-ассоциированных ингибиторов аксонального роста. Миелин-ассоциированные ингибиторы, такие как миелин-ассоциированный гликопротеин (MAG), Nogo, олигодендроциттно-миелиновый гликопротеин (OMgp) и отталкивающая направляющая молекула (RGM), ограничивают регенерацию аксонов в поврежденном головном мозге и спинном мозге. Обычный механизм различных миелин-ассоциированных ингибиторов состоит в том, что все они активируют Rho и ее последующие эффекторные ROCK-киназы для ингибирования роста нейритов.

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

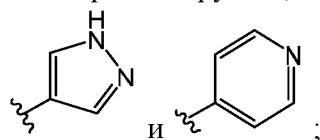
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



где

A выбран из группы, состоящей из



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

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

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

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

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

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

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

c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

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

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

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

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

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

в альтернативном варианте R^3 и R^5 вместе образуют циклическую группу, имеющую от 5 до 7 кольцевых атомов, в том числе 2-3 кольцевых гетероатома, причем циклическая группа не замещена или необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, низшего алкила, низшего алкокси, амина, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, арила и гетероарила;

a равен 0 или 1;

b равен от 0 до 2;

и

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

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

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

[0015] В одном аспекте в изобретении предложен способ ингибирования ROCK у млекопитающего, включающий введение эффективного количества одного или более соединений формулы I. В изобретении предложен способ лечения пациента, страдающего от заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении,

терапевтически эффективного количества соединения формулы I. В определенных таких вариантах реализации соединение формулы I ингибирует ROCK2. В определенных таких вариантах реализации соединение формулы I селективно ингибирует ROCK2. Неограничивающие заболевания и патологические состояния, которые можно лечить в соответствии с данным изобретением, включают нарушения центральной нервной системы, такие как нейрональная дегенерация и повреждение спинного мозга, сердечно-сосудистые заболевания, такие как гипертензия, атеросклероз, рестеноз, гипертрофия сердца, внутриглазная гипертензия, ишемия головного мозга, спазм сосудов головного мозга, пенильная эректильная дисфункция, артериальные тромботические нарушения, такие как агрегация тромбоцитов и агрегация лейкоцитов, астма, регуляция внутриглазного давления и резорбция костей. При неоплазиях ингибирование ROCK ингибирует рост опухолевых клеток и метастазирование и ангиогенез.

[0016] В данном изобретении предложен способ лечения нарушения центральной нервной системы у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I. Нарушения центральной нервной системы включают, без ограничений, нейрональную дегенерацию или повреждение спинного мозга, а также болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз (АБС) или множественный склероз.

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

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

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

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

агрегацию лейкоцитов.

[0021] В данном изобретении предложен способ лечения фиброзного нарушения у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I. Неограничивающими примерами фиброзных нарушений являются фиброз легких, включая кистозный и идиопатический фиброз легких, вызванное радиоактивным облучением повреждение легких, фиброз печени, включая цирроз, миокардиальный фиброз, включая артериальный фиброз, эндомиокардиальный фиброз, инфаркт миокарда, артериальная ригидность, атеросклероз, рестеноз, артрофиброз, болезнь Крона, миелофиброз, болезнь Пейрони, нефрогенный системный фиброз, прогрессирующий массивный фиброз, забрюшинный фиброз, склеродерма/системный склероз, медиастиальный фиброз, келоидные и гипертрофические рубцы, рубцевание глиальной ткани или почечный фиброз.

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

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

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

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

[0026] Кроме того, в данном изобретении предложен способ лечения остеопороза и

стимуляции костеобразования у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I.

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

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

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

[0029] Фиг. 1b. ИФА-анализ в клетках A7R5. Клетки A7R5 обрабатывали 9-точечным 2-кратным серийным разведением соединений и определяли уровни ppMsc (T18/S19), чтобы рассчитать клеточные значения IC₅₀ соединений. Репрезентативные соединения по изобретению давали IC₅₀ в клетках до 200 нМ.

[0030] Фиг. 1c. Ингибиторы ROCK можно эффективно упорядочить с помощью клеточного анализа управляемого промотором АСТА2 репортерного гена люциферазы. Клетки NIH3T3, стабильно экспрессирующие управляемую промотором АСТА2 люциферазу, высевали в 96-луночные планшеты до конфлюэнтности и обрабатывали 9-точечным серийным разведением соединений в комбинации в TGFβ1 в течение 24 ч. Измеряли активность люциферазы и рассчитывали IC₅₀ соединений. Репрезентативные соединения по изобретению демонстрировали IC₅₀ до 200 нМ.

[0031] Фиг. 1d. Вестерн-блот клеточных лизатов SVEC4-10 для визуализации уровней ppMsc (T18/S19) и pMYPT (T853) после обработки соединением из примера 2 в течение 120 мин. Клетки SVEC4-10 обрабатывали соединением и визуализировали фосфорилированные белки методом вестерн-блоттинга. Репрезентативные соединения эффективно блокировали фосфорилирование мишеней ROCK MLC и MYPT1 при 110 нМ.

[0032] Фиг. 2a и b. Ингибиторы ROCK дозозависимым образом стимулируют рост нейритов в человеческих клетках-предшественницах олигодендроцитов/нейронов в культуре. Человеческие клетки-предшественницы олигодендроцитов/нейронов культивировали *in vitro* с ингибитором ROCK или без него в течение 3 суток.

[0033] Фиг. 2c и d. Ингибиторы ROCK повышают дифференцировку и созревание нейрональных клеток. Человеческие клетки-предшественницы олигодендроцитов/нейронов культивировали в течение 14 суток. Ингибиторы ROCK существенно облегчали экспрессию маркера зрелых нейрональных клеток бета-III тубулина и улучшали рост нейритов. Фиг. 2c. Репрезентативные изображения; Фиг. 2d. Количественное определение длины нейритов.

[0034] Фиг. 2e, f и g. Ингибиторы ROCK блокируют ингибирующее действие

хондроитинсульфат протеогликана (ХСПГ) на рост нейритов. Человеческие клетки-предшественницы олигодендроцитов/нейронов культивировали на покрытых 0,3 мг/мл ХСПГ планшетах в течение 3 суток. Количественное определение длины нейритов проводили с помощью модуля программного обеспечения IncuCyte NeuroTrack. Статистический анализ для момента времени 72 ч проводили, используя дисперсионный анализ ANOVA. Фиг. 2e. Репрезентативные изображения; Фиг. 2f. Временная динамика длины нейритов; Фиг. 2g. Количественное определение длины нейритов через 72 ч после обработки.

[0035] Фиг. 3a, b, c, d и e. Ингибиторы ROCK защищали нейрональные клетки от индуцированной A β 1-42 клеточной гибели. Человеческие клетки-предшественницы олигодендроцитов/нейронов предварительно инкубировали с ингибиторами ROCK в течение 30 минут перед воздействием 10,5 мкМ A β 1-42. В культуральную среду добавляли реагент аннексин V красный от IncuCyte, чтобы определить клеточный апоптоз. Длину нейритов и общую положительную в отношении аннексина V площадь анализировали, используя программное обеспечение IncuCyte S3. Фиг. 3a. Репрезентативные изображения человеческих клеток-предшественниц олигодендроцитов/нейронов, обработанных A β 1-42 в комбинации с соединениями или без них; Фиг. 3b. Временная динамика общей положительной в отношении аннексина V площади; Фиг. 3c. Временная динамика длины нейритов; Фиг. 3d. Зависимость от дозы общей положительной в отношении аннексина V площади; Фиг. 3e. Количественное определение зависимости от дозы длины нейритов.

[0036] Фиг. 4. Ингибитор ROCK снижал индуцированную TGF β 1 фиброзную генную экспрессию в линии клеток мышинных фибробластов NIH3T3. Клетки NIH3T3 в течение 24 часов обрабатывали TGF β 1 в присутствии или отсутствие ингибитора ROCK, а экспрессию мРНК количественно определяли с помощью кПЦР Taqman. Фиг. 4a. α SMA; Фиг. 4b. CTGF, Фиг. 4c. мРНК CCN1.

[0037] Фиг. 4d. Ингибитор ROCK ингибировал индуцированную TGF β 1 секрецию CCN1. Фибробласты легких человека CCD18Lu обрабатывали ингибитором ROCK и стимулировали TGF β 1 в течение 40 часов перед измерением уровня CCN1 методом ИФА.

[0038] Фиг. 5a. Ингибитор ROCK является активным в мышинной модели легочного фиброза. Репрезентативные изображения срезов легких, окрашенных трихромом по Массону для визуализации фиброза в легких мышей после 21-суточной обработки ингибитором ROCK в модели индуцированного блеомицином повреждения легких.

[0039] Фиг. 5b. Количественное определение положительной активности ингибитора ROCK в *in vivo* модели фиброза легких. Показатели фиброза по Ашкрофту, процентная доля положительной в отношении α -гладкомышечного актина (α SMA) площади и общее число лейкоцитов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, полученной из легких мышей в модели индуцированного блеомицином фиброза легких, обработанных соединением из примера 2.

[0040] Фиг. 6a. Ингибитор ROCK является терапевтически активным в мышинной модели фиброза легких. Репрезентативные изображения срезов легких, окрашенных

трихромом по Массону для визуализации фиброза в легких мышей после терапевтической обработки ингибитором ROCK в модели индуцированного блеомицином повреждения легких.

[0041] Фиг. 6b. Количественное определение снижения показателя фиброза в гистопатологическом анализе изображений, полученных для обработанных ингибитором ROCK и базовым раствором мышей, в модели индуцированного блеомицином повреждения легких.

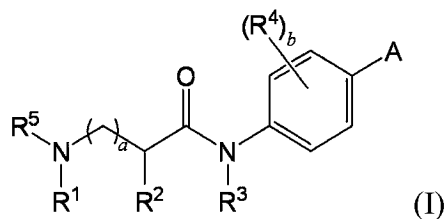
[0042] Фиг. 7a. Ингибирование ROCK стабилизирует функцию эндотелиального барьера в модели индуцированной гистамином сосудистой проницаемости у мышей. Репрезентативные изображения пропотевания красителя голубого Эванса, индуцированного гистамином, в коже обработанных ингибитором ROCK и базовым раствором мышей по сравнению с контрольным соединением (сальбутамолом). Ингибитор ROCK индуцирует стабилизацию сосудистого барьера после введения одной дозы соединения за 1 ч до инъекции гистамина.

[0043] Фиг. 7b. Количественное определение снижения размера площади пятна и количества красителя голубого Эванса в коже обработанных ингибитором ROCK мышей после индукции капиллярной утечки инъекцией гистамина.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

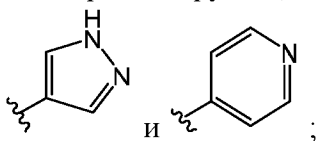
[0044] Ингибиторы ROCK

[0045] Соединения в соответствии с данным изобретением включают те, которые имеют формулу I:



где:

A выбран из группы, состоящей из



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

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

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

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

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

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

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

c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

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

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

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

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

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

в альтернативном варианте R^3 и R^5 вместе образуют циклическую группу, имеющую от 5 до 7 кольцевых атомов, в том числе 2-3 кольцевых гетероатома, причем циклическая группа не замещена или необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, низшего алкила, низшего алкокси, амина, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, арила и гетероарила;

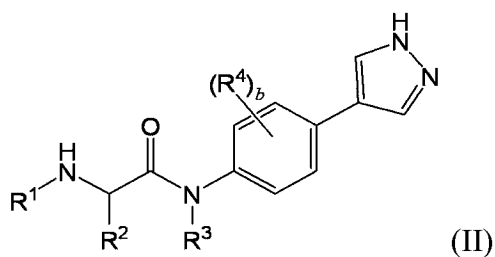
a равен 0 или 1;

b равен от 0 до 2;

и

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

[0046] В определенных вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы II:



где:

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

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

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

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

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

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

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

c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

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

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

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

;

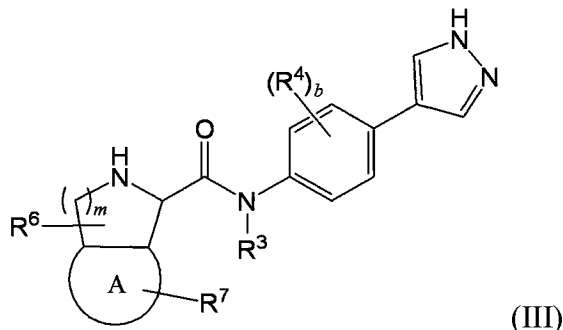
R^4 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ -, $RCONR'$ -, $RR'N-(C_{2-4}$ алкила)- и $RR'N-(C_{2-4}$ алкила)-O-;

b равен от 0 до 2;

и

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

[0047] В определенных вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы III:



где

Кольцо A представляет собой 5- или 6-членное ароматическое кольцо, которое необязательно содержит от 0 до 2 кольцевых гетероатомов;

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

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

b равен от 0 до 2;

R⁶ выбран из группы, состоящей из H, галогена, низшего алкила, замещенного низшего алкила, низшего алкокси, амино, гидроксиды и карбоксила;

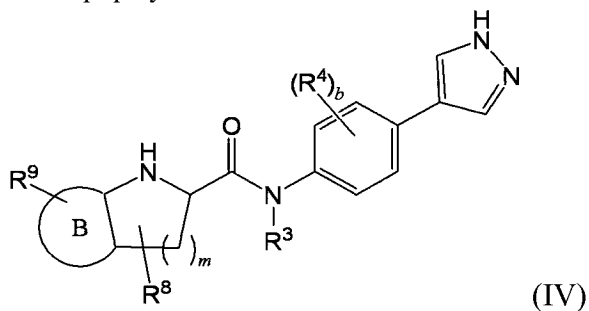
R⁷ выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксиды, низшего алкила, низшего алкокси, амино, нитро, циано, C₁-C₃ перфторалкила, C₁-C₃ перфторалкокси, карбоксила, RR'NCO-, RCONH- и RCONR'-;

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

и

m равен 1 или 2.

[0048] В определенных вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы IV:



где

Кольцо В представляет собой 5- или 6-членное ароматическое кольцо, которое необязательно содержит от 0 до 2 кольцевых гетероатомов;

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

;

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

b равен от 0 до 2;

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

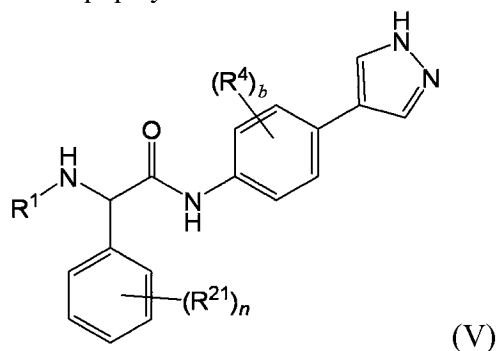
R^9 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, амина, нитро, циано, C_1-C_3 перфторалкила, C_1-C_3 перфторалкокси и карбоксилата, $RR'NCO-$, $RCONH-$ и $RCONR'-$;

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

и

m равен от 1 до 3.

[0049] В определенных вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы V:



где:

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

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

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

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

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

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

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

c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

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

b равен от 0 до 2;

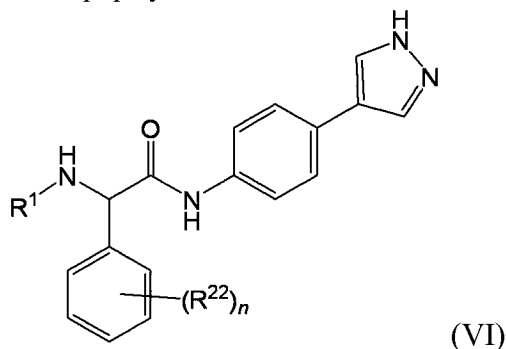
каждый R^{21} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ -, $RCONR'$ -, RO_2C -, арила-O- и гетероарила-O-;

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

и

n равен от 0 до 3.

[0050] В определенных вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы VI:



где:

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

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

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

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

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

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

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

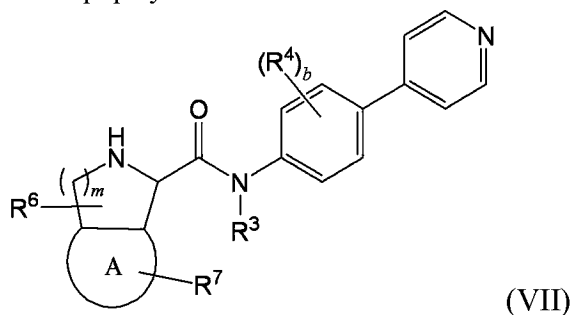
c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

каждый R^{22} независимо выбран из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ -, $RCONR'$ -, RO_2C -, арила-O- и гетероарила-O-;

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

[0051] В определенных вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы VII:



где:

Кольцо А представляет собой 5-6-членное ароматическое кольцо, которое необязательно содержит от 0 до 2 кольцевых гетероатомов;

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

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

b равен от 0 до 2;

R⁶ выбран из группы, состоящей из H, галогена, низшего алкила, замещенного низшего алкила, низшего алкокси, амино, гидроксид и карбоксила;

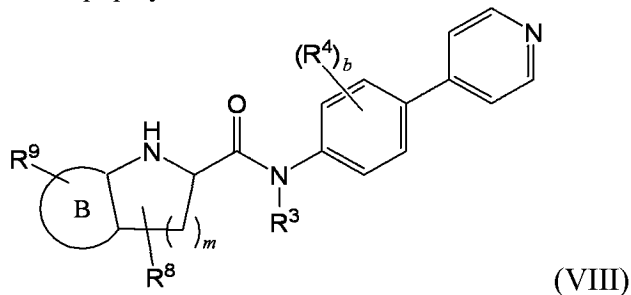
R⁷ выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксид, низшего алкила, низшего алкокси, амино, нитро, циано, C₁-C₃ перфторалкила, C₁-C₃ перфторалкокси, карбоксила, RR'NCO-, RCONH- и RCONR'-;

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

и

m равен 1 или 2.

[0052] В определенных вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы VIII:



где

Кольцо В представляет собой 5- или 6-членное ароматическое кольцо, которое необязательно содержит от 0 до 2 кольцевых гетероатомов;

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

;

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

b равен от 0 до 2;

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

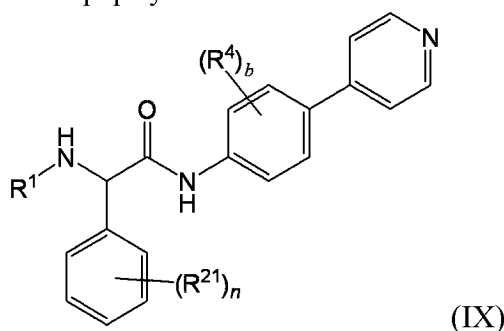
R^9 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, амина, нитро, циано, C_1-C_3 перфторалкила, C_1-C_3 перфторалкокси и карбоксилата, $RR'NCO-$, $RCONH-$ и $RCONR'-$;

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

и

m равен от 1 до 3.

[0053] В определенных вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы IX:



где:

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

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

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

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

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

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

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

c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1-C_3 перфторалкила, C_1-C_3 перфторалкокси, карбоксилата, $RR'N-$,

RR'NCO-, RCONH-, RCONR'-, RR'N-(C₂₋₄ алкила)- и RR'N-(C₂₋₄ алкила)-O-;

b равен от 0 до 2;

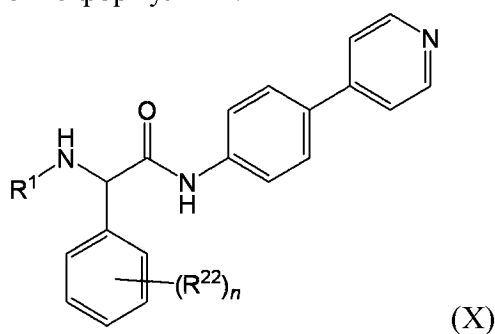
каждый R²¹ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C₁-C₃ перфторалкила, C₁-C₃ перфторалкокси, карбоксила, RR'N-, RR'NCO-, RCONH-, RCONR'-, RO₂C-, арила-O- и гетероарила-O-;

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

и

n равен от 0 до 3.

[0054] В определенных вариантах реализации данного изобретения предложено соединение формулы X:



где:

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

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

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

каждый R¹² независимо выбран из H и низшего алкила;

каждый R¹³ независимо выбран из H и низшего алкила;

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

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

c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

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

n равен от 0 до 3.

[0055] В предпочтительных вариантах реализации для формул I-X R¹ выбран низшим алкилом или замещенным низшим алкилом. В определенных вариантах реализации R¹ представляет собой C₁-C₃ алкил и более предпочтительно R¹ представляет собой метил или этил.

[0056] Термин «алкил» относится к радикалу насыщенных алифатических групп, включая неразветвленные алкильные группы, разветвленные алкильные группы, циклоалкильные (алициклические) группы, алкил-замещенные циклоалкильные группы и циклоалкил-замещенные алкильные группы. В предпочтительных вариантах реализации неразветвленный или разветвленный алкил имеет 8 или менее атомов углерода в своем остове (например, C1-C8 в случае неразветвленной цепи, C3-C8 в случае разветвленной цепи) и, более предпочтительно, 6 или менее. Аналогично, предпочтительные циклоалкилы имеют 3-8 атомов углерода в своей кольцевой структуре и, более предпочтительно, имеют 3-6 атомов углерода кольцевой структуре.

[0057] Если число атомов углерода специально не указано, в контексте данного документа «низший алкил» означает алкильную группу по определению выше, но имеющую от одного до четырех атомов углерода и, более предпочтительно, от одного до трех атомов углерода. В предпочтительных вариантах реализации заместитель, обозначенный в данном документе как алкил, представляет собой низший алкил. Низшие алкильные группы включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, циклопропил и циклобутил.

[0058] Термин «циклоалкил» относится к насыщенным карбоциклическим группам, имеющим 3-8 атомов углерода в кольце. Циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

[0059] Термин «замещенный алкил» относится к алкильной группе по определению выше, имеющей от одного до трех заместителей. Заместители выбраны из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, низшего алкокси, амина, низшего алкиламина, нитро, циано, низшего перфторалкила, низшего перфторалкокси и карбоксила.

[0060] «Замещенный низший алкил» относится к низшей алкильной группе по определению выше, имеющей от одного до трех заместителей. Заместители выбраны из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, низшего алкокси, амина, нитро, циано, низшего перфторалкила, низшего перфторалкокси и карбоксила.

[0061] Термин «замещенный циклоалкил», такой как «замещенный C₃-C₆ циклоалкил», относится к циклоалкильной группе по определению выше, имеющей от одного до трех заместителей. Заместители выбраны из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, амина, нитро, циано, низшего перфторалкила, низшего перфторалкокси и карбоксила.

[0062] В контексте данного документа термин «галоген» или «гало» обозначает -F, -Cl, -Br или -I и, предпочтительно, F, Cl или Br.

[0063] В контексте данного документа термины «алкоксил» или «алкокси» относятся к алкильной группе по определению выше, которая присоединена посредством атома кислорода. Репрезентативные алкоксильные группы включают метокси, этокси, пропилокси, трет-бутокси и т. п. Термин «низший алкокси» относится к заместителю алкокси, в котором низший алкил связан посредством атома кислорода, где фрагмент «низшего алкила» соответствует определению выше.

[0064] Термины «амин» и «амино» относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам, например, фрагменту, который может быть представлен общей формулой:



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

[0065] В контексте данного документа термин «арил» включает 5- и 6-членные однокольцевые ароматические группы, которые могут содержать от нуля до четырех гетероатомов, например, бензен, пирен, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, триазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и т. п. Те арильные группы, которые содержат в кольцевой структуре гетероатомы, могут также называться «арильными гетероциклами» или «гетероарильными» группами. Ароматическое кольцо может быть замещено в одном или более положениях кольца заместителями, такими как описанные выше. Термин «арил» также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соединенных колец (кольца являются «конденсированными кольцами»), причем по меньшей мере одно из колец является ароматическим.

[0066] В контексте данного документа термин «аралкил» относится к алкильной группе, замещенной арильной группой. Предпочтительно алкильная группа представляет собой низший алкил, описанный выше.

[0067] Термин «гетероцикл» или «гетероциклил» относится к неароматическим гетероциклам, имеющим 4-7 кольцевых атомов и содержащим 1-3 кольцевых гетероатома.

[0068] В контексте данного документа термин «гетероатом» означает атом любого элемента, отличного от углерода или водорода. Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород и сера. Наиболее предпочтительными являются азот и кислород.

[0069] В контексте данного документа предполагается, что определение каждого выражения, например, алкил, m, n, R¹, R², и т. д., если оно появляется более одного раза в любой структуре, является независимым от его определения в другом месте в такой же структуре.

[0070] Следует понимать, что «замена» или «замещенный» включает непрямую оговорку, что такая замена осуществлена в соответствии с допустимой валентностью замещаемого атома и заместителя и что замена приводит к получению стабильного соединения, например, которое не подвержено спонтанным трансформациям, например, за счет перестройки, циклизации, элиминации и т. д.

[0071] В контексте данного документа подразумевается, что термин «замещенный» включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Иллюстративные заместители

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

[0072] В контексте данного документа выражение «защитная группа» означает временные заместители, которые защищают потенциально реакционноспособную функциональную группу от нежелательных химических трансформаций. Примеры таких защитных групп включают сложные эфиры карбоновых кислот, силильные эфиры спиртов, а также ацетали и кетали альдегидов и кетонов соответственно. Существует обзор области химии защитных групп (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991).

[0073] Определенные соединения по данному изобретению могут существовать в конкретной геометрической или стереоизомерной формах. Данное изобретение полагает все такие соединения, включая цис- и транс-изомеры, R- и S-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси, а также другие их смеси, входящими в объем изобретения. В заместителе, таком как алкильная группа, могут присутствовать дополнительные симметрические атомы углерода. Все такие изомеры, а также их смеси, включены в данное изобретение. Данное изобретение также подразумевает замену изотопами атомов для соединений, например, замену дейтерием водорода и т.д.

[0074] В одном аспекте в данном изобретении предложены соединения формул I-X, которые являются ингибиторами ROCK. ROCK существует в двух формах, ROCK 1 (ROCK β ; p160-ROCK) и ROCK 2 (ROCK α). В некоторых вариантах реализации соединение формул I-X селективно ингибирует ROCK1. В некоторых вариантах реализации соединение формул I-X селективно ингибирует ROCK2. В некоторых вариантах реализации соединение формул I-X является неселективным в отношении ингибирования ROCK1 и ROCK2. В контексте этого изобретения селективность означает, что ингибитор демонстрирует IC₅₀, которая по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 10 раз или по меньшей мере в 25 раз ниже для одной киназы по сравнению с IC₅₀ для другой киназы.

[0075] Способы определения ингибирования киназ известны в данной области техники. Например, киназную активность фермента и ингибирующую способность исследуемого соединения можно определить, измеряя фермент-специфическое фосфорилирование субстрата. Для этого доступны и могут быть использованы коммерческие анализы и наборы. Например, ингибирование киназ можно определять, используя анализ IMAP® (Molecular Devices). Этот аналитический способ включает применение флуоресцентно меченного пептидного субстрата. Фосфорилирование меченного пептида представляющей интерес киназой стимулирует связывание пептида с трехвалентной металлической наночастицей за счет специфического высокоаффинного

взаимодействия между фосфо-группой и трехвалентным металлом. Близость к наночастице приводит к повышению флуоресцентной поляризации. Ингибирование киназы ингибитором киназы препятствует фосфорилированию субстрата и, таким образом, ограничивает связывание флуоресцентно-меченного субстрата с наночастицей. Такой анализ может быть совместимым с микролуночным аналитическим форматом, что позволяет проводить одновременное определение IC_{50} множества соединений.

[0076] Способы лечения заболеваний

[0077] В одном аспекте данного изобретения предложен способ лечения пациента, страдающего от заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению. В контексте данного документа выражение «терапевтически эффективное количество» означает количество соединения, материала или композиции, содержащей соединение по данному изобретению, которое является эффективным для оказания некоторого желаемого терапевтического эффекта по меньшей мере в субпопуляции клеток в организме животного при приемлемом соотношении польза/риск, применимо к любому медицинскому лечению, например, при приемлемых побочных эффектах, применимо к любому медицинскому лечению.

[0078] Нарушения ЦНС

[0079] Соединения формул I-X демонстрируют эффективное проникновение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и распределение по тканям центральной нервной системы. Таким образом, соединения по изобретению применимы для лечения нарушений центральной нервной системы, а также нарушений, таких как определенные глазные нарушения, в случае которых полезна способность пересекать ГЭБ. Такие нарушения могут включать нейрональную дегенерацию или физическое повреждение нервной ткани, включая, без ограничений, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз (АБС), болезнь Баттена, деменцию, спинальную мышечную атрофию, заболевания двигательных нейронов, спиноцеребеллярную атаксию, острую или хроническую боль, деменцию, нейрональную дегенерацию, повреждение спинного мозга, спазм сосудов головного мозга или множественный склероз.

[0080] Сердечно-сосудистые заболевания

[0081] Соединения по изобретению, которые ингибируют ROCK и/или опосредованное ROCK фосфорилирование, применимы для лечения пациентов, страдающих от сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых заболеваний, в которых играет роль функция ROCK, таких как гипертензия, легочная гипертензия, атеросклероз, рестеноз, коронарная болезнь сердца, гипертрофия сердца, внутриглазная гипертензия, ретинопатия, ишемические заболевания, ишемия головного мозга, спазм сосудов головного мозга, пенильная эректильная дисфункция, нарушение периферического кровообращения, окклюзионное заболевание периферических артерий, глаукома (например, влияющая на внутриглазное давление), пневмофиброз, фиброз печени, фиброз почки, хроническая

обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), респираторный дистресс-синдром взрослых, нарушения центральной нервной системы, такие как нейрональная дегенерация и повреждение спинного мозга. Кроме того, ингибиторы ROCK по изобретению можно использовать для лечения артериальных тромботических нарушений, таких как агрегация тромбоцитов и агрегация лейкоцитов, а также резорбция костей.

[0082] В варианте реализации изобретения соединения применяют для лечения мальформации полостей головного мозга (МППМ). МППМ представляют собой сосудистые поражения, состоящие из кластеров пропотеваящих, расширенных капилляров, и связаны с нарушениями центральной нервной системы (ЦНС), включая судороги и инсульт. Считается, что потеря сосудистой целостности связана с активацией RhoA и активацией ROCK, приводящими к изменениям в цитоскелетной стабильности и повышенной проницаемости сосудов. Соединения согласно изобретению ингибируют активацию ROCK и восстанавливают функцию сосудистого эндотелия.

[0083] **Глаукома**

[0084] В варианте реализации изобретения соединения формул I-X применяют для лечения глаукомы. Два наиболее распространенных варианта, первичная открытоугольная глаукома и острая закрытоугольная глаукома, характеризуются высоким внутриглазным давлением. Пигментная глаукома и врожденная глаукома также характеризуются сниженным оттоком жидкости и высоким внутриглазным давлением (ВГД). Считается, что глаукома с нормальным давлением связана с другим механизмом, в частности, плохим притоком крови к зрительному нерву. Вторичная глаукома может быть результатом повреждения, инфекции, воспаления, опухоли или катаракты и также связана с длительным приемом стероидов, системной гипертензией, диабетической ретинопатией и окклюзией центральной вены сетчатки. При глаукомах, которые имеют неоваскулярный компонент, может быть польза от введения ингибитора ангиогенеза в дополнение к ингибитору ROCK.

[0085] **Воспаление**

[0086] В данном изобретении предложен способ лечения воспаления у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул I-X. Воспаление включает, без ограничений, астму, сердечно-сосудистое воспаление, почечное воспаление, атеросклероз и артериосклероз и сепсис. Другие воспалительные патологические состояния, которые можно лечить способами согласно изобретению, включают фиброзные состояния (включая, например, идиопатический фиброз легких, НАСГ, склеродерму, системный склероз и цирроз).

[0087] **Аутоиммунные нарушения**

[0088] В данном изобретении предложен способ лечения аутоиммунного нарушения у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул I-X. Аутоиммунные нарушения включают, без ограничений, ревматоидный артрит, множественный склероз, системную красную волчанку (СКВ; волчанка), псориаз, болезнь Крона, атопический дерматит, экзему или болезнь «трансплантат против хозяина» (БТПХ), острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ),

острый некротизирующий геморрагический лейкоэнцефалит, болезнь Аддисона, агаммаглобулинемию, круговую алопецию, амилоидоз, анкилозирующий спондилит, анти-БМК (базальная мембрана клубочков)/анти-БМК (базальная мембрана канальцев) нефрит, антифосфолипидный синдром (АФС), аутоиммунную ангиоэдему, аутоиммунную апластическую анемию, аутоиммунную вегетативную дистонию, аутоиммунный гепатит, аутоиммунную гиперлипидемию, аутоиммунный иммунодефицит, аутоиммунную болезнь внутреннего уха (АБВУ), аутоиммунный миокардит, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный панкреатит, аутоиммунную ретинопатию, аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру (АТП), аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунную крапивницу, аксональные и нейрональные нейропатии, болезнь Бало, болезнь Бехчета, буллезный пемфигоид, кардиомиопатию, болезнь Кастлемена, глютенную болезнь, болезнь Шагаса, синдром хронической усталости, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (ХВДП), хронический рецидивирующий множественный остеомиелит (ХРМО), синдром Черджа - Стросс, рубцующийся пемфигоид/доброкачественный пемфигоид слизистой оболочки, болезнь Крона, синдром Когана, болезнь холодных агглютининов, врожденную блокаду сердца, миокардит Коксаки, синдром CREST (кальциноз, болезнь Рейно, эзофагит, склеродактилия и телеангиэктазия), первичную криоглобулинемию смешанного типа, демиелинизирующие нейропатии, герпетический дерматит, дерматомиозит, болезнь Девика (нейромиелит зрительного нерва), дискоидную волчанку, синдром Дресслера, эндометриоз, эозинофильный эзофагит, эозинофильный фасциит, узловатую эритему, экспериментальный аллергический энцефаломиелит, синдром Эванса, фибромиалгию, фиброзирующий альвеолит, гигантоклеточный артериит (височный артериит), гигантоклеточный миокардит, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, гранулематоз с полиангиитом (ГПА) (ранее называемый гранулематозом Вегенера), болезнь Грейвса, синдром Гийена - Барре, энцефалит Хашимото, тиреоидит Хашимото, гемолитическую анемию, пурпуру Шенлейна - Геноха, гестационный герпес, гипогаммаглобулинемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), IgA-нефропатию, IgG4-связанное склерозирующее заболевание, иммунорегуляторные липопропротеины, миозит с тельцами-включениями, интерстициальный цистит, ювенильный артрит, ювенильный диабет (диабет I типа), ювенильный миозит, синдром Кавасаки, синдром Ламберта - Итона, лейкоцитокластический васкулит, плоский лишай, склерозирующий лишай, деревянистый конъюнктивит, IgA-зависимый линейный дерматоз (АЗЛД), волчанку (СКВ), болезнь Лайма, хроническую болезнь Меньера, микроскопический полиангиит, смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ), язву Мурена, болезнь Мухи - Габерманна, множественный склероз, миастению гравис, миозит, нарколепсию, нейромиелит зрительного нерва (Девика), нейтропению, глазной рубцующийся пемфигоид, неврит зрительного нерва, палиндромный ревматизм, PANDAS (детские аутоиммунные нервно-психические расстройства, ассоциированные со стрептококковыми инфекциями), паранеопластическую мозжечковую дегенерацию, пароксизмальную ночную

гемоглобинурию (ПНГ), синдром Парри - Ромберга, синдром Персонейджа - Тернера, парспланит (периферический увеит), пемфигус, периферическую нейропатию, перивенозный энцефаломиелит, пернициозную анемию, РОEMS-синдром (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, наличие М-протеина и поражения кожи), узелковый полиартериит, аутоиммунные полигландулярные синдромы I, II и III типа, ревматическую полимиалгию, полимиозит, постинфарктный синдром, постперикардотомный синдром, прогестероновый дерматит, первичный биллиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, псориаз, псориатический артрит, идиопатический легочный фиброз, гангренозную пиодермию, истинную эритроцитарную аплазию, феномен Рейно, реактивный артрит, рефлекторную симпатическую дистрофию, синдром Рейтера, рецидивирующий полихондрит, синдром беспокойных ног, забрюшинный фиброз, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром Шмидта, склерит, склеродерму, синдром Шегрена, аутоиммунность к тестикулярным сперматозоидам, синдром мышечной скованности, подострый бактериальный эндокардит (ПБЭ), синдром Сусака, симпатическую офтальмию, артериит Такаясу, височный артериит/гигантоклеточный артериит, тромбоцитопеническую пурпуру (ТП), синдром Толоса - Ханта, поперечный миелит, диабет 1 типа, язвенный колит, недифференцированное заболевание соединительной ткани (НЗСТ), увеит, васкулит, везикулобуллезный дерматоз и витилиго.

[0089] В соответствии с изобретением нацеливание на клетки Th17 (IL-17-секретирующие) за счет ингибирования ROCK обеспечивает способ лечения опосредованных клетками Th17 заболеваний, включая, но не ограничиваясь этим, аутоиммунные заболевания, такие как РА, МС, СКВ, псориаз и болезнь Крона, и БТПХ у людей. В варианте реализации изобретения ингибитор ROCK представляет собой соединение формул I-X.

[0090] **Неопластические заболевания**

[0091] Ингибиторы ROCK по изобретению ингибируют рост опухолевых клеток и метастазирование, а также ангиогенез, и применимы для лечения неопластических заболеваний. Неопластические заболевания включают любые злокачественный рост или опухоль, вызванные аномальным или неконтролируемым делением клеток, и могут распространяться в другие части организма через лимфатическую систему или кровоток. Неопластические заболевания включают, без ограничений, лимфому (новообразование лимфатической ткани, которое обычно является злокачественным), карциному (любую злокачественную опухоль из эпителиальной ткани), лейкоз (злокачественное новообразование кроветворных тканей; характеризуется аномальной пролиферацией лейкоцитов), саркому (обычно злокачественную опухоль, возникающую из соединительной ткани (костной или мышечной, и т. д.) и бластому (злокачественное образование из клеток-предшественниц). Неограничивающие примеры включают плоскоклеточный рак, мелкоклеточный рак легкого, рак гипофиза, рак пищевода, астроцитому, саркому мягких тканей, немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному

легкого, плоскоклеточную карциному легкого, рак брюшины, гепатоцеллюлярный рак, рак желудочно-кишечного тракта, рак поджелудочной железы, глиобластома, рак шейки матки, рак яичника, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки, колоректальный рак, карциному эндометрия или матки, карциному слюнной железы, рак почки, рак печени, рак предстательной железы, рак вульвы, рак щитовидной железы, карциному печени, рак головного мозга, рак эндометрия, рак яичка, холангиокарциному, карциному желчного пузыря, рак желудка, меланому и различные типы рака головы и шеи.

[0092] **Инсулиновая резистентность**

[0093] В варианте реализации изобретения ингибитор ROCK применяют для снижения или предотвращения инсулиновой резистентности или восстановления чувствительности к инсулину. Соответственно, в одном варианте реализации соединения по изобретению применяют для стимуляции или восстановления инсулинозависимого поглощения глюкозы. В другом варианте реализации изобретения ингибиторы ROCK по изобретению применяют для стимуляции или восстановления переносимости глюкозы. В другом варианте реализации изобретения ингибитор ROCK по изобретению применяют для лечения метаболического синдрома. В другом варианте реализации изобретения ингибиторы ROCK по изобретению применяют для снижения или предотвращения гиперинсулинемии. В варианте реализации изобретения ингибитор ROCK применяют для лечения диабета (в частности, диабета 2 типа). Ингибиторы ROCK по изобретению также можно применять для стимуляции или восстановления опосредованной инсулином релаксации клеток гладкой мускулатуры сосудов (КГМС).

[0094] **Ангиогенез**

[0095] В данном изобретении предложены способы и соединения для лечения заболеваний и нарушений с ангиогенной компонентой. В соответствии с изобретением, в определенных вариантах реализации такие заболевания и нарушения лечат путем введения субъекту эффективного количества ингибитора ROCK. В соответствии с изобретением такие заболевания и нарушения также можно лечить путем введения эффективного количества ингибитора rho-киназы и эффективного количества ингибитора ангиогенеза. В соответствии с изобретением таким образом лечат глазные заболевания и нарушения, имеющие ангиогенную компоненту. В одном варианте реализации в данном изобретении предложен способ лечения возрастной макулярной дегенерации (ВМД), которая может быть в «сухой» и «влажной» формах. «Влажная» форма ВМД приводит к потере зрения вследствие аномального разрастания кровеносных сосудов (неоваскуляризации). Кровотечение, пропотевание и рубцевание этих кровеносных сосудов сетчатки в конечном итоге приводит к необратимому повреждению фоторецепторов. Сухая форма возникает вследствие атрофии слоя пигментного эпителия сетчатки, что приводит к потере зрения за счет потери фоторецепторов (палочек и колбочек) в центральной части глаза. В другом варианте реализации в данном изобретении предложен способ лечения хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ). Хориоидальная неоваскуляризация представляет собой процесс

роста новых кровеносных сосудов в сосудистой оболочке глаза, через мембрану Бруха и прорастания в субретинальное пространство, и является симптомом, помимо прочего, возрастной макулярной дегенерации, миопии и травматического повреждения глаза. В другом варианте реализации в данном изобретении предложен способ лечения диабетического макулярного отека (ДМО). В другом варианте реализации в данном изобретении предложен способ лечения отека, который является вторичным для окклюзии ветки вены сетчатки (ОВВС) или окклюзии центральной вены сетчатки (ОЦВС). В других вариантах реализации подлежащие лечению заболевания включают, без ограничений, неоваскуляризацию сетчатки, инфекционную и неинфекционную, неоваскуляризацию роговицы, инфекционную и неинфекционную, неоваскуляризацию радужной оболочки, увеит, неоваскулярную глаукому и ретинит недоношенных (РН). Способ лечения может быть профилактическим, например, для предупреждения неоваскуляризации роговицы после трансплантации роговицы или для модуляции процесса заживления ран при операции трабекулэктомии. Эти заболевания и нарушения могут характеризоваться ангиогенной компонентой. В соответствии с изобретением такие нарушения лечат путем введения ингибитора ROCK и ингибитора ангиогенеза.

[0096] Соответственно, в одном таком варианте реализации заболевание или нарушение представляет собой ВМД, а субъекту, нуждающемуся в лечении ВМД, вводят количество ингибитора ROCK, эффективное для лечения ВМД. В другом варианте реализации субъекту вводят ингибитор ROCK и ингибитор ангиогенеза в количестве, эффективном для лечения ВМД. В некоторых вариантах реализации ингибитор ангиогенеза является антагонистом VEGFR2. В определенных таких вариантах реализации антагонист VEGFR2 связывается с VEGF. В других таких вариантах реализации антагонист VEGFR2 связывается с VEGFR2. Такие VEGFR2-связывающие ингибиторы включают агенты, которые связываются с внеклеточным доменом VEGFR2, включая, но не ограничиваясь этим, антитела и их VEGFR2-связывающие фрагменты, и агенты, которые взаимодействуют с внутриклеточным доменом VEGFR2 и блокируют активацию VEGFR2-зависимой передачи сигнала. Антагонисты VEGFR2 дополнительно включают агенты, которые взаимодействуют с другими клеточными компонентами с блокированием VEGFR2-зависимой передачи сигнала. В других вариантах реализации изобретения аналогичным образом лечат другие глазные заболевания и нарушения, имеющие ангиогенную компоненту, например такие, как указаны выше.

[0097] В соответствии с изобретением ингибитор ROCK и ингибитор ангиогенеза вводят субъекту в количествах, эффективных для лечения или предотвращения патологического состояния, характеризуемого избыточным ангиогенезом. Такие патологические состояния, в которые вовлечены, например, васкуляризация и/или воспаление, включают атеросклероз, ревматоидный артрит (РА), гемангиомы, ангиофибромы и псориаз. Другими неограничивающими примерами ангиогенных заболеваний являются ретинопатия недоношенных (ретролентальная фибропластическая), отторжение трансплантата роговицы, неоваскуляризация роговицы, связанная с

осложнениями после рефракционной хирургии, неоваскуляризация роговицы, связанная с осложнениями от ношения контактных линз, неоваскуляризация роговицы, связанная с птеригиумом и рецидивирующим птеригиумом, язва роговицы и неспецифическое заболевание оболочки глаза, инсулин-зависимый сахарный диабет, множественный склероз, миастения гравис, болезнь Крона, аутоиммунный нефрит, первичный биллиарный цирроз, острый панкреатит, отторжение аллографа, аллергическое воспаление, контактный дерматит и реакция гиперчувствительности замедленного типа, воспалительное заболевание кишечника, септический шок, остеопороз, остеоартрит, нарушения когнитивной деятельности, индуцированные нейрональным воспалением, синдром Ослера - Вебера, рестеноз и грибковые, паразитарные и вирусные инфекции, включая цитомегаловирусные инфекции.

[0098] В данном изобретении предложены пан-ингибиторы ROCK (т. е. соединения, которые ингибируют ROCK1 и ROCK2). В одном исследовании наблюдали, что ROCK2 часто сверхэкспрессируется при гепатоцеллюлярном раке по сравнению с печенью без опухолей, тогда как экспрессия ROCK1 остается неизменной. Другие виды рака, при которых селективные ингибиторы ROCK2 могут приносить пользу, включают, но не ограничиваются этим, рак толстой кишки и мочевого пузыря. В противоположность этому, наблюдали, что уровни экспрессии ROCK1 повышены при опухолях молочной железы. Любой вид рака можно исследовать, чтобы определить, присутствует ли сверхэкспрессия ROCK1 и/или ROCK2, и лечить его соответствующим образом. В определенных обстоятельствах изоформы ROCK1 и ROCK2 демонстрируют аналогичные результаты в отношении регуляции определенных последующих мишеней и ни одна из изоформ не является доминантной. В таких случаях предпочтительным может быть пан-ингибитор ROCK.

[0099] **Комбинации с другими агентами**

[00100] Соединения по изобретению можно преимущественно вводить нуждающимся в этом пациентам со вторыми агентами. Когда ингибитор ROCK вводят со вторым агентом, ингибитор ROCK и второй агент можно вводить последовательно или параллельно. «Последовательно» означает, что один агент вводят в течение определенного времени с последующим введением другого агента, за которым может последовать введение первого агента. Когда агенты вводят последовательно, уровень одного агента может не поддерживаться на терапевтически эффективном уровне, когда вводят второй агент, и наоборот. «Параллельно» означает, что первый и второй агенты вводят в соответствии со схемой, которая обеспечивает поддержание обоих агентов по существу на терапевтически эффективном уровне, даже если агенты не вводят одновременно. Каждый агент можно вводить в одной или в нескольких дозах, а дозы можно вводить по любой схеме, включая, без ограничений, дважды в сутки, ежедневно, еженедельно, каждые две недели и ежемесячно.

[00101] Данное изобретение также включает вспомогательное введение. Вспомогательное введение означает, что второй агент вводят пациенту в дополнение к

первому агенту, который уже вводится для лечения заболевания или симптома заболевания. В некоторых вариантах реализации вспомогательное введение включает введение второго агента пациенту, у которого введение первого агента не лечит заболевание или симптом заболевания в достаточной мере. В других вариантах реализации вспомогательное введение включает введение второго агента пациенту, чье заболевание эффективно лечили введением первого агента, в ожидании, что вспомогательное лечение улучшит результат лечения. В некоторых вариантах реализации эффект введения первого и второго агентов является синергетическим. В некоторых вариантах реализации введение первого и второго агентов предотвращает рецидив или продлевает время до него по сравнению с введением любого из агентов отдельно. В некоторых вариантах реализации введение первого и второго агентов позволяет применять сниженную дозировку и/или частоту введения первого и второго агентов.

[00102] Противовоспалительные средства и иммуносупрессанты, которые можно вводить в комбинации с соединениями по данному изобретению, включают стероидные препараты, такие как глюкокортикоиды (например, дексаметазон), FK506 (такролимус), циклоспорин, финголимод, интерферон, такой как $IFN\beta$ или $IFN\gamma$, белок, связывающий фактор некроза опухоли альфа ($TNF-\alpha$), инфликсимаб (Ремикейд), этанерцепт (Энбрел) или адалимумаб (Хумира), микофеноловую кислоту, ММФ, метотрексат, НПВП, статины, сиролимус/темсиролимус/эверолимус, абатацепт (Оренция), анакинру (Кинерет), цертолизумаб (Симзия), голимумаб (Симпони), иксекизумаб (Тальтц), натализумаб (Тизабри), ритуксимаб (Ритуксан), секукинумаб (Козэнтикс), тоцилизумаб (Актемра), устекинумаб (Стелара), ведолизумаб (Энтивио), базиликсимаб (Симулект), даклизумаб (Зинбрита), муромонаб (Ортоклон ОКТ3), Джакафи (руксолитиниб), Ксельянци (тофацитиниб) и Отезла (апремиласт).

[00103] В варианте реализации изобретения нуждающемся в этом субъекту вводят ингибитор ROCK по изобретению и антинеопластический агент. В другом варианте реализации изобретения нуждающемся в этом субъекту вводят ингибитор ROCK по изобретению и ингибитор ангиогенеза. В другом варианте реализации изобретения нуждающемся в этом субъекту вводят ингибитор ROCK по изобретению и противовоспалительный агент. В другом варианте реализации изобретения вводят ингибитор ROCK по изобретению и иммуносупрессант. Второй агент может представлять собой, без ограничений, малую молекулу, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или излучение.

[00104] Антинеопластические агенты включают, без ограничений, цитотоксические химиотерапевтические агенты, нацеленные малые молекулы и биологические молекулы, а также излучение. Соединения и агенты, которые можно вводить для лечения онкологии в дополнение к ингибитору ROCK по изобретению, включают следующие: иринотекан, этопозид, камптотецин, 5-фторурацил, гидроксимочевину, тамоксифен, паклитаксел, капецитабин, карбоплатин, цисплатин, блеомицин, дактомицин, гемцитабин, доксорубицин, даунорубицин, циклофосфамид и лучевую терапию, которая может быть

внешней (например, наружная дистанционная лучевая терапия (НДЛТ)) или внутренней (например, брахитерапия (БТ)).

[00105] Нацеленные малые молекулы и биологические молекулы включают, без ограничений, ингибиторы компонентов путей передачи сигнала, такие как модуляторы тирозинкиназ и ингибиторы рецепторных тирозинкиназ, а также агенты, которые связывают опухолеспецифические антигены. Примеры включают ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), включая gefitinib, erlotinib и cetuximab, ингибиторы HER2 (например, trastuzumab, trastuzumab emtansin (trastuzumab-DM1; T-DM1) и pertuzumab), anti-VEGF антитела и фрагменты (например, bevacizumab), антитела, которые ингибируют CD20 (например, rituximab, ibritumomab), anti-VEGFR антитела (например, ramucicumab (IMC-1121B), IMC-1C11 и CDP791), anti-PDGFR антитела и imatinib. Низкомолекулярные ингибиторы киназ могут быть специфическими в отношении конкретной тирозинкиназы или быть ингибиторами двух или более киназ. Например, соединение N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-7-({(3aR,6aS)-2-метилоктагидроциклопента[c]пиррол-5-ил}метил)окси)-6-(метилокси)хиназолин-4-амин (также известное как XL647, EXEL-7647 и KD-019) является *in vitro* ингибитором нескольких рецепторных тирозинкиназ (PTK), включая EGFR, EphB4, KDR (VEGFR), Flt4 (VEGFR3) и ErbB2, и также ингибитором SRC-киназы, которая участвует в путях, которые приводят к невосприимчивости опухолей к определенным ИТК.

[00106] Дазатиниб (BMS-354825; Bristol-Myers Squibb, New York) является другим перорально доступным, АТФ-сайт-конкурентным ингибитором Src. Дазатиниб также нацелен на Bcr-Abl (одобренный FDA для применения пациентами с хроническим миелогенным лейкозом (ХМЛ) или положительным в отношении филадельфийской хромосомы (Ph⁺) острым лимфобластным лейкозом (ALL)), а также c-Kit, PDGFR, c-FMS, EphA2 и киназы семейства Src. Двумя другими ингибиторами тирозинкиназ Src и Bcr-Abl являются бозутиниб (SKI-606) и саракатиниб (AZD0530).

[00107] В соответствии с изобретением ингибиторы ангиогенеза можно вводить субъекту в сочетании с соединениями по изобретению. Ингибиторы ангиогенеза включают любое вещество, которое ингибирует рост новых кровеносных сосудов. Например, ингибиторы ангиогенеза включают антагонисты рецепторов VEGF, PlGF и VEGF, включая антитела, описанные в данном документе. Антагонист VEGF снижает или блокирует функцию в клетке, которая связана с VEGF. Антагонист VEGF может действовать на VEGF путем связывания с VEGF и блокирования связывания с его рецепторами и/или может действовать на другой клеточный компонент, участвующий в опосредованной VEGF передаче сигнала. Аналогично, антагонист VEGFR2 представляет собой агент, который снижает или блокирует опосредованную VEGFR2 передачу сигнала путем связывания с VEGFR2 и блокирования связывания или взаимодействия лиганда с субстратом VEGFR2, или действует на другой клеточный компонент со снижением или блокировкой опосредованной VEGFR2 передачи сигнала. Таким образом, ингибиторы ангиогенеза включают anti-VEGFR2 антитела и антагонисты, без ограничений, VEGF, VEGFR1,

VEGFR2, PDGF, PDGFR- β , нейропилина-1 (NRP1) и комплемента.

[00108] Ингибиторы ангиогенеза включают агенты, которые блокируют передачу сигнала, опосредованную, например, VEGF, PDGF, лигандами рецепторов VEGF или PDGF или комплементом. Внутриклеточные агенты, которые ингибируют ангиогенез, включают следующие, без ограничений. Сунитиниб (Сутент; SU11248) является панспецифическим низкомолекулярным ингибитором VEGFR1-VEGFR3, PDGFR α и PDGFR β , рецептора фактора стволовых клеток (сKIT), Flt-3 и рецептора колониестимулирующего фактора-1 (CSF-1R). Акситиниб (AG013736; Инлита) является другим низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназ, который ингибирует VEGFR-1-VEGFR-3, PDGFR и сKIT. Цедираниб (AZD2171) является ингибитором VEGFR-1-VEGFR-3, PDGFR β и сKIT. Сорафениб (Нексавар) является другим низкомолекулярным ингибитором нескольких тирозин-протеинкиназ, включая VEGFR, PDGFR и Raf-киназы. Пазопаниб (Вотриент; GW786034) ингибирует VEGFR-1, -2 и -3, сKIT и PDGFR. Форетиниб (GSK1363089; XL880) ингибирует VEGFR2 и MET. CP-547632 является эффективным ингибитором VEGFR-2 и киназ основного фактора роста фибробластов (FGF). E-3810 ((6-(7-((1-аминоциклопропил) метокси)-6-метоксихинолин-4-илокси)-N-метил-1-нафтамид) ингибирует VEGFR-1, -2 и -3 и киназы FGFR-1 и -2 в наномолярном диапазоне. Бриваниб (BMS-582664) является ингибитором VEGFR-2, который также ингибирует сигнализацию рецептора FGF. СТ-322 (аднектин) представляет собой малый белок на основе человеческого домена фибронектина, который связывает и ингибирует активацию VEGFR2. Вандетаниб (Капрелса; Зактима; ZD6474) является ингибитором VEGFR2, EGFR и тирозинкиназ RET. X-82 (Xcovery) является низкомолекулярным индолиноновым ингибитором сигнализации посредством рецепторов фактора роста VEGFR и PDGFR.

[00109] **Фармацевтические композиции**

[00110] В одном аспекте в данном изобретении предложены фармацевтически приемлемые композиции, которые содержат терапевтически эффективное количество одного или более соединений формул I-X, приготовленных вместе с одним или более фармацевтическими эксципиентами. Как описано ниже, фармацевтические композиции по данному изобретению могут быть приготовлены, в частности, в твердой или жидкой форме, включая адаптированные для следующего: (1) перорального введения, например, жидкие лекарственные формы (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки, например, предназначенные для буккального, подъязычного и системного всасывания, болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык; (2) парентерального введения, например, путем подкожной, внутримышечной, внутривенной или эпидуральной инъекции в виде, например, стерильного раствора или суспензии, или формы с замедленным высвобождением; (3) местного применения, например, в виде крема, мази или пластыря с контролируемым высвобождением или спрея, наносимого на кожу; (4) интравагинального или интаректального применения, например, в виде пессария, крема или пены; (5) подъязычного применения; (6) глазного применения; (7) трансдермального применения; или (8) назального применения.

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

В контексте данного документа выражение «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или базовый раствор, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, вспомогательное вещество при производстве (например, лубрикант, тальк на основе силиката магния, стеарат кальция или цинка или стеариновая кислота) или инкапсулирующий растворитель материал, участвующий в переносе или транспорте данного соединения из одного органа или части тела в другой орган или другую часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами лекарственной формы и не приносить вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетатцеллюлоза; (4) порошковый трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) эксципиенты, такие как кокосовое масло и воски для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) pH-буферные растворы; (21) сложные полиэфиры, поликарбонаты и/или полиангидриды; и (22) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических формах.

Как указано выше, некоторые варианты реализации представленных соединений могут содержать основную функциональную группу, такую как amino или алкиламино, и следовательно, способны образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми кислотами. В этом отношении термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к относительно нетоксичным, неорганическим и органическим солям присоединения кислот соединений по данному изобретению. Эти соли можно готовить *in situ* в процессе производства базового раствора для введения или дозированной формы или проводя отдельно реакцию очищенного соединения по изобретению в его свободной основной форме с подходящей органической или неорганической кислотой и выделяя полученную таким образом соль во время последующей очистки. Репрезентативные соли включают бромистоводородные,

хлористоводородные, сульфатные, бисульфатные, фосфатные, нитратные, ацетатные, валератные, олеатные, пальмитатные, стеаратные, лауратные, бензоатные, лактатные, фосфатные, тозилатные, цитратные, малеатные, фумаратные, сукцинатные, тартратные, нафтиллатные, мезилатные, глюкогептонатные, лактобионатные и лаурилсульфонатные соли и т. п. (смотрите, например, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19).

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

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

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

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, цистеингидрохлорид, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т. п.; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (БГА),

бутилированный гидрокситолуол (БГТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т. п.; и (3) металлохелаторы, такие как уксусная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТК), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т. п.

Лекарственные формы по данному изобретению включают подходящие для перорального, назального, местного (включая буккальное и подъязычное), ректального, вагинального и/или парентерального введения. Лекарственные формы могут быть удобным образом представлены в единичной дозированной форме и их можно готовить любыми способами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом носителя для получения единичной дозированной формы, будет варьироваться в зависимости от хозяина, лечение которого проводят, конкретного режима введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом носителя для получения единичной дозированной формы, в общем случае будет тем количеством соединения, которое дает терапевтический эффект. В общем случае из ста процентов это количество будет находиться в диапазоне от около 0,1 процента до около девяносто девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от около 5 процентов до около 70 процентов, наиболее предпочтительно от около 10 процентов до около 30 процентов.

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

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

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

В твердых дозированных формах по изобретению для перорального введения

(капсулах, таблетках, пилюлях, драже, порошках, гранулах, таблетках для рассасывания и т. п.) активный ингредиент смешан с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами, включая фармацевтически приемлемый носитель, такой как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любым из следующего: (1) наполнители или расширители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхляющие агенты, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия; (5) замедлители застывания раствора, такие как парафин; (6) ускорители всасывания, такие как четвертичные соединения аммония, и поверхностно-активные вещества, такие как полочсамер и лаурилсульфат натрия; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт, глицеринмоностеарат и неионные поверхностно-активные вещества; (8) абсорбенты, такие как каолиновая и бентонитовая глина; (9) лубриканты, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, стеарат цинка, стеарат натрия, стеариновая кислота и их смеси; (10) красители; и (11) агенты для контролируемого высвобождения, такие как кросповидон или этилцеллюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль фармацевтические композиции могут также содержать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа также можно применять в качестве наполнителей в желатиновых капсулах с мягкой и твердой оболочкой, используя такие эксципиенты, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

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

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

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

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

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

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

Лекарственные формы фармацевтических композиций по изобретению для ректального или вагинального введения могут быть представлены в виде суппозитория, который можно готовить, смешивая одно или более соединений по изобретению с одним или более подходящими нераздражающими эксципиентами или носителями, содержащими, например, кокосовое масло, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, и который является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре тела и, следовательно, тает в ректальной или вагинальной полости и высвобождает активное соединение.

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

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

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

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

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

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

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

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

Эти композиции также могут содержать дополнительные эксципиенты, такие как

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

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

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

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

Пути введения и дозы

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

В контексте данного документа выражения «парентеральное введение» и «вводимый парентерально» означают режимы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно посредством инъекции, и включают, без ограничений, внутривенную, внутримышечную, внутриаартериальную, интратекальную,

интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, интрадермальную, внутривнутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и внутривнутригрудинную инъекцию и инфузию.

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

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

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

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

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

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

В общем случае подходящая суточная доза соединения по изобретению будет таким

количеством соединения, которое является самой низкой дозой, эффективной для оказания терапевтического эффекта. Такая эффективная доза в общем случае будет зависеть от факторов, описанных выше. В общем случае пероральные, внутривенные, интрацеребровентрикулярные и подкожные дозы соединений по этому изобретению для пациента, в случае применения для указанного анальгетического эффекта, будут находиться в диапазоне от около 0,0001 до около 100 мг на килограмм массы тела в сутки.

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

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

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

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

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

В альтернативном варианте в корм можно подмешивать промежуточный концентрат или кормовую добавку, содержащие активный ингредиент. Способ, которым можно готовить и применять такие предварительные кормовые смеси и полные рационы, описан в книгах (таких как "Applied Animal Nutrition", W.H. Freedman and CO., San Francisco, U.S.A., 1969 или "Livestock Feeds and Feeding" O and B books, Corvallis, Ore., U.S.A., 1977).

Можно применять технологию микроэмульгации для улучшения биодоступности

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

Контролируемое высвобождение

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

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

относятся к полимерам, содержащим акрилатные группы и модифицированные акрилатные группы, таким как цианоакрилаты и метакрилаты).

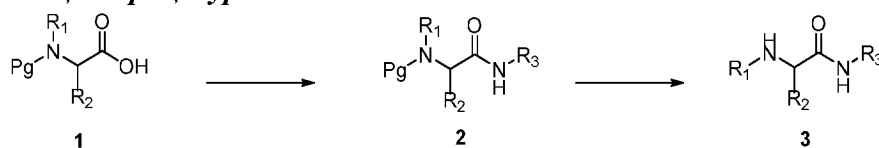
Следует понимать и ожидать, что специалист в данной области техники может осуществлять вариации принципов описанного в данном документе изобретения, и подразумевается, что такие модификации включены в объем данного изобретения. Следующие примеры дополнительно иллюстрируют данное изобретение, но их не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

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1

Все растворители и реагенты получали на коммерческой основе и использовали в том виде, в котором они были получены. Спектры ^1H ЯМР записывали на приборе Bruker (300 МГц или 400 МГц) в указанных дейтерированных растворителях. Значения химического сдвига приведены в м. д., а константы взаимодействия приведены в герцах. Все конечные соединения очищали методом флэш-хроматографии, используя силикагель с номером сита 220-400, или обращенно-фазовой ВЭЖХ с CH_3CN /водой в качестве растворителей. Тонкослойную хроматографию проводили на силикагелевых планшетах 60 F-254 (толщиной 0,25 мм). Визуализацию осуществляли с помощью УФ-света и/или 10% фосфорномолибденовой кислоты в этаноле. Номинальные (низкого разрешения) масс-спектры снимали на масс-спектрометре Waters LCT или Applied Biosystems API 3000. Масс-спектры высокого разрешения (МСВР) снимали на масс-спектрометре Waters LCT или Agilent TOF. Все остальные ЖХ-МС эксперименты проводили на ВЭЖХ-системе Agilent 1100, сопряженной с одноквадрупольным масс-спектрометром Agilent. Чистоту соединения определяли методом ЖХ-МС с длинами волн 230 нм и 254 нм. Все конечные соединения, приведенные в данном документе, имеют чистоту $\geq 95\%$.

Общая процедура А



ЭДКИ-сопряжение: соединение общей структуры **1** (1 экв.), ЭДКИ (1 экв.), НОВт (0,2 экв.) и ДИЭА (2 экв.) растворяли в ДМФ, перемешиваемом при 25 °С, в течение 5 мин. Затем к смеси добавляли амин (1 экв.). Смесь перемешивали при 25°С в течение 16 ч. Смесь вливали в воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Этот остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением соединения общей структуры **2**.

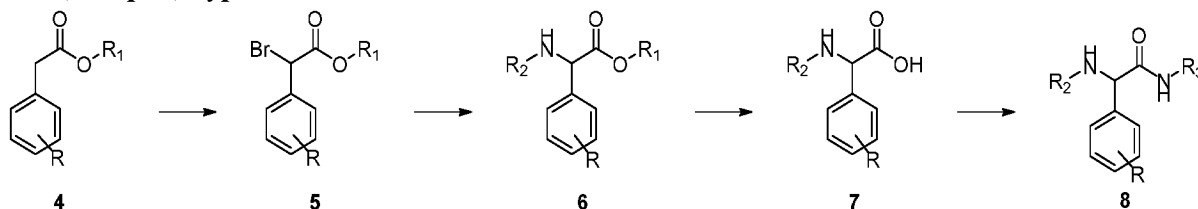
НАТУ-сопряжение: соединение общей структуры **1** (1 экв.), НАТУ (1,25 экв.) и ДИПЭА (1,5 экв.) растворяли в ДМФ, перемешиваемом при 23 °С, в течение 15 минут. В реакционную смесь вносили 1*H*-индазол-5-амин (1 экв.) и продолжали перемешивать

раствор при 23°C еще в течение 16 часов. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали на силикагеле с получением необходимого соединения общей структуры **2**.

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

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

Общая процедура В



Соединение общей структуры **4** (1 экв.) растворяли в CCl₄ и при комнатной температуре добавляли АИБН (0,1 экв.), а после него - NBS (1,2 экв.). Температуру реакции поднимали до 60°C и продолжали перемешивание в течение 16 часов. Реакционную смесь отфильтровывали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Неочищенный материал **5** использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Соединение общей структуры **5** (1 экв.) и алкиламин (2 экв.) в ТГФ перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали материал методом хроматографии на силикагеле с получением соединения общей структуры **6**.

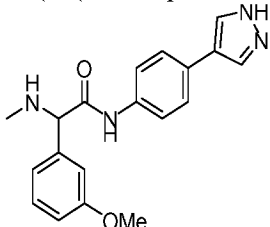
NaOH (2 экв.) вносили в реакционный сосуд, содержащий соединение общей структуры **6** (1 экв.), растворенное в смеси MeOH/H₂O. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в воде (10 мл) и аккуратно нейтрализовали 6 Н НСl до рН=8. Суспензию фильтровали, а твердые вещества собирали и сушили с получением соединения общей структуры **7**.

Соединение общей структуры **7** (1 экв.), НАТУ (1,25 экв.) и ДИПЭА (2 экв.) растворяли в ДМФ и перемешивали при 20°C в течение 15 минут. В реакционную смесь вносили 1Н-индазол-5-амин (1 экв.) и перемешивали при 20°C в течение 15,8 часа.

Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением соединения общей структуры **8**.

ПРИМЕР 2

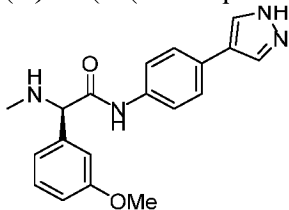
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **A**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (77%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,09 (шир. с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,62 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,53 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,27 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,08-7,04 (м, 2H), 6,86 (дд, *J*=8,0, 2,4 Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,30 (с, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 337,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 3

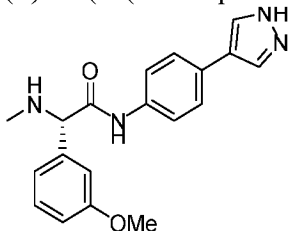
(*R*)-*N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **A**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (77%). Энантиомеры разделяли методом СФХ (колонка Chiralpak AD-H). Подвижная фаза: 55% EtOH с 0,1% NH₄OH в CO₂, скорость потока 70 г/мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,09 (шир. с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,62 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,53 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,27 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,08-7,04 (м, 2H), 6,86 (дд, *J*=8,0, 2,4 Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,30 (с, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 337,0 (M+H)⁺. [α]_D²⁰ = +102,3 (с=0,5, CH₃OH, 25 °C).

ПРИМЕР 4

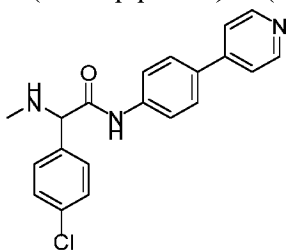
(*S*)-*N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **A**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (77%). Энантиомеры разделяли методом СФХ (колонка Chiralpak AD-H). Подвижная фаза: 55% EtOH с 0,1% NH₄OH в CO₂, скорость потока 70 г/мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,09 (шир. с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,62 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,53 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,27 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,08-7,04 (м, 2H), 6,86 (дд, *J*=8,0, 2,4 Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,30 (с, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 337,0 (M+H)⁺. [α]_D²⁰ = -97,2 (с=0,5, CH₃OH, 25 °C).

ПРИМЕР 5

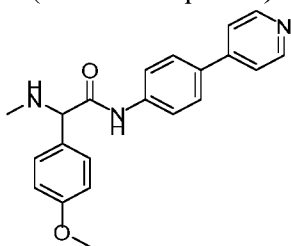
2-(4-хлорфенил)-2-(метиламино)-*N*-(4-(пиридин-4-ил)фенил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **B**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(4-хлорфенил)-2-(метиламино)-*N*-(4-(пиридин-4-ил)фенил)ацетамида в виде желтого твердого вещества (24%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,06 (с, 1H), 9,62 (шир. с, 2H), 8,78 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 8,02 (д, *J*=7,2 Гц, 2H), 7,96 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,77 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,62 (с, 4H), 5,16 (с, 1H), 2,55 (с, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 352,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 6

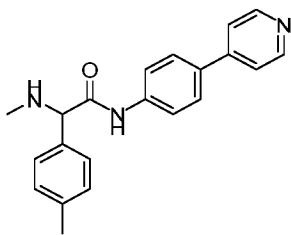
2-(4-метоксифенил)-2-(метиламино)-*N*-(4-(пиридин-4-ил)фенил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **B**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(4-метоксифенил)-2-(метиламино)-*N*-(4-(пиридин-4-ил)фенил)ацетамида в виде грязно-белого твердого вещества (16%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,93 (с, 1H), 9,66-9,27 (м, 2H), 8,77 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 8,02 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 7,96 (д, *J*=8,7 Гц, 2H), 7,78 (д, *J*=8,7 Гц, 2H), 7,52 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,08 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 5,03 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,67 (с, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 348,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 7

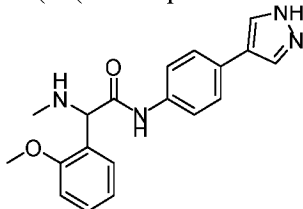
2-(метиламино)-*N*-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-2-(*p*-толил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(метиламино)-*N*-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-2-(*p*-толил)ацетамида в виде белого твердого вещества (28%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,25 (шир. с, 1H), 8,59 (дд, $J=4,4, 1,6$ Гц, 2H), 8,32 (с, 1H), 7,81-7,76 (м, 4H), 7,68 (дд, $J=4,4, 1,6$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,16 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,21 (с, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,28 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 332,1 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 8

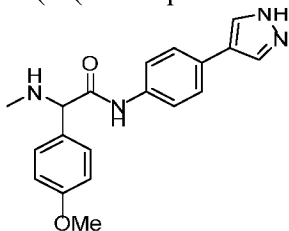
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(2-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(2-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (32%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,98 (шир. с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,64 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,54 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,38 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,30 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,96 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,58 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,33 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 337,1 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 9

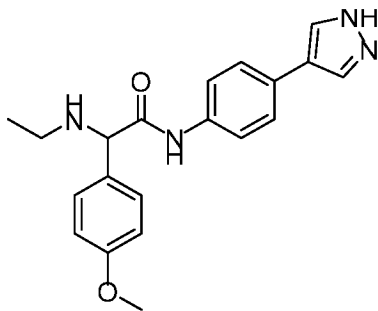
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(4-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общему протоколу **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(4-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (32%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,60 (с, 1H), 9,46-9,30 (м, 2H), 8,01 (с, 2H), 7,59-7,50 (м, 6H), 7,07 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,95-4,94 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,54 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 337,1 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 10

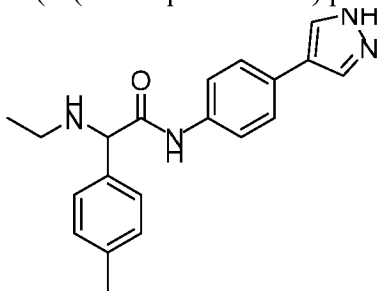
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(этиламино)-2-(4-метоксифенил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(этиламино)-2-(4-метоксифенил)ацетамида в виде белого твердого вещества (16%). ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,55 (с, 1Н), 7,93 (с, 2Н), 7,59-7,51 (м, 6Н), 7,04 (д, *J*=8,8 Гц, 2Н), 4,77 (с, 1Н), 3,83 (с, 3Н), 2,98-2,83 (м, 2Н), 1,30 (т, *J*=7,2 Гц, 3Н). МС (ЭР+) *m/e* 351,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 11

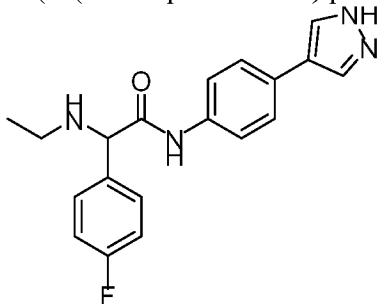
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(этиламино)-2-(*n*-толил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(этиламино)-2-(*n*-толил)ацетамида в виде белого твердого вещества (8%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,19 (с, 1Н), 8,18 (с, 1Н), 7,99 (с, 2Н), 7,59 (д, *J*=8,0 Гц, 2Н), 7,53 (д, *J*=8,0 Гц, 2Н), 7,38 (д, *J*=7,6 Гц, 2Н), 7,17 (д, *J*=8,0 Гц, 2Н), 4,44 (с, 1Н), 2,62-2,54 (м, 2Н), 2,28 (с, 3Н), 1,09 (т, *J*=7,2 Гц, 3Н). МС (ЭР+) *m/e* 335,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 12

N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(этиламино)-2-(4-фторфенил)ацетамид

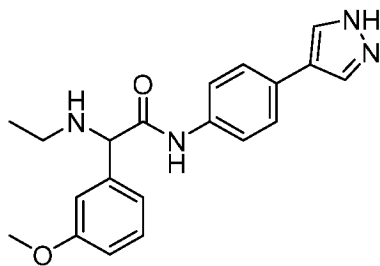


Реакцию проводили, следуя общей процедуре А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(этиламино)-2-(4-фторфенил)ацетамида в виде белого твердого вещества (20%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,76 (с, 1Н), 9,53-9,47 (м, 2Н), 8,01 (с, 2Н), 7,69-7,60

(м, 2H), 7,59-7,53 (м, 4H), 7,37 (дд, $J=8,8, 8,8$ Гц, 2H), 5,14 (с, 1H), 2,96-2,83 (м, 2H), 1,22 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 339,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 13

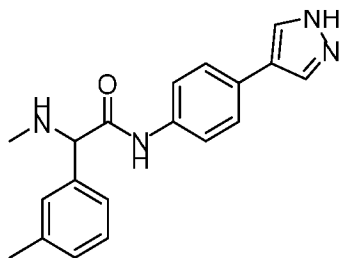
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(этиламино)-2-(3-метоксифенил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(этиламино)-2-(3-метоксифенил)ацетамида в виде розового твердого вещества (20%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,09 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,61 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,53 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,26 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,08-7,04 (м, 2H), 6,86-6,84 (м, 1H), 4,33 (с, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,56-2,53 (м, 2H), 1,08 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 351,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 14

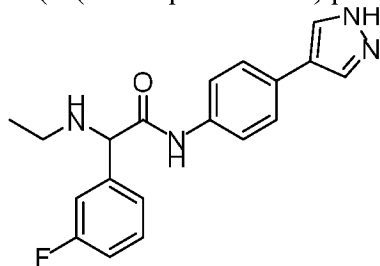
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(метиламино)-2-(*m*-толил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(метиламино)-2-(*m*-толил)ацетамида в виде белого твердого вещества (14%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,05 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,63-7,61 (м, 2H), 7,54-7,52 (м, 2H), 7,29-7,09 (м, 3H), 7,10 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,18 (с, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,28 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 321,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 15

N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(этиламино)-2-(3-фторфенил)ацетамид

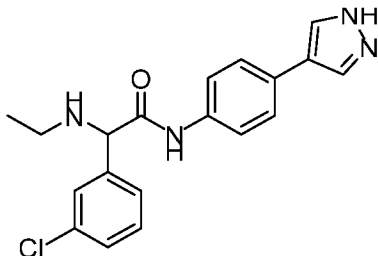


Реакцию проводили, следуя общей процедуре А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-

ил)фенил)-2-(этиламино)-2-(3-фторфенил)ацетамида в виде белого твердого вещества (20%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,14 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,00 (с, 2H), 7,61-7,59 (м, 2H), 7,55-7,53 (м, 2H), 7,43-7,31 (м, 3H), 7,14-7,09 (м, 1H), 4,40 (с, 1H), 2,56-2,53 (м, 2H), 1,07 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 339,1 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 16

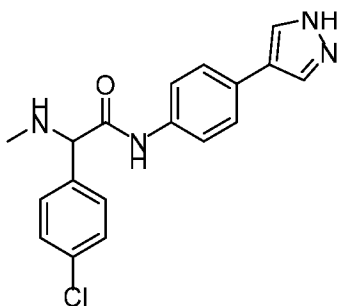
N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-хлорфенил)-2-(этиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-хлорфенил)-2-(этиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (6%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,14 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,00 (с, 2H), 7,62-7,53 (м, 5H), 7,45-7,34 (м, 3H), 4,39 (с, 1H), 2,53 (м, 2H), 1,07 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 355,1 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 17

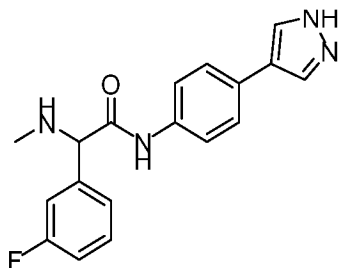
N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(4-хлорфенил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(4-хлорфенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (8%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,11 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,62-7,60 (м, 2H), 7,54-7,49 (м, 4H), 7,43-7,41 (м, 2H), 4,25 (с, 1H), 2,28 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 341,0 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 18

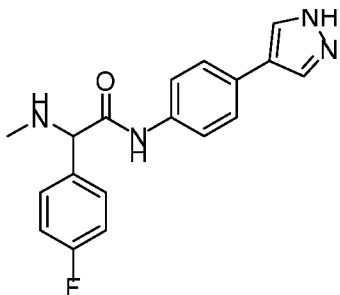
N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-фторфенил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-фторфенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (23%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,14 (с, 1Н), 8,18 (с, 1Н), 7,99 (с, 2Н), 7,63-7,60 (м, 2Н), 7,55-7,53 (м, 2Н), 7,43-7,31 (м, 3Н), 7,15-7,10 (м, 1Н), 4,30 (с, 1Н), 2,29 (с, 3Н). МС (ЭР+) *m/e* 325,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 19

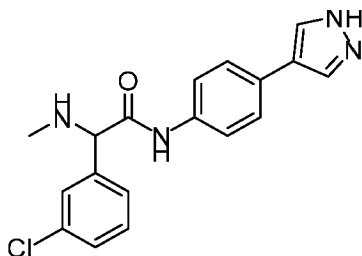
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(4-фторфенил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(4-фторфенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде грязно-белого твердого вещества (25%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,11 (с, 1Н), 8,20 (с, 2Н), 7,99 (с, 2Н), 7,62-7,50 (м, 6Н), 7,21-7,17 (м, 2Н), 4,27 (с, 1Н), 2,29 (с, 3Н). МС (ЭР+) *m/e* 325,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 20

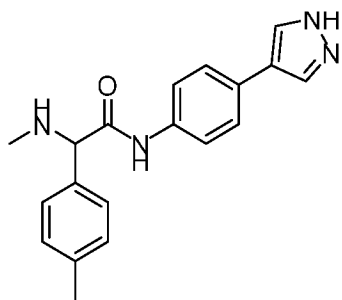
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-хлорфенил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-хлорфенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде грязно-белого твердого вещества (3%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,13 (с, 1Н), 8,33 (с, 2Н), 7,99 (с, 2Н), 7,63-7,61 (м, 2Н), 7,56-7,53 (м, 3Н), 7,45-7,34 (м, 3Н), 4,26 (с, 1Н), 2,28 (с, 3Н). МС (ЭР+) *m/e* 341,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 21

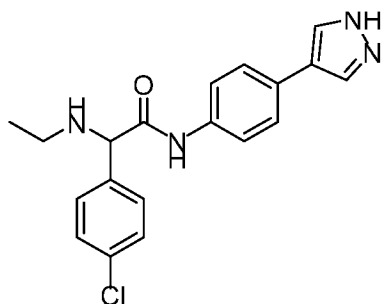
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(метиламино)-2-(*n*-толил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(метиламино)-2-(*n*-толил)ацетамида в виде желтого масла (12%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,88 (с, 1Н), 10,01 (с, 1Н), 8,11 (с, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,63-7,61 (м, 2Н), 7,54-7,52 (м, 2Н), 7,35 (д, *J*=8,0 Гц, 2Н), 7,15 (д, *J*=8,0 Гц, 2Н), 4,16 (с, 1Н), 2,28 (с, 6Н). МС (ЭР+) *m/e* 321,1 (М+Н)⁺.

ПРИМЕР 22

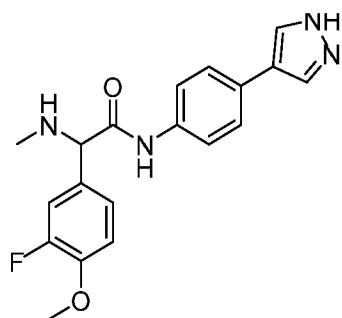
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(4-хлорфенил)-2-(этиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(4-хлорфенил)-2-(этиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (6%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,13 (с, 1Н), 8,23 (с, 1Н), 7,99 (с, 2Н), 7,61-7,50 (м, 6Н), 7,43-7,41 (м, 2Н), 4,38 (с, 1Н), 2,57-2,54 (м, 2Н), 1,07 (т, *J*=7,2 Гц, 3Н). МС (ЭР+) *m/e* 355,1 (М+Н)⁺.

ПРИМЕР 23

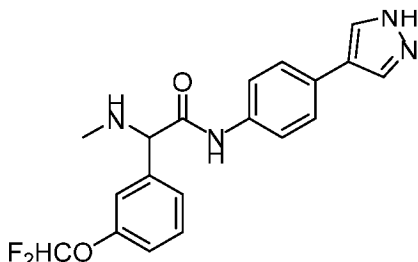
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **A**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (5%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,86 (с, 1H), 10,03 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,60 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,52 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,32 (д, *J*=12,8 Гц, 1H), 7,23 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,12 (т, *J*=8,8 Гц, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,67 (с, 1H), 2,25 (с, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 353,2 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 24

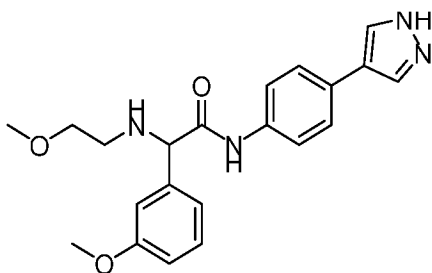
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-(дифторметокси)фенил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **A**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-(дифторметокси)фенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде грязно-белого твердого вещества (18%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,12 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,62-7,60 (м, 2H), 7,55-7,53 (м, 2H), 7,44-7,05 (м, 5H), 4,28 (с, 1H), 2,29 (с, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 373,3 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 25

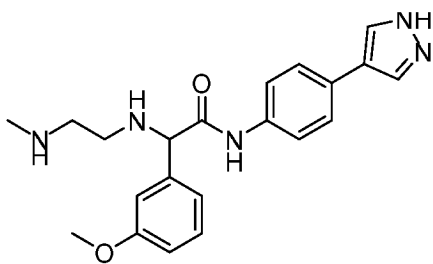
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-метоксиэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **B**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-метоксиэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамида в виде белого твердого вещества (12%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,18 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,61-7,53 (м, 4H), 7,27 (т, *J*=4,6 Гц, 1H), 7,06-7,03 (м, 2H), 6,87-6,84 (м, 1H), 4,40 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,44 (т, *J*=5,2 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 2,67 (т, *J*=5,2 Гц, 2H). МС (ЭР+) *m/e* 381,3 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 26

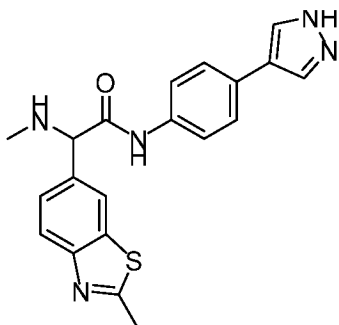
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-((2-(метиламино)этил)амино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-((2-(метиламино)этил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества (29%). ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,49 (с, 1Н), 7,91 (с, 2Н), 7,58-7,52 (м, 4Н), 7,31 (т, *J*=8,0 Гц, 1Н), 7,10-7,08 (м, 2Н), 6,92-6,89 (м, 1Н), 4,43 (с, 1Н), 3,81 (с, 3Н), 3,14-3,04 (м, 2Н), 2,92-2,81 (м, 2Н), 2,71 (с, 3Н). МС (ЭР+) *m/e* 380,3 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 27

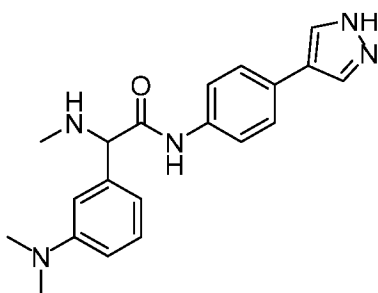
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(метиламино)-2-(2-метилбензо[д]тиазол-6-ил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **А**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(метиламино)-2-(2-метилбензо[д]тиазол-6-ил)ацетамида в виде белого твердого вещества (6%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,34 (с, 1Н), 8,16 (д, *J*=6,4 Гц, 2Н), 8,00-7,94 (м, 3Н), 7,63-7,54 (м, 5Н), 4,67 (с, 1Н), 2,81 (с, 3Н), 2,40 (с, 3Н). МС (ЭР+) *m/e* 378,3 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 28

N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-(диметиламино)фенил)-2-(метиламино)ацетамид

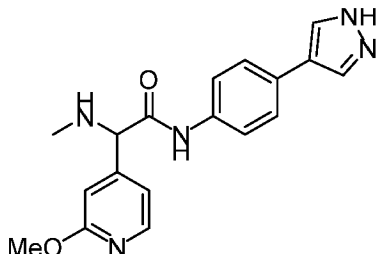


Реакцию проводили, следуя общей процедуре **А**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-

ил)фенил)-2-(3-(диметиламино)фенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде желтого твердого вещества (17%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,11 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,62-7,51 (м, 4H), 7,15 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,76 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,66-6,63 (м, 1H), 4,25 (с, 1H), 2,89 (с, 6H), 2,32 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 350,3 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 29

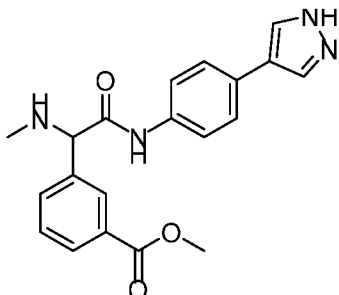
N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре В. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (2%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,12 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,12 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,61-7,52 (м, 4H), 7,07 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,28 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 338,2 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 30

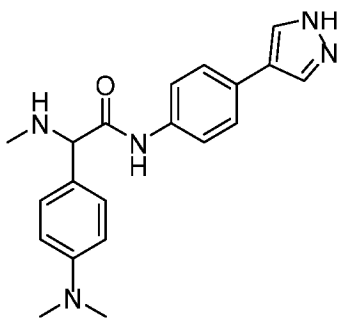
Метил 3-(2-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1-(метиламино)-2-оксоэтил)бензоат



Реакцию проводили, следуя общей процедуре А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением метил 3-(2-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1-(метиламино)-2-оксоэтил)бензоата в виде белого твердого вещества (15%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,71 (с, 1H), 9,65-9,51 (м, 2H), 8,25 (с, 1H), 8,07 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,00 (с, 2H), 7,86 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,69 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,59-7,52 (м, 4H), 5,15 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,54 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 365,3 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 31

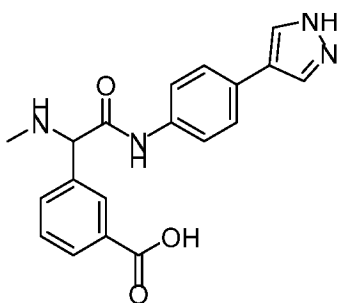
N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(4-(диметиламино)фенил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(4-(диметиламино)фенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (4%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,90 (с, 2H), 7,57-7,50 (м, 4H), 7,30 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,76 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 4,15 (с, 1H), 2,91 (с, 6H), 2,37 (с, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 350,3 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 32

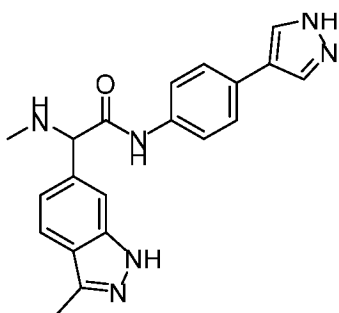
3-(2-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1-(метиламино)-2-оксоэтил)бензойная кислота



Реакцию проводили, следуя общей процедуре А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 3-(2-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1-(метиламино)-2-оксоэтил)бензойной кислоты в виде белого твердого вещества (15%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,15 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,86 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,70 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,61 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,53 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,47 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 4,33 (с, 1H), 2,29 (с, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 351,3 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 33

N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метил-1*H*-индазол-6-ил)-2-(метиламино)ацетамид

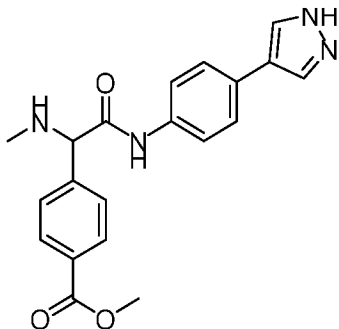


Реакцию проводили, следуя общей процедуре А. Конечный остаток очищали

методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метил-1*H*-индазол-6-ил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (8%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,93 (с, 2H), 7,89 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,58-7,54 (м, 4H), 7,33 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 5,12 (с, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,57 (с, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 361,3 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 34

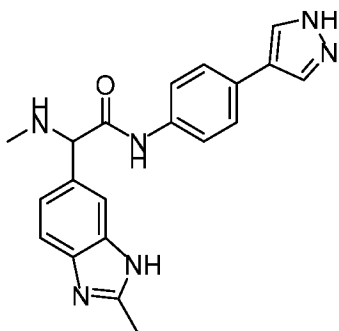
Метил 4-(2-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1-(метиламино)-2-оксоэтил)бензоат



Реакцию проводили, следуя общей процедуре А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением метил 4-(2-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1-(метиламино)-2-оксоэтил)бензоата в виде грязно-белого твердого вещества (11%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,17 (дд, *J*=6,8, 2,0 Гц, 2H), 7,92 (с, 2H), 7,74 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,58-7,53 (м, 4H), 5,07 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,70 (с, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 365,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 35

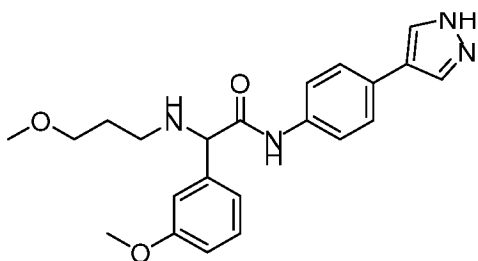
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(2-метил-1*H*-бензо[д]имидазол-6-ил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(2-метил-1*H*-бензо[д]имидазол-6-ил)-2-(метиламино)ацетамида в виде желтого масла (4%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,02 (д, *J*=1,2 Гц, 1H), 7,92 (с, 2H), 7,86 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,75 (дд, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,59-7,52 (м, 4H), 5,21 (с, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,71 (с, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 361,2 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 36

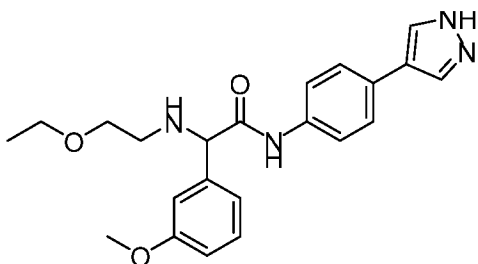
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-((3-метоксипропил)амино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-((3-метоксипропил)амино)ацетамида в виде грязно-белого твердого вещества (21%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,55 (с, 2H), 7,72-7,65 (м, 4H), 7,44 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,26-7,25 (м, 2H), 7,09 (дд, *J*=8,0, 2,0 Гц, 1H), 5,15 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,51 (т, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,30-3,08 (м, 2H), 2,03-1,98 (м, 2H). МС (ЭР+) *m/e* 395,3 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 37

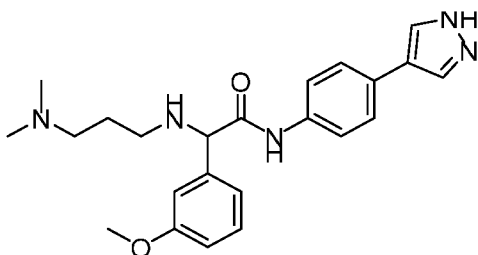
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-этоксиэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-этоксиэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамида в виде белого твердого вещества (8%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,89 (с, 1H), 10,09 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,60 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,54 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,27 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,04-7,02 (м, 2H), 6,85 (дд, *J*=8,0, 2,0 Гц, 1H), 4,33 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,48-3,41 (м, 4H), 2,66-2,63 (м, 2H), 1,11 (т, *J*=7,2 Гц, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 395,3 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 38

N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((3-(диметиламино)пропил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамид

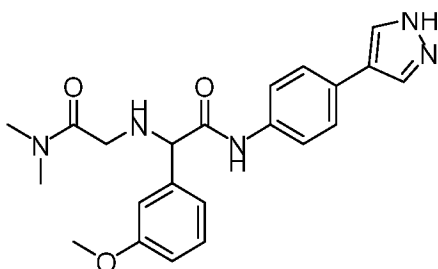


Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-

ил)фенил)-2-((3-(диметиламино)пропил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамида в виде грязно-белого твердого вещества (4%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,93 (с, 2H), 7,60-7,53 (м, 4H), 7,30 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,09-7,08 (м, 2H), 6,90 (дд, $J=8,4, 1,6$ Гц, 1H), 4,34 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,68-2,61 (м, 2H), 2,48-2,42 (м, 2H), 2,30 (с, 6H), 1,83-1,74 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 408,3 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 39

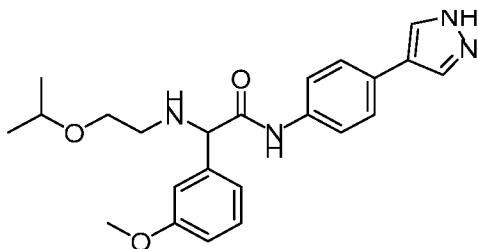
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамида в виде белого твердого вещества (7%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,87 (шир. с, 1H), 10,18 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,62 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,53 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,28 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,06-7,03 (м, 2H), 6,87 (дд, $J=8,0, 2,4$ Гц, 1H), 4,38 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,38 (м, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,84 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 408,3 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 40

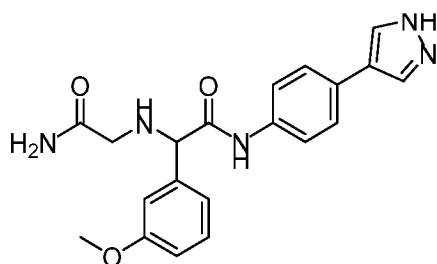
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-изопропоксиэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-изопропоксиэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамида в виде белого твердого вещества (28%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,03 (с, 2H), 7,61-7,55 (м, 4H), 7,44 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,23-7,20 (м, 2H), 7,10-7,07 (м, 1H), 5,13 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,74-3,70 (м, 3H), 3,21-3,13 (м, 2H), 1,22 (дд, $J=6,4, 3,2$ Гц, 6H). МС (ЭР+) m/e 409,3 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 41

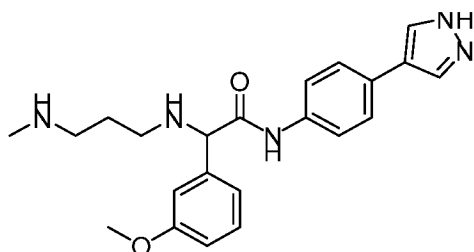
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-амино-2-оксоэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-амино-2-оксоэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамида в виде белого твердого вещества (6%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,13 (с, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 7,99 (с, 2Н), 7,62-7,53 (м, 4Н), 7,45 (с, 1Н), 7,28 (т, *J*=8,0 Гц, 1Н), 7,12-7,01 (м, 3Н), 6,87 (дд, *J*=8,0, 2,0 Гц, 1Н), 4,34 (с, 1Н), 3,76 (с, 3Н), 3,04 (с, 2Н). МС (ЭР+) *m/e* 380,2 (М+Н)⁺.

ПРИМЕР 42

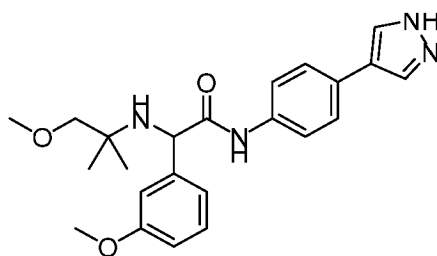
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-((3-(метиламино)пропил)амино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-((3-(метиламино)пропил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества (6%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,81 (с, 1Н), 9,70 (с, 2Н), 8,65 (с, 2Н), 8,00 (с, 2Н), 7,56 (с, 4Н), 7,43 (т, *J*=8,0 Гц, 1Н), 7,22-7,19 (м, 2Н), 7,06 (дд, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1Н), 5,11 (с, 1Н), 3,79 (с, 3Н), 2,96-2,90 (м, 4Н), 2,54 (с, 3Н), 2,03-1,96 (м, 2Н). МС (ЭР+) *m/e* 394,3 (М+Н)⁺.

ПРИМЕР 43

N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((1-метокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамид

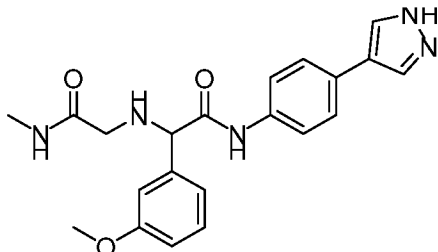


Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали методом препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((1-метокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамида в виде

белого твердого вещества (17%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,60 (с, 1H), 9,23-9,19 (м, 2H), 7,99 (с, 2H), 7,58-7,52 (м, 4H), 7,41 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,21-7,19 (м, 2H), 7,04 (дд, $J=8,8$, 2,8 Гц, 1H), 5,22 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,42-3,35 (м, 2H), 3,17 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 1,31 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 409,3 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 44

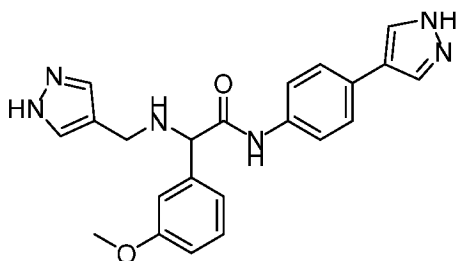
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-((2-(метиламино)-2-оксоэтил)амино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-((2-(метиламино)-2-оксоэтил)амино)ацетамида в виде желтого твердого вещества (3%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD) δ 7,95 (с, 2H), 7,59-7,53 (м, 4H), 7,44 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,18-7,17 (м, 2H), 7,16-7,10 (м, 1H), 5,12 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 2,79 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 394,3 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 45

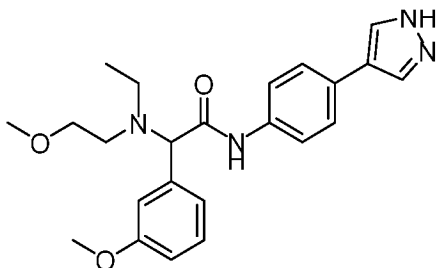
2-(((1*H*-пиразол-4-ил)метил)амино)-*N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(((1*H*-пиразол-4-ил)метил)амино)-*N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)ацетамида в виде белого твердого вещества (1%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,58 (с, 1H), 9,77 (с, 2H), 7,99 (с, 2H), 7,70 (с, 2H), 7,57 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,51 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,43 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,20-7,17 (м, 2H), 7,06 (дд, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,79 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 403,3 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 46

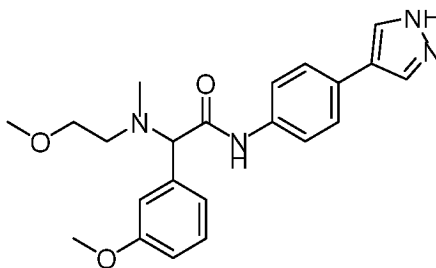
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(этил(2-метоксиэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(этил(2-метоксиэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамида в виде белого твердого вещества (19%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*₆) δ 11,21 (с, 1Н), 8,01 (с, 2Н), 7,73 (д, *J*=8,8 Гц, 2Н), 7,60 (д, *J*=8,8 Гц, 2Н), 7,47-7,43 (м, 2Н), 7,37 (д, *J*=8,0 Гц, 1Н), 7,11-7,09 (м, 1Н), 6,03-6,01 (м, 1Н), 3,93-3,80 (м, 5Н), 3,74-3,53 (м, 3Н), 3,42 (м, 4Н), 1,44 (т, *J*=7,2 Гц, 3Н). МС (ЭР+) *m/e* 409,3 (М+Н)⁺.

ПРИМЕР 47

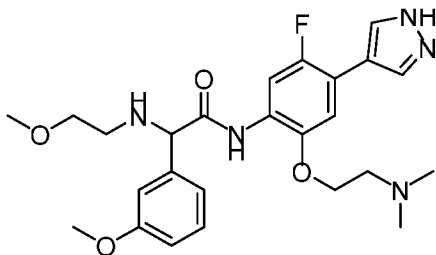
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамида в виде грязно-белого твердого вещества (24%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*₆) δ 10,85 (с, 1Н), 8,01 (с, 2Н), 7,71 (д, *J*=8,8 Гц, 2Н), 7,61 (д, *J*=8,4 Гц, 2Н), 7,46 (т, *J*=8,0 Гц, 1Н), 7,41 (с, 1Н), 7,33 (д, *J*=7,6 Гц, 1Н), 7,11 (дд, *J*=8,0, 2 Гц, 1Н), 5,80 (д, *J*=4,4 Гц, 1Н), 3,95-3,92 (м, 2Н), 3,87 (с, 3Н), 3,72-3,60 (м, 2Н), 3,42 (с, 3Н), 3,06 (с, 3Н). МС (ЭР+) *m/e* 395,3 (М+Н)⁺.

ПРИМЕР 48

N-(2-(2-(диметиламино)этокси)-5-фтор-4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-метоксиэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамид

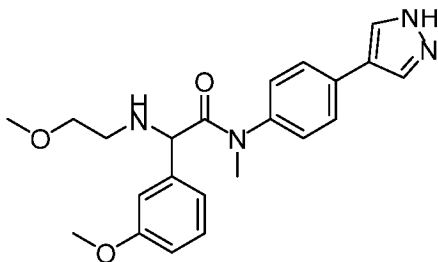


Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали

методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(2-(2-(диметиламино)этокси)-5-фтор-4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-метоксиэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамида в виде грязно-белого твердого вещества (13%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,94 (с, 1H), 9,92 (с, 1H), 9,66 (с, 2H), 8,07 (с, 2H), 7,87 (д, *J*=12,4 Гц, 1H), 7,46-7,39 (м, 2H), 7,23-7,19 (м, 2H), 7,07 (дд, *J*=8,0, 6,0 Гц, 1H), 5,36 (с, 1H), 4,44-4,35 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,66-3,64 (м, 2H), 3,63-3,49 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,07-3,00 (м, 2H), 2,76 (с, 6H). МС (ЭР+) *m/e* 486,3 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 49

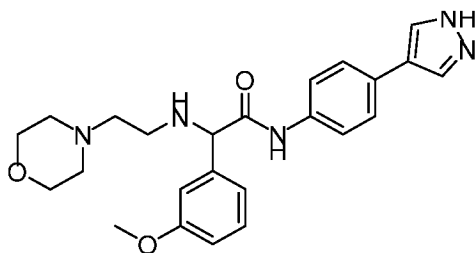
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-метоксиэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)-*N*-метилацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-метоксиэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)-*N*-метилацетамида в виде желтого твердого вещества (15%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8,07 (с, 2H), 7,48 (м, 2H), 7,27-7,23 (м, 2H), 6,95 (м, 2H), 6,68 (д, *J*=6,8 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 5,02 (с, 1H), 3,61 (м, 2H), 3,52 (с, 3H), 3,30 (с, 3H), 3,24 (с, 3H), 3,15-3,11 (м, 1H), 3,02-2,97 (м, 1H). МС (ЭР+) *m/e* 395,3 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 50

N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-((2-морфолиноэтил)амино)ацетамид

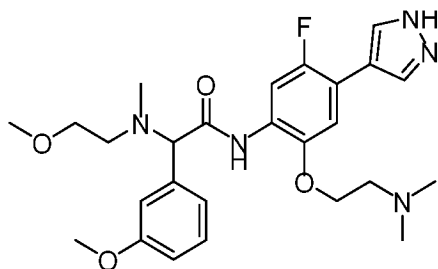


Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-((2-морфолиноэтил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества (38%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,72 (с, 1H), 8,00 (с, 2H), 7,59-7,57 (м, 4H), 7,42 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,21-7,17 (м, 2H), 7,07-7,04 (м, 1H), 5,09 (с, 1H), 3,79 (м, 7H), 3,31-3,12 (м, 8H). МС (ЭР+) *m/e* 436,3 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 51

N-(2-(2-(диметиламино)этокси)-5-фтор-4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-

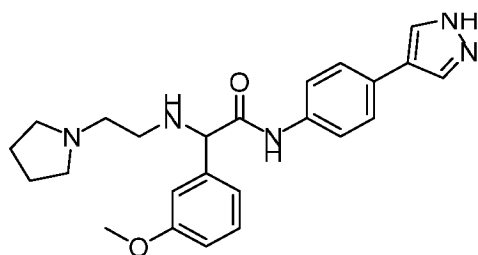
метоксиэтил)(метил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(2-(2-(диметиламино)этоксид)-5-фтор-4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамида в виде желтого твердого вещества (31%). ¹Н ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8,04 (с, 2H), 7,56-7,48 (м, 2H), 7,19-7,14 (м, 4H), 5,27 (с, 1H), 4,23-4,21 (м, 1H), 4,11-4,10 (м, 1H), 3,80 (м, 5H), 3,50 (м, 2H), 3,33 (м, 4H), 3,19-3,16 (м, 1H), 2,82-2,62 (м, 9H). МС (ЭР+) *m/e* 500,3 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 52

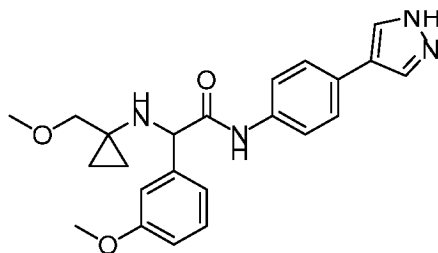
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества (35%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,64 (с, 1H), 8,00 (с, 2H), 7,57 (м, 4H), 7,41 (т, *J*=8,0, 1H), 7,19-7,16 (м, 2H), 7,05-7,03 (м, 1H), 5,01 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,44-3,27 (м, 8H), 1,94 (м, 4H). МС (ЭР+) *m/e* 420,3 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 53

N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((1-(метоксиметил)циклопропил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамид

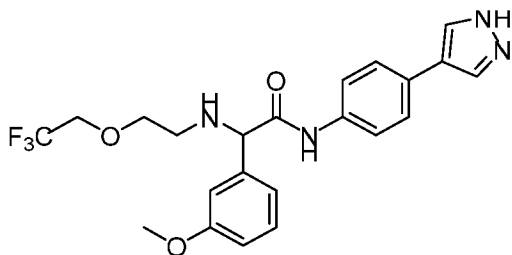


Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-

ил)фенил)-2-((1-(метоксиметил)циклопропил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамида в виде грязно-белого твердого вещества (27%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,65 (шир. с, 1H), 9,58 (шир. с, 1H), 8,00 (с, 2H), 7,62-7,52 (м, 4H), 7,42 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,24-7,15 (м, 2H), 7,08-7,02 (м, 1H), 5,25 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,64 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,37 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,23 (с, 3H), 1,23-2,21 (м, 1H), 1,02-0,91 (м, 1H), 0,89-0,76 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 407,3 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 54

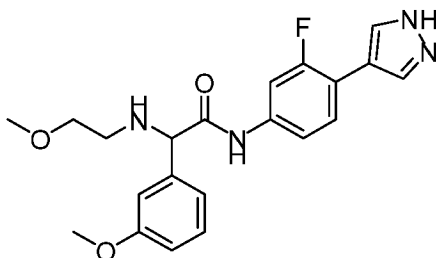
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-((2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-((2-(2,2,2-трифторэтокси)этил)амино)ацетамида в виде грязно-белого твердого вещества (6%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,86 (с, 1H), 10,06 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,60-7,52 (м, 4H), 7,26 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,05-7,02 (м, 2H), 6,85 (дд, $J=8,2$, 1,8 Гц, 1H), 4,34 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,10-4,03 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,69 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,68 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 449,2 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 55

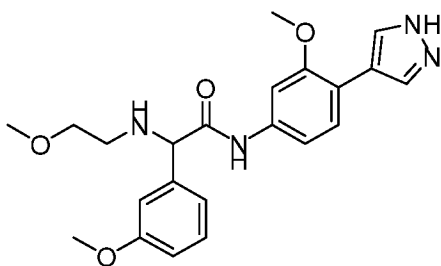
N-(3-фтор-4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-метоксиэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(3-фтор-4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-метоксиэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамида в виде желтого твердого вещества (21%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,97 (с, 1H), 9,64 (с, 2H), 8,00 (д, $J=1,6$ Гц, 2H), 7,70 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,62 (дд, $J=13,2$, 2,0 Гц, 1H), 7,41 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,32 (дд, $J=8,4$, 2,0 Гц, 1H), 7,24-7,19 (м, 2H), 7,06-7,03 (м, 1H), 5,14 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,64-3,57 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,09-3,00 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 399,2 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 56

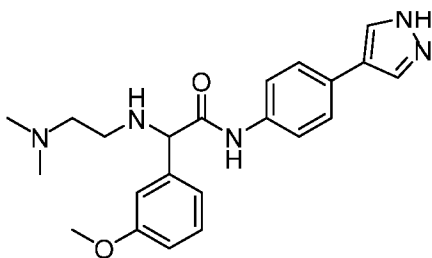
N-(3-метокси-4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-метоксиэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(3-метокси-4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-метоксиэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамида в виде желтого твердого вещества (17%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,79 (с, 1H), 9,62 (с, 2H), 8,00 (с, 2H), 7,58 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,41 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 3H), 7,06-7,02 (м, 1H), 5,13 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,64-3,59 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,09-3,00 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 411,3 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 57

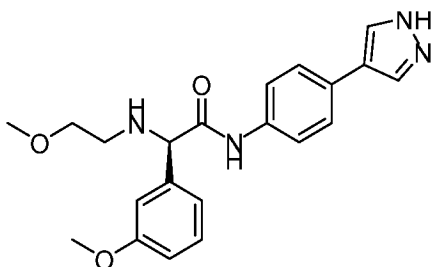
N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-(диметиламино)этил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-(диметиламино)этил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамида в виде белого твердого вещества (41%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,18 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,60 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,53 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,27 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,05-7,02 (м, 2H), 6,86 (дд, $J=8,4, 2,4$ Гц, 1H), 4,34 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,65-2,51 (м, 4H), 2,30 (с, 6H). МС (ЭР+) m/e 394,3 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 58

(*R*)-*N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-метоксиэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамид

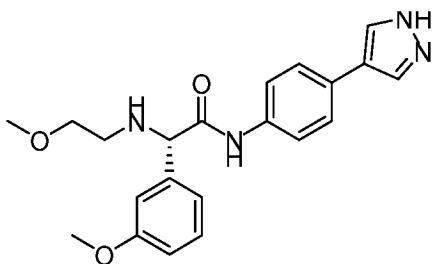


Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением (*R*)-*N*-(4-(1*H*-пиразол-4-

ил)фенил)-2-((2-метоксиэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамида в виде белого твердого вещества (12%). Энантиомеры разделяли методом СФХ (колонка DAICEL CHIRALPAK AS). Подвижная фаза: 40% EtOH с 0,1% NH₄OH в CO₂, скорость потока 70 г/мин с получением необходимого соединения с 99% энантиомерной чистоты. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,18 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,61-7,53 (м, 4H), 7,27 (т, *J*=4,6 Гц, 1H), 7,06-7,03 (м, 2H), 6,87-6,84 (м, 1H), 4,40 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,44 (т, *J*=5,2 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 2,67 (т, *J*=5,2 Гц, 2H). МС (ЭР+) *m/e* 381,3 (M+H)⁺. [α]^{25°C}_D=+114 (с=0,2 в MeOH).

ПРИМЕР 59

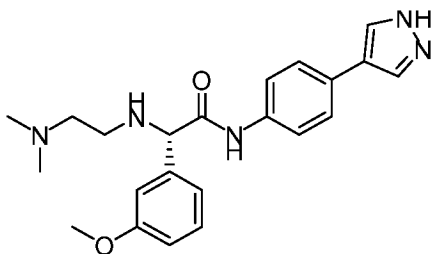
(*S*)-*N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-метоксиэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением (*S*)-*N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-метоксиэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамида в виде белого твердого вещества (12%). Энантиомеры разделяли методом СФХ (колонка DAICEL CHIRALPAK AS). Подвижная фаза: 40% EtOH с 0,1% NH₄OH в CO₂, скорость потока 70 г/мин с получением необходимого соединения с 99% энантиомерной чистоты. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,18 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,61-7,53 (м, 4H), 7,27 (т, *J*=4,6 Гц, 1H), 7,06-7,03 (м, 2H), 6,87-6,84 (м, 1H), 4,40 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,44 (т, *J*=5,2 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 2,67 (т, *J*=5,2 Гц, 2H). МС (ЭР+) *m/e* 381,3 (M+H)⁺. (*S*)-*N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-метоксиэтил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамид. [α]^{25°C}_D=-103,5 (с=0,2 в MeOH).

ПРИМЕР 60

(*S*)-*N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-(диметиламино)этил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамид

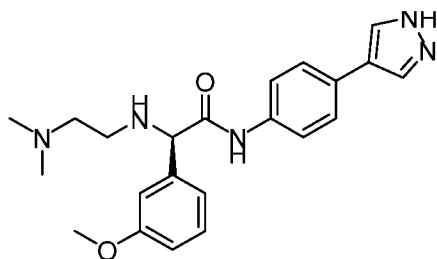


Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением (*S*)-*N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-(диметиламино)этил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамида в виде белого твердого вещества (41%). Энантиомеры разделяли методом СФХ (колонка DAICEL CHIRALPAK AS). Подвижная фаза: 50% EtOH с 0,1% NH₄OH в CO₂, скорость потока 70

г/мин с получением необходимого соединения с 99% энантиомерной чистоты. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,18 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,60 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,53 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,27 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,05-7,02 (м, 2H), 6,86 (дд, $J=8,4, 2,4$ Гц, 1H), 4,34 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,65-2,51 (м, 4H), 2,30 (с, 6H). МС (ЭР+) m/e 394,3 (M+H) $^+$. $[\alpha]^{25^\circ\text{C}}_{\text{D}}=+95,7$ (с=0,2 в MeOH).

ПРИМЕР 61

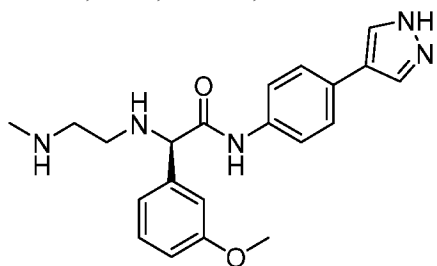
(*R*)-*N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-(диметиламино)этил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре **В**. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением (*R*)-*N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-((2-(диметиламино)этил)амино)-2-(3-метоксифенил)ацетамида в виде белого твердого вещества (41%). Энантиомеры разделяли методом СФХ (колонка DAICEL CHIRALPAK AS). Подвижная фаза: 50% EtOH с 0,1% NH_4OH в CO_2 , скорость потока 70 г/мин с получением необходимого соединения с 99% энантиомерной чистоты. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,18 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,60 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,53 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,27 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,05-7,02 (м, 2H), 6,86 (дд, $J=8,4, 2,4$ Гц, 1H), 4,34 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,65-2,51 (м, 4H), 2,30 (с, 6H). МС (ЭР+) m/e 394,3 (M+H) $^+$. $[\alpha]^{25^\circ\text{C}}_{\text{D}}=-92,8$ (с=0,2 в MeOH).

ПРИМЕР 62

(*R*)-*N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-((2-(метиламино)этил)амино)ацетамид



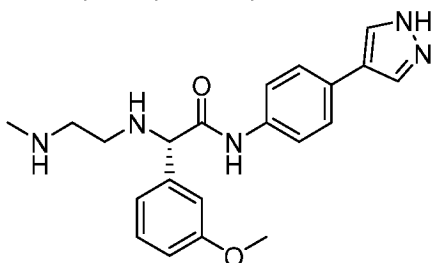
Этап 1: Соединение *трет*-бутил (2-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)этил)-(1-(3-метоксифенил)-2-оксо-2-((4-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)этил)карбамат растворяли в EtOH (0,15 М) и добавляли *пара*-толуолсульфокислоту (2 экв.). Раствор перемешивали в течение 20 часов при 15 °С. Реакционную смесь гасили NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фракции промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил (2-((4-(1*H*-пиразол-

4-ил)фенил)амино)-1-(3-метоксифенил)-2-оксоэтил)(2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)этил)карбамата в виде желтого твердого вещества с выходом 92%. Энантиомеры разделяли методом СФХ (колонка DAICEL CHIRALPAK OD). Подвижная фаза: 45% EtOH с 0,1% NH₄OH в CO₂, скорость потока 70 г/мин с получением трет-бутил (R)-(2-((2-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1-(3-метоксифенил)-2-оксоэтил)(трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-(метил)карбамата с 99% энантиомерной чистоты. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ δ 12,84 (с, 1H), 10,19 (с, 1H), 8,04 (с, 2H), 7,71-7,49 (м, 4H), 7,37-7,33 (м, 1H), 7,03-6,89 (м, 3H), 6,02-5,33 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,42-2,70 (м, 7H), 1,55-1,25 (м, 18H).

Этап 2: Соединение трет-бутил (R)-(2-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1-(3-метоксифенил)-2-оксоэтил)(2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)этил)карбамат растворяли в дихлорметане и добавляли 4 Н НСl в диоксане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов и концентрировали при пониженном давлении. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением (R)-N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-((2-(метиламино)этил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества (12%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ δ 8,51 (с, 1H), 7,91 (с, 2H), 7,58-7,51 (м, 4H), 7,31 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,09-7,08 (м, 2H), 6,91-6,89 (м, 1H), 4,42 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,14-3,04 (м, 2H), 2,92-2,82 (м, 2H), 2,72 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 380,4 (M+H)⁺. [α]^{25°C}_D = -86,02 (0,5 в MeOH).

ПРИМЕР 63

(S)-N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-((2-(метиламино)этил)амино)ацетамид



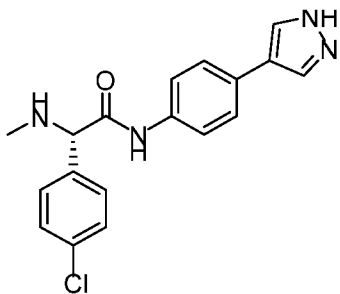
Этап 1: Соединение трет-бутил (2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)этил)(1-(3-метоксифенил)-2-оксо-2-((4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)этил)карбамат растворяли в EtOH (0,15 M) и добавляли пара-толуолсульфокислоту (2 экв.). Раствор перемешивали в течение 20 часов при 15 °C. Реакционную смесь гасили NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фракции промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (2-((2-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1-(3-метоксифенил)-2-оксоэтил)(2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)этил)карбамата в виде желтого твердого вещества с выходом 92%. Энантиомеры разделяли методом СФХ (колонка DAICEL CHIRALPAK OD). Подвижная фаза: 45% EtOH с 0,1% NH₄OH в CO₂, скорость потока 70 г/мин с получением трет-бутил (S)-(2-((2-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1-(3-метоксифенил)-2-

оксоэтил)(трет-бутоксикарбонил)амино)этил)(метил)карбамата с 99% энантиомерной чистоты. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,84 (с, 1H), 10,19 (с, 1H), 8,04 (с, 2H), 7,71-7,49 (м, 4H), 7,37-7,33 (м, 1H), 7,03-6,89 (м, 3H), 6,02-5,33 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,42-2,70 (м, 7H), 1,55-1,25 (м, 18H). $[\alpha]^{25^\circ\text{C}}_{\text{D}} = -92,8$ (с=0,2 в MeOH).

Этап 2: Соединение трет-бутил (S)-2-((2-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1-(3-метоксифенил)-2-оксоэтил)(трет-бутоксикарбонил)амино)этил)(метил)карбамат растворяли в дихлорметане и добавляли 4 Н НСl в диоксане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов и концентрировали при пониженном давлении. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением (S)-N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-((2-(метиламино)этил)амино)ацетамида в виде белого твердого вещества (12%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,51 (с, 1H), 7,91 (с, 2H), 7,58-7,51 (м, 4H), 7,31 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,09-7,08 (м, 2H), 6,91-6,89 (м, 1H), 4,42 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,14-3,04 (м, 2H), 2,92-2,82 (м, 2H), 2,72 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 380,4 (M+H)⁺. $[\alpha]^{25^\circ\text{C}}_{\text{D}} = +82,43$ (0,7 в MeOH).

ПРИМЕР 64

(S)-N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(4-хлорфенил)-2-(метиламино)ацетамид



Этап 1: CbzNH₂ (3 экв.) растворяли в *n*-пропиловом спирте. В раствор добавляли 0,4 Н NaOH (3 экв.) с последующим добавлением *трет*-бутил-гипохлорита (1,05 экв.) одной частью. Через 5 мин в реакционную смесь одной частью добавляли раствор (DHQ)₂PHAL (0,05 экв.) в *n*-пропиловом спирте. Раствор соединения *n*-хлорстирола (1 экв.) в *n*-пропиловом спирте добавляли одной частью с последующим добавлением K₂OsO₂ (OH)₄ (0,03 экв.). Светло-зеленый раствор перемешивали при 20°C в течение часа. В реакционную смесь добавляли насыщенный раствор Na₂SO₃ и перемешивали смесь при 20°C в течение 10 мин. Органический слой отделяли, а водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (условия ТФК) и лиофилизировали с получением соединения бензил (S)-1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)карбамата (62%, 94,9% э. и.) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,34-7,31 (м, 7H), 7,28-7,22 (м, 2H), 5,64 (с, 1H), 5,13-5,05 (м, 2H), 4,80 (с, 1H), 3,86-3,78 (м, 2H), 2,24 (м, 1H).

Этап 2: В смесь соединения (S)-1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)карбамата (1 экв.) и имидазола (2 экв.) в ДМФ одной частью добавляли ТБС-Cl (1,5 экв.) при 30°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Смесь вливали в воду и экстрагировали

EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили с Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (SiO_2 , петролейный эфир/EtOAc=15/1) с получением бензил (S)-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-хлорфенил)этил)карбамата (95%, 89,3% э. и.) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,38-7,25 (м, 9H), 5,59 (с, 1H), 5,16-5,07 (м, 2H), 4,77 (с, 1H), 3,95 (дд, $J=10,0, 4,0$ Гц, 1H), 3,75 (м, 1H), 0,89 (с, 9H), -0,03 (с, 3H), -0,06 (с, 3H).

Этап 3: В раствор соединения (S)-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-хлорфенил)этил)карбамата (1 экв.) в ДМФ частями добавляли NaH (2 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, а затем в смесь по капле добавляли раствор MeI (1,5 экв.) в ДМФ. Смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 50 мин. Смесь вливали в насыщенный раствор NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь очищали методом хроматографии на силикагеле (SiO_2 , петролейный эфир/EtOAc=20/1) с получением бензил (S)-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-хлорфенил)этил)(метил)карбамата (93%, 94,4% э. и.) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,36-7,19 (м, 9H), 5,37-5,22 (м, 1H), 5,19-5,04 (м, 2H), 4,05 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 0,88 (с, 9H), 0,07 (с, 6H).

Этап 4: В смесь соединения (S)-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-хлорфенил)этил)(метил)карбамата (1 экв.) в MeOH/ H_2O (7:3) одной частью добавляли KHSO_4 (4 экв.) при 20°C в атмосфере N_2 . В реакционную смесь добавляли воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (SiO_2 , петролейный эфир/EtOAc=2/1) с получением соединения бензил (S)-(1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)(метил)карбамата (99%, 94% э. и.) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,36-7,20 (м, 9H), 5,33 (дд, $J=8,0, 6,4$ Гц, 1H), 5,20 (м, 2H), 4,17-4,07 (м, 2H), 2,78 (с, 3H).

Этап 5: Раствор соединения (S)-(1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)(метил)карбамата (1 экв.) растворяли в насыщ. KH_2PO_4 и MeCN при 0°C . В реакционную смесь добавляли NaClO_2 (2 экв.) и TEMPO (0,2 экв.) при $0-5^\circ\text{C}$, с последующим добавлением по капле NaClO (2 экв.) при $0-5^\circ\text{C}$ в атмосфере N_2 . Смесь становилась насыщенно-пурпурной, а реакционную смесь перемешивали при $10-15^\circ\text{C}$ в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили H_2O (100 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (100 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (100 мл), сушили с безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (SiO_2 , петролейный эфир/EtOAc=1/1, 0/1) с получением соединения (S)-2-(((бензилокси)карбонил)(метил)амино)-2-(4-хлорфенил)уксусной кислоты (95%, 94% э. и.) в виде желтого масла.

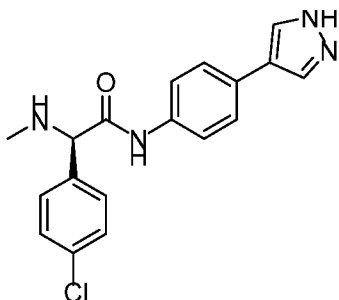
Этап 6: В смесь соединения (S)-2-(((бензилокси)карбонил)-(метил)амино)-2-(4-хлорфенил)уксусной кислоты (1 экв.) и соединения 4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-

пиразол-4-ил)анилина (1,1 экв.) в ТГФ одной частью добавляли ДМТ-ММ (1,05) при 10°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Добавляли воду и экстрагировали смесь EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом препаративной ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=2:1) с получением соединения бензил ((1S)-1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-((4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)этил)-(метил)карбамата (59%, 86% э. и.) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,75 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,40-7,31 (м, 4H), 7,28-7,18 (м, 9H), 5,88 (с, 1H), 5,41 (дд, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 5,16-5,09 (м, 2H), 4,05-4,00 (м, 1H), 3,68-3,41(м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,09-2,04 (м, 2H), 1,66-1,53 (м, 4H).

Этап 7: В раствор соединения ((1S)-1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-((4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)этил)(метил)карбамата (1 экв.) в MeCN добавляли ТМСИ (8 экв.) при 0°C в атмосфере N₂. Добавляли H₂O и экстрагировали смесь петролейным эфиром. Водную фазу очищали методом препаративной ВЭЖХ (условия МК) с получением (S)-N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(4-хлорфенил)-2-(метиламино)ацетамида (9%, 87,5% э. и.) в виде белого порошка. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,08 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,61-7,42 (м, 8H), 4,24 (с, 1H), 2,27 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 341,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 65

(R)-N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(4-хлорфенил)-2-(метиламино)ацетамид



Этап 1: CbzNH₂ (3 экв.) растворяли в *n*-пропиловом спирте. В раствор добавляли 0,4 Н NaOH (3 экв.) с последующим добавлением *трет*-бутил-гипохлорита (1,05 экв.) одной частью. Через 5 мин в реакционную смесь одной частью добавляли раствор (DHQD)₂PHAL (0,05 экв.) в *n*-пропиловом спирте. Раствор соединения *n*-хлорстирола (1 экв.) в *n*-пропиловом спирте добавляли одной частью с последующим добавлением K₂O₈O₂ (OH)₄ (0,03 экв.). Светло-зеленый раствор перемешивали при 20°C в течение часа. В реакционную смесь добавляли насыщенный раствор Na₂SO₃ и перемешивали смесь при 20°C в течение 10 мин. Органический слой отделяли, а водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (условия ТФК) и лиофилизировали с получением соединения бензил (R)-1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)карбамата (71%, 94,5% э. и.) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,39-7,10 (м, 9H), 5,05-4,97 (м, 2H),

4,87 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,62-4,56 (м, 1H), 3,58-3,48 (м, 2H).

Этап 2: В смесь соединения (R)-(1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)карбамата (1 экв.) и имидазола (2 экв.) в ДМФ одной частью добавляли ТБС-Cl (1,5 экв.) при 30°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Смесь вливали в воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили с Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (SiO₂, петролейный эфир/EtOAc=15/1) с получением бензил (R)-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-хлорфенил)этил)карбамата (71%, 90% э. и.) в виде бесцветного масла.

Этап 3: В раствор соединения (R)-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-хлорфенил)этил)карбамата (1 экв.) в ДМФ частями добавляли NaN (2 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, а затем в смесь по капле добавляли раствор MeI (1,5 экв.) в ДМФ. Смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 50 мин. Смесь вливали в насыщенный раствор NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь очищали методом хроматографии на силикагеле (SiO₂, петролейный эфир/EtOAc=20/1) с получением бензил (R)-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-хлорфенил)этил)(метил)карбамата (75%, 93% э. и.) в виде бесцветного масла.

Этап 4: В смесь соединения (R)-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-хлорфенил)этил)(метил)карбамата (1 экв.) в MeOH/H₂O (7:3) одной частью добавляли KHSO₄ (4 экв.) при 20°C в атмосфере N₂. В реакционную смесь добавляли воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (SiO₂, петролейный эфир/EtOAc=2/1) с получением соединения бензил (R)-(1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)(метил)карбамата (91%, 92% э. и.) в виде бесцветного масла.

Этап 5: Раствор соединения (R)-(1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)(метил)карбамата (1 экв.) растворяли в насыщ. KН₂РO₄ и MeCN при 0 °С. В реакционную смесь добавляли NaClO₂ (2 экв.) и TEMPO (0,2 экв.) при 0-5 °С, с последующим добавлением по капле NaClO (2 экв.) при 0-5°C в атмосфере N₂. Смесь становилась насыщенно-пурпурной, а реакционную смесь перемешивали при 10-15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили H₂O (100 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (100 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (SiO₂, петролейный эфир/EtOAc=1/1, 0/1) с получением соединения (R)-2-(((бензилокси)карбонил)-(метил)амино)-2-(4-хлорфенил)уксусной кислоты (94% э. и.) в виде желтого масла.

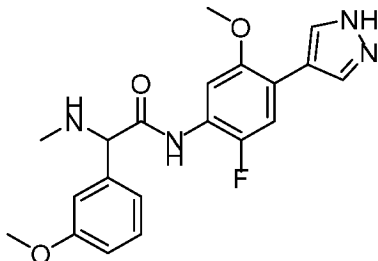
Этап 6: В смесь соединения (R)-2-(((бензилокси)карбонил)-(метил)амино)-2-(4-хлорфенил)уксусной кислоты (1 экв.) и соединения 4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-

пиразол-4-ил)анилина (1,1 экв.) в ТГФ одной частью добавляли ДМТ-ММ (1,05) при 10°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Добавляли воду и экстрагировали смесь EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом препаративной ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=2:1) с получением соединения бензил ((1R)-1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-((4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)этил)(метил)карбамата (83%, 87% э. и.) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,75 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,40-7,31 (м, 4H), 7,28-7,18 (м, 9H), 5,88 (с, 1H), 5,41 (дд, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 5,16-5,09 (м, 2H), 4,05-4,00 (м, 1H), 3,68-3,41(м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,09-2,04 (м, 2H), 1,66-1,53 (м, 4H).

Этап 7: В раствор соединения ((1R)-1-(4-хлорфенил)-2-оксо-2-((4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)этил)(метил)карбамата (1 экв.) в MeCN добавляли ТМСИ (8 экв.) при 0°C в атмосфере N₂. Добавляли H₂O и экстрагировали смесь петролейным эфиром. Водную фазу очищали методом препаративной ВЭЖХ (условия МК) с получением (R)-N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(4-хлорфенил)-2-(метиламино)ацетамида (28%, 87% э. и.) в виде белого порошка. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,15 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,59 (д, J=8,8 Гц, 4H), 7,54-7,49 (м, 4H), 7,44-7,42 (м, 2H), 4,32 (с, 1H), 2,30 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 341,3 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 66

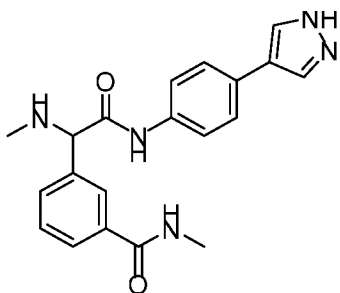
N-(2-фтор-5-метокси-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-фтор-5-метокси-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде желтого масла (1%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,91 (с, 1H), 9,91 (шир. с, 1H), 8,07 (с, 2H), 7,74 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,58 (д, J=12,4 Гц, 1H), 7,27 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,04-7,01 (м, 2H), 6,86 (дд, J=7,2, 1,6 Гц, 1H), 4,28 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 2,31 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 385,2 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 67

3-(2-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1-(метиламино)-2-оксоэтил)-N-метилбензамид



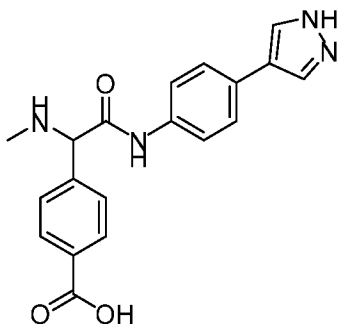
Этап 1: В раствор соединения метил 3-(1-((4-метоксибензил)(метил)амино)-2-оксо-2-((4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)амино)этил)бензоата (1 экв.) в MeOH и воде добавляли NaOH (2 экв.). Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (условия МК) с получением соединения 3-(1-((4-метоксибензил)(метил)амино)-2-оксо-2-((4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)амино)этил)бензойной кислоты (58%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,21 (с, 1Н), 8,27 (с, 1Н), 8,15 (с, 1Н), 7,95-7,90 (м, 2Н), 7,88 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 7,63-7,55 (м, 5Н), 7,27 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 6,89 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 5,38 (дд, $J=10,4, 2,4$ Гц, 1Н), 4,33 (с, 1Н), 3,92 (д, $J=11,6$ Гц, 1Н), 3,73 (с, 3Н), 3,66-3,63 (м, 1Н), 3,51-3,42 (м, 2Н), 2,16-2,09 (м, 4Н), 1,94 (с, 2Н), 1,69-1,65 (м, 1Н), 1,58-1,54 (м, 2Н).

Этап 2: В раствор соединения 3-(1-((4-метоксибензил)(метил)амино)-2-оксо-2-((4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)амино)этил)бензойной кислоты (1 экв.), метиламина (1 экв.)) в CH_3CN добавляли ТЗР (1,5 экв.), ДИПЭА (1,5 экв.) при 20 °С. Смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь разводили H_2O и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 3-(1-((4-метоксибензил)(метил)амино)-2-оксо-2-((4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)амино)этил)-N-метилбензамида в виде белого твердого вещества.

Этап 3: Смесь соединения 3-(1-((4-метоксибензил)(метил)амино)-2-оксо-2-((4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)амино)этил)-N-метилбензамида в ТФК перемешивали при 75 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (условия ТФК) с получением 3-(2-((4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1-(метиламино)-2-оксоэтил)-N-метилбензамида в виде белого твердого вещества (43%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,69 (с, 1Н), 9,61-9,47 (м, 2Н), 8,56 (д, $J=4,8$ Гц, 1Н), 8,12 (с, 1Н), 8,01 (с, 2Н), 7,93 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н), 7,73 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 7,63-7,54 (м, 5Н), 5,09 (с, 1Н), 2,81 (с, 3Н), 2,53 (с, 3Н). МС (ЭР+) m/e 364,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

ПРИМЕР 68

4-(2-((4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1-(метиламино)-2-оксоэтил)бензойная кислота

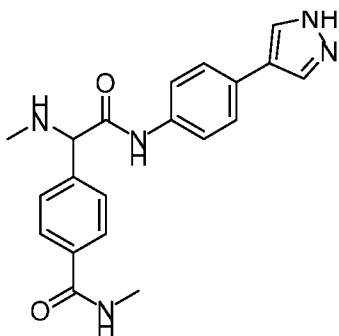


Этап 1: Смесь соединения метил 4-(1-((4-метоксибензил)-(метил)амино)-2-оксо-2-((4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)этил)бензоата (1 экв.) в ТФК перемешивали при 70°C в течение 112 ч. Реакционную смесь разводили MeOH и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (условия ТФК) с получением соединения метил 4-(2-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1-(метиламино)-2-оксоэтил)бензоата (19%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,17 (дд, $J=6,8$, 2,0 Гц, 2H), 7,92 (с, 2H), 7,74 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,58-7,53 (м, 4H), 5,07 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,70 (с, 3H).

Этап 2: В раствор соединения 4-(2-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1-(метиламино)-2-оксоэтил)бензоата (1 экв.) в MeOH и H_2O добавляли NaOH (3 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Смесь подкисляли до pH=5 с помощью 1 N HCl. Полученную в результате смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ (условия МК) с получением 4-(2-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1-(метиламино)-2-оксоэтил)бензойной кислоты (18%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,13 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,90 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,65-7,50 (м, 6H), 4,30 (с, 1H), 2,28 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 351,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 69

4-(2-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1-(метиламино)-2-оксоэтил)-N-метилбензамид



Этап 1: В раствор соединения метил 4-(1-((4-метоксибензил)-(метил)амино)-2-оксо-2-((4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)этил)бензоата (1 экв.) в MeOH и H_2O добавляли NaOH (2 экв.). Смесь перемешивали при 35°C в течение 36 часов. Реакционную смесь разводили H_2O . Полученный в результате раствор очищали методом препаративной ВЭЖХ (условия МК) с получением соединения 4-(1-((4-метоксибензил)-(метил)амино)-2-оксо-2-((4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-

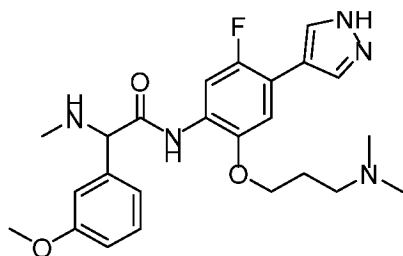
ил)фенил)амино)этил)бензойной кислоты (70%, 98% чистоты) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,92 (с, 1H), 10,19 (с, 1H), 7,97 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,69 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,65-7,60 (м, 2H), 7,59-7,52 (м, 2H), 7,28 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,90 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,38 (дд, $J=10,0$, 2,4 Гц, 1H), 4,33 (с, 1H), 3,94-3,92 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,68-3,58 (м, 1H), 3,54-3,40 (м, 2H), 2,18-2,03 (м, 4H), 2,00-1,87 (м, 2H), 1,75-1,61 (м, 1H), 1,59-1,48 (м, 2H).

Этап 2: В раствор соединения 4-(1-((4-метоксибензил)(метил)амино)-2-оксо-2-((4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)этил)бензойной кислоты (1 экв.) в MeCN добавляли ТЗР (1,5 экв.), MeNH₂ (2,5 экв.) и ДИПЭА (4 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 36 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением H₂O при 15 °C. Полученную в результате смесь разводили EtOAc и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 4-(1-((4-метоксибензил)(метил)амино)-2-оксо-2-((4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)этил)-N-метилбензамида (98%, 87% чистоты) в виде белого твердого вещества.

Этап 3: В раствор соединения 4-(1-((4-метоксибензил)(метил)амино)-2-оксо-2-((4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)этил)-N-метилбензамида (1 экв.) в ТГФ и MeOH добавляли сухой Pd/C (0,1 экв.) и HCl (2 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч в атмосфере H₂ (1 атм.). Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (условия МК) с получением 4-(2-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1-(метиламино)-2-оксоэтил)-N-метилбензамида (98% чистоты) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,13 (с, 1H), 8,44-8,36 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,80 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,63-7,58 (м, 2H), 7,57-7,51 (м, 4H), 4,30 (с, 1H), 2,76 (д, $J=4,4$ Гц, 3H), 2,29 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 364,3 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 70

N-(2-(3-(диметиламино)пропокси)-5-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамид

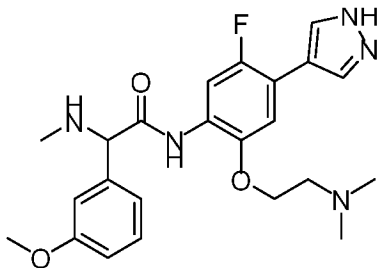


Реакцию проводили, следуя общей процедуре А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(2-(3-(диметиламино)пропокси)-5-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (13%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,04 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 8,00 (с, 2H), 7,30-7,23 (м, 2H), 7,03-7,02 (м, 2H), 6,88 (дд, $J=8,4$,

0,8Гц, 1H), 4,20 (с, 1H), 4,16 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,62-2,58 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,30 (с, 6H), 2,07-2,00 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 456,4 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 71

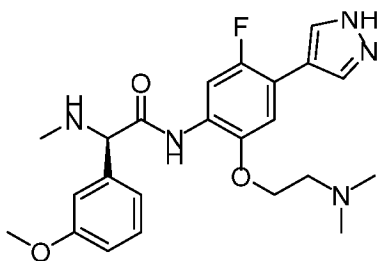
N-(2-(2-(диметиламино)этоксид)-5-фтор-4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(2-(2-(диметиламино)этоксид)-5-фтор-4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (37%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,52 (с, 2H), 8,04-8,0 (м, 3H), 7,42 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,24-7,19 (м, 2H), 7,05 (дд, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 5,43 (с, 1H), 4,44-4,41 (м, 1H), 4,27-4,25 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,41-3,36 (м, 2H), 2,81 (с, 6H), 2,65 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 442,4 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 72

(*R*)-*N*-(2-(2-(диметиламино)этоксид)-5-фтор-4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамид

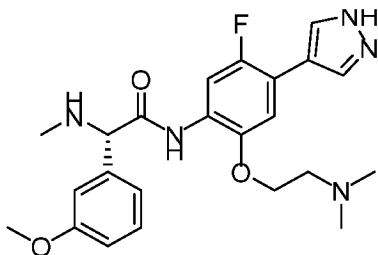


Реакцию проводили, следуя общей процедуре А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением (*R*)-*N*-(2-(2-(диметиламино)этоксид)-5-фтор-4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (37%). Энантиомеры разделяли методом СФХ (колонка DAICEL CHIRALPAK AD). Подвижная фаза: 55% EtOH с 0,1% NH₄OH в CO₂, скорость потока 70 г/мин с получением (*R*)-*N*-(2-(2-(диметиламино)этоксид)-5-фтор-4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамида с 99% энантиомерной чистоты. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,05 (с, 1H), 10,59 (с, 1H), 9,98-9,96 (м, 1H), 9,72-9,69 (м, 1H), 8,08 (м, 2H), 7,94 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,43-7,34 (м, 3H), 7,04-7,01 (м, 1H), 6,05 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,47-4,34 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,58-3,49 (м, 2H), 2,83 (дд, $J=7,2, 5,2$ Гц, 6H), 2,48 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 442,3 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 73

(*S*)-*N*-(2-(2-(диметиламино)этоксид)-5-фтор-4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-

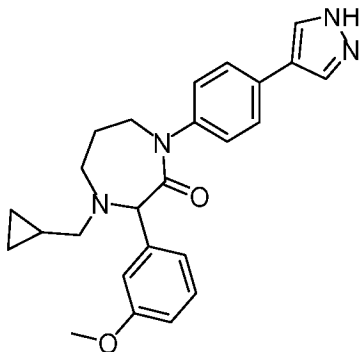
метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамид



Реакцию проводили, следуя общей процедуре А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(2-(2-(диметиламино)этоксид)-5-фтор-4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамида в виде белого твердого вещества (37%). Энантимеры разделяли методом СФХ (колонка DAICEL CHIRALPAK AD). Подвижная фаза: 55% EtOH с 0,1% NH₄OH в CO₂, скорость потока 70 г/мин с получением (*S*)-*N*-(2-(2-(диметиламино)этоксид)-5-фтор-4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метоксифенил)-2-(метиламино)ацетамида с 99% энантиомерной чистоты. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,05 (с, 1H), 10,59 (с, 1H), 9,97-9,94 (м, 1H), 9,71-9,68 (м, 1H), 8,08 (м, 2H), 7,94 (д, *J*=12,4 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,43-7,36 (м, 3H), 7,04-7,02 (м, 1H), 6,05 (т, *J*=6,4 Гц, 1H), 4,48-4,34 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,58-3,47 (м, 2H), 2,83 (дд, *J*=7,2, 5,2 Гц, 6H), 2,48 (с, 3H). МС (ЭР+) *m/e* 442,3 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 74

1-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-(циклопропилметил)-3-(3-метоксифенил)-1,4-дiazепан-2-он



Этап 1: В смесь соединения бензил 2-(3-метоксифенил)-3-оксо-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (1 экв.) и соединения 4-(4-йодофенил)-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразола (1 экв.) в диоксане добавляли Cs₂CO₃ (4 экв.) и Xantphos-Pd-G3 (0,05 экв.) при 20°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл × 4). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили с безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (SiO₂, петролейный эфир/EtOAc= 2/1, 1/1) с получением соединения бензил 2-(3-метоксифенил)-3-оксо-4-(4-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (25%) в виде желтого масла.

Этап 2: В раствор соединения бензил 2-(3-метоксифенил)-3-оксо-4-(4-(1-

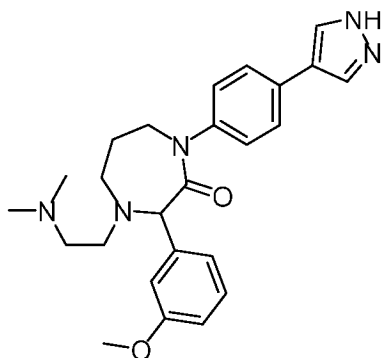
(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (1 экв.) в MeOH добавляли сухой Pd/C (0,1 экв.) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в условиях вакуума и несколько раз продували H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 20°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (условия МК) с получением соединения 3-(3-метоксифенил)-1-(4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,4-дiazепан-2-она (67%) в виде белого твердого вещества.

Этап 3: В смесь соединения 3-(3-метоксифенил)-1-(4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,4-дiazепан-2-она (1 экв.) и альдегида (2 экв.) в MeOH одной частью добавляли ТЭА (3) при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли NaBH(OAc)₃ (4 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 4 ч. Смесь вливали в воду и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (SiO₂, петролейный эфир/EtOAc= 2/1, 1/1) с получением соединения 4-(циклопропилметил)-3-(3-метоксифенил)-1-(4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,4-дiazепан-2-она (32%) в виде бесцветного масла.

Этап 4: В смесь соединения 4-(циклопропилметил)-3-(3-метоксифенил)-1-(4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,4-дiazепан-2-она (1 экв.) в ДХМ добавляли ТФК при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и нагревали реакционную смесь до 25 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении при 45 °С, а остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением 1-(4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-4-(циклопропилметил)-3-(3-метоксифенил)-1,4-дiazепан-2-она (7%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,99 (с, 2H), 7,69-7,65 (м, 2H), 7,45 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,34-7,30 (м, 2H), 7,26-7,24 (м, 2H), 7,09 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,40 (м, 1H), 3,99-3,83 (м, 6H), 3,38-3,32 (м, 1H), 3,31-3,20 (м, 1H), 2,38 (м, 2H), 1,15-1,10 (м, 1H), 0,78-0,73 (м, 2H), 0,38-0,34 (м, 2H). MS (ЭР+) m/e 417,3 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 75

1-(4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-4-(2-(диметиламино)этил)-3-(3-метоксифенил)-1,4-дiazепан-2-он



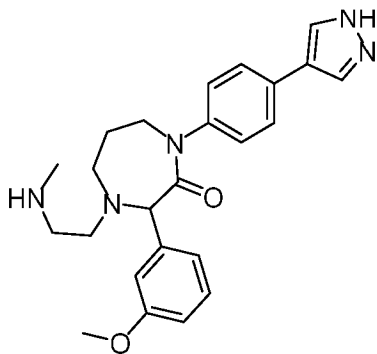
Этап 1: В смесь соединения 3-(3-метоксифенил)-1-(4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-

ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,4-дiazепан-2-она (1 экв.) и альдегида (2 экв.) в MeOH одной частью добавляли ТЭА (3) при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли NaBH(OAc)₃ (4 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 4 ч. Смесь вливали в воду и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (SiO₂, петролейный эфир/EtOAc= 2/1, 1/1) с получением соединения 4-(2-(диметиламино)этил)-3-(3-метоксифенил)-1-(4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,4-дiazепан-2-она (13%) в виде бесцветного масла.

Этап 2: В смесь соединения 4-(2-(диметиламино)этил)-3-(3-метоксифенил)-1-(4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,4-дiazепан-2-она (1 экв.) в ДХМ добавляли ТФК при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и нагревали реакционную смесь до 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении при 45 °C, а остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением 1-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-(2-(диметиламино)этил)-3-(3-метоксифенил)-1,4-дiazепан-2-она (40%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,00 (с, 2H), 7,68 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,42 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,19-7,15 (м, 2H), 6,98 (дд, J=8,0, 2,4 Гц, 1H), 5,06 (с, 1H), 3,93-3,86 (м, 4H), 3,77-3,73 (м, 1H), 3,48-3,35 (м, 4H), 3,22-3,14 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,87 (с, 3H), 2,19-2,17 (м, 1H), 1,77 (м, 1H). MS (ЭР+) m/e 434,3 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 76

1-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-3-(3-метоксифенил)-4-(2-(метиламино)этил)-1,4-дiazепан-2-он



Этап 1: В смесь соединения 3-(3-метоксифенил)-1-(4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,4-дiazепан-2-она (1 экв.) и альдегида (2 экв.) в MeOH одной частью добавляли ТЭА (3) при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли NaBH(OAc)₃ (4 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 4 ч. Смесь вливали в воду и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (SiO₂, петролейный эфир/EtOAc= 2/1, 1/1) с получением соединения трет-бутил (2-(2-(3-метоксифенил)-3-оксо-4-(4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,4-

дiazепан-1-ил)этил)(метил)карбамата (77%) в виде грязно-белого масла.

Этап 2: В смесь соединения трет-бутил (2-(2-(3-метоксифенил)-3-оксо-4-(4-(1-ил)этил)(метил)карбамата (1 экв.) в ДХМ добавляли ТФК при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и нагревали реакцию смесь до 25 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении при 45 °С, а остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением 1-(4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-3-(3-метоксифенил)-4-(2-(метиламино)этил)-1,4-дiazепан-2-она (66%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,00 (с, 2Н), 7,67 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,40 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 7,28 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,16-7,13 (м, 2Н), 7,67 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1Н), 5,03 (с, 1Н), 3,90-3,87 (м, 1Н), 3,84 (с, 3Н), 3,73-3,66 (м, 1Н), 3,39-3,34 (м, 1Н), 3,23-3,08 (м, 5Н), 2,73 (с, 3Н), 2,17-2,14 (м, 1Н), 1,71-1,68 (м, 1Н). МС (ЭР+) m/e 420,3 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 77

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

ПРИМЕР 78

Определение ингибирующей ROCK активности соединений в клетках A7R5: клетки A7R5 линии клеток гладкой мускулатуры аорты крыс поддерживали в среде DMEM с 10% фетальной бычьей сыворотки. Клетки высевали при плотности 5000 клеток/лунка в 96-луночные планшеты на 24 часа и после этого обрабатывали 90 мин исследуемыми соединениями. Затем клетки фиксировали и обрабатывали в соответствии с руководством набора для внутриклеточного колориметрического определения методом ИФА (Thermo Scientific).

ПРИМЕР 79

Анализ клеток NIH3T3 с помощью управляемого промотором Acta2 репортерного гена люциферазы: Создавали линию клеток NIH3T3, стабильно экспрессирующую репортерный ген люциферазы, управляемый промотором человеческого гена ACTA2 (-1000-1 п. о.) (NIH3T3-Acta2-люцифераза). Клетки высевали до конfluence и обрабатывали исследуемыми соединениями плюс TGFβ1 в течение 24 ч. Затем клетки лизировали и измеряли активность люциферазы, используя набор для люциферазы LightSwitch от Active Motif.

ПРИМЕР 80

Размораживание и пролиферация человеческих клеток-предшественниц олигодендроцитов/нейронов (КПО). Криоконсервированные человеческие клетки-предшественницы олигодендроцитов/нейронов (Millipore, кат. № CS204496) восстанавливали и культивировали в покрытых матригелем (BD, кат. № 356324) флаконах T-25 в среде для размножения, содержащей базовую среду для КПО/нейронов, добавку к

среде N21, рекомбинантные человеческие bFGF, PDGF-AA и NT-3. Когда клетки достигали 80% конfluence, наносили 3 мл аккумуля (Millipore SCR005) для пассирования клеток при соотношении 1:4. Субкультивируемые клетки поддерживали в среде для размножения для пролиферации.

ПРИМЕР 81

Спонтанная дифференцировка человеческих клеток-предшественниц олигодендроцитов/нейронов в 24-луночных и 96-луночных планшетах. Планшет покрывали 10 мкг/мл поли-L-орнитина (Sigma, кат. № P4957) на ночь при комнатной температуре. Раствор поли-L-орнитина удаляли и промывали планшет 1X ФСБ, добавляли 10 мкг/мл ламинина (Millipore, кат. № CC095) и инкубировали при 37°C по меньшей мере в течение 2 часов. Клетки высевали на покрытые планшеты в среду для размножения и оставляли на ночь для присоединения. На следующий день среду для размножения удаляли и замещали свежеприготовленной средой для спонтанной дифференцировки, содержащей только базовую среду для КПО/нейронов и добавку к среде N21. В случае 14-суточной культуры среду для дифференцировки меняли каждые 3-4 суток. Клетки визуализировали и анализировали длину нейритов с помощью системы для анализа живых клеток IncuCyte S3 каждые 4 часа. Через 14 суток дифференцировки клетки фиксировали 4% параформальдегидом и окрашивали ДАФИ и антителом к нейрон-специфическому β -III тубулину (R&D systems, NL1195R).

ПРИМЕР 82

Анализ с хондроитинсульфат протеогликаном (ХСПГ) человеческих клеток-предшественниц олигодендроцитов/нейронов в 96-луночном планшете. После инкубации в течение ночи с 10 мкг/мл поли-L-орнитина 96-луночные планшеты покрывали хорошо смешанным раствором 10 мкг/мл ламинина в комбинации с 0,3 мкг/мл ХСПГ (Millipore CC117) в течение по меньшей мере 2 часов при комнатной температуре. Клетки высевали на покрытые планшеты при плотности 6000 клеток на лунку в среду для размножения. На следующие сутки среду для размножения заменяли свежей средой для спонтанной дифференцировки, содержащей исследуемые соединения. Клетки визуализировали и анализировали длину нейритов с помощью системы для анализа живых клеток IncuCyte S3 каждые 4 часа.

ПРИМЕР 83

Анализ индуцированной А β 1-42 гибели клеток для человеческих клеток-предшественниц олигодендроцитов/нейронов в 96-луночном планшете. Клетки высевали на покрытые поли-L-орнитином и ламинином планшеты при плотности 8000 клеток на лунку и поддерживали в среде для размножения до 3-х суток, затем среду заменяли свежей средой для спонтанной дифференцировки, содержащей исследуемые соединения и реагент аннексин V красный IncuCyte (разведение 1:200) (Essen BioScience, кат. № 4641). После 30-минутного предварительного периода инкубации при 37°C непосредственно в предварительно обработанный раствор добавляли 10,5 мкМ А β 1-42 (Bachem Product, № H-8146). Длину нейритов и общую положительную в отношении

аннексина V площадь анализировали с помощью системы для анализа живых клеток IncuCyte S3 каждые 2 часа.

ПРИМЕР 84

Индукцированный блеомицином фиброз легких у мышей (терапевтическое введение): Самцов мышей линии C57B/L6 держали для акклиматизации в течение не менее 7 суток. После периода акклиматизации животных случайным образом распределяли по группам обработки. На 0 сутки мышей анестезировали 5% изофлураном путем ингаляции в течение 10-15 мин, а затем подвешивали за передние зубы на проволоке, присоединенной к зафиксированной операционной пластине для животных. Вводили 50 мкл физиологического раствора или блеомицина путем интратрахеального вливания. Мышам в группах обработки интратрахеально вливали 2,0 Е/кг (мг/кг) блеомицина гидрохлорида (БЛМ) в стерильном физиологическом растворе. На 7 сутки после введения блеомицина половину животных в группе обработки базовым раствором умерщвляли, чтобы установить базовый уровень фиброза на момент начала обработки. Мыши в нормальной контрольной группе получали физиологический раствор п/о один раз в сутки, с 7 суток по 20 сутки. Мыши в группе обработки перорально получали соединение один раз в сутки, с 7 суток по 20 сутки. На 20 сутки через 2-3 часа после последней дозы всех мышей умерщвляли. Легкие аккуратно промывали через трахеальную канюлю 0,8 мл ФСБ, содержащим 1% БСА и 0,6 мМ ЭДТК. После промывания ткани легких извлекали из каждого животного. Ткани легких делили на 3 части: большую долю правой части фиксировали 10% нейтральным формалином для заливки парафином и гистопатологии. Оставшиеся доли правых частей мгновенно замораживали и готовили белковые лизаты для анализа связывания с мишенью.

ПРИМЕР 85

Индукцированный блеомицином фиброз легких у мышей (профилактическое введение): Самцам мышей линии C57B/L6 ставили метку на ухо и взвешивали их перед началом исследования. Животных из группы обработки обрабатывали соединением на сутки -1 перед введением блеомицина и на все последующие сутки после введения блеомицина. На 0 сутки животные из групп заболевания получали дозу 1,5 Е/кг блеомицина орофарингеальным путем. Контрольная группа без блеомицина получала стерильный физиологический раствор. За животными ежедневно тщательно следили до конца исследования. На 21 сутки после введения блеомицина всех животных умерщвляли и получали кровь, легкие и жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Образцы крови использовали для получения плазмы; в жидкости БАЛ подсчитывали общее количество лейкоцитов; а легкие фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине для гистопатологического анализа.

ПРИМЕР 86

Модель индуцированной гистамином проницаемости сосудов у мышей: 7-8-недельных самок мышей линии Balb/c акклиматизировали в течение по меньшей мере 3 суток и случайным образом распределяли по группам. Животным делали в/в инъекцию 1% голубого Эванса в дозе 100 мкл/мышь. Через 10 минут животным из групп заболевания

делали интрадермальную инъекцию в спину 1 мкг гистамина в 20 мкл ФСБ и умерщвляли через 20 минут после введения. В спину животных из контрольной группы интрадермально инъецировали 20 мкл ФСБ. Дозирование базового раствора и исследуемых соединений проводили через желудочный зонд соответственно. Положительный контроль сальбутамол вводили за 15 минут до голубого Эванса. Через 20 минут после стимуляции гистамином животных умерщвляли. Затем кожу выворачивали, измеряли диаметр поражений. Рассчитывали площадь поражений и выражали в квадратных миллиметрах. После измерения диаметра из тканей кожи экстрагировали краситель голубой Эванса и измеряли оптическую плотность. Данные рассчитывали относительно пиковых данных на стандартной кривой голубого Эванса.

ПРИМЕР 87

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

Таблица 1.

Соединение	IC50 pMlc (нМ)
Пример 2	86
Пример 8	517

В таблице 2, ниже, приведены данные по *in vitro* и клеточному ингибированию ROCK для соединений по изобретению. Активность соединений определяли с помощью набора киназ Z'-lyte (ThermoFisher Scientific). Процентный уровень ингибирования рассчитывали путем нормализации значения киназной активности, полученного при обработке 1 мкМ соединения, относительно значения ДМСО-контроля. IC50 рассчитывали, используя программное обеспечение GraphPad Prism и данные по киназной активности, которые были получены при обработке соединениями с 9-точечным серийным разведением. Ингибирование ROCK в клетках A7R5 и клетках NIH3T3 (Acta2-Luc) осуществляли, как описано выше.

Таблица 2

Экс. №	% инг. ROCK2 (0,5 мкМ)	IC50 ROCK 2 (нМ)	% инг. ROCK1 (0,5 мкМ)	IC50 ROCK1 (нМ)	IC50 pMLC (нМ), A7R5	NIH3T3, Acta2-luc, IC50 (нМ)
8		3		12	517	
4		3			108	110
2		4		17	120	352
3		12			222	157

9		15,4			355	
10		21			255	1277
11		4			69	106
12		30			458	735
13		6,3			425	1568
14		6,8			353	496
15		24			655	1049
16		3,5			292	376
17	98% @ 0,5 мкМ	6,3	99% @ 0,5 мкМ		60	108
18	89% @ 0,5 мкМ	10	92% @ 0,5 мкМ		504	464
19	90% @ 0,5 мкМ	4,8	96% @ 0,5 мкМ		355	190
20	94% @ 0,5 мкМ	1,7	98% @ 0,5 мкМ		263	157
21		3,1			47	66
22		8,9			169	155
23	91% @ 0,5 мкМ	21			435	252
24	97% @ 0,5 мкМ	22		88	334	1711
25		94			692	663
26		5,3			152	251
57		10			74	175
59		239		759	4173; 5553	> 5000
58		12		57	484	74
60		98		258	695	1413
61		2,9		7,7	35	48
27		65			1676	699
28		82			947	335
62		1,8		3	58	108
63		22		81	548	633
29		14			647	146

30		18			247	> 5000
31		55			667	1229
32		31			> 5000	> 5000
33		29		85	913	1476
64		24			379	227
65		1,2			65	51
66		18		56	332	396
34		310			> 5000	> 5000
67		1,9			269	296
68		451			> 5000	> 5000
69		400			> 5000	> 5000
35		486			> 5000	> 5000
70		7,7			134	
71		3			57	301
36		16			1 577	1546
37		37			977	2314
38		8,7			338	1622
39		16			1 668	> 5000
40		45			632	826
41		12			1 248	> 5000
42		6,5			359	
43		47			1 491	
44		42			2 021	2229
45		53			1 358	1463
46		107			1 877	1200
47		30			321	465
48		67			314	1013
49		> 1000				
74		> 1000				
50		2,4			97	92
51		8,1			54	101
52		17			106	675
54		68			1 516	2666
53		31			759	1260

55		17			506	601
56		5,3			115	78
75		> 1000				
72		46			382	984
73		1,6			15	122
76		950				

Соединения по данному изобретению содержат алкильный заместитель (необязательно замещенный) в 2-аминогруппе (т. е. R¹ представляет собой алкил и т. д.), что связано с повышенной клеточной активностью ROCK по сравнению с соединениями, содержащими в этом положении первичную аминогруппу и, в частности, для низших алкильных аминов в 2-положении (т. е. R¹ представляет собой низший алкил).

ПРИМЕР 88

Ингибиторы ROCK проникают через гематоэнцефалический барьер.

Концентрации выбранных ингибиторов ROCK в головном мозге и плазме оценивали у мышей методом ВЭЖХ/МС/МС через 15 мин и 2 ч после в/в введения 2,5 мг/кг лекарственного препарата. Результаты приведены в таблице 3 ниже.

Таблица 3.

Соединение	Уровень дозы	Путь	Место	Средняя конц. через 0,25 ч (нг/мл) или (нг/г)	Средняя конц. через 2 ч (нг/мл) или (нг/г)	Среднее соотношение головной мозг/плазма через 0,25 ч	Среднее соотношение головной мозг/плазма через 2 ч
ПРИМЕР 2	2,5	в/в	Плазма	268	25,7	2,01	2,99
			Головной мозг	541	76,6		

Ингибиторы ROCK по изобретению эффективно ингибировали активность ROCK-киназы *in vitro* и в клетках.

Как проиллюстрировано на Фиг. 1а, соединения по изобретению в концентрации менее 20 наномолей эффективно ингибировали активность обеих изоформ ROCK *in vitro* согласно измерениям с помощью набора Z⁷-Lyte (ThermoFisher Scientific). Процентный уровень ингибирования рассчитывали путем нормализации значения киназной активности, полученного при обработке соединением, относительно значения ДМСО-контроля, а затем подставляли в уравнение $[\text{ДМСО} - (\text{соединение}/\text{ДМСО})] \times 100\%$. IC₅₀ рассчитывали, используя подобранную функцию нелинейной регрессионной кривой программного обеспечения GraphPad Prism и данные по киназной активности, полученные при обработке 9-точечным 2-кратным серийным разведением соединений.

Внутриклеточный ИФА-анализ A7R5 проводили для определения ингибирования ROCK исследуемых соединений. Клетки A7R5 обрабатывали 9-точечным 2-кратным серийным разведением соединений и определяли уровни ppMlc (T18/S19), чтобы рассчитать клеточные значения IC_{50} соединений. Соединения по изобретению демонстрировали активность с IC_{50} до 200 нМ. Смотрите Фиг.1b. Клетки A7R5 обрабатывали 9-точечным 2-кратным серийным разведением соединений и определяли уровни ppMlc (T18/S19), чтобы рассчитать клеточные значения IC_{50} соединений, используя подобранную функцию нелинейной регрессионной кривой программного обеспечения GraphPad Prism.

Ингибиторы ROCK можно эффективно упорядочить с помощью клеточного анализа управляемого промотором АСТА2 репортерного гена люциферазы. Клетки NIH3T3, стабильно экспрессирующие управляемый промотором АСТА2 ген люциферазы, использовали, чтобы измерить функциональное значение IC_{50} соединений в отношении ROCK в клетках. Клетки высевали в 96-луночные планшеты до конфлюэнтности и обрабатывали 9-точечным серийным разведением соединений в комбинации в TGF β 1 в течение 24 ч. Измеряли активность люциферазы и рассчитывали IC_{50} соединений, используя подобранную функцию нелинейной регрессионной кривой программного обеспечения GraphPad Prism. Соединения по изобретению давали IC_{50} в клетках до 200 нМ, смотрите Фиг. 1c.

Активность соединений в отношении ROCK исследовали в дополнительных типах клеток. Мышечные эндотелиальные клетки Svec 4-10 обрабатывали соединением из примера 2 в течение 120 мин и визуализировали уровни ppMlc (T18/S19) и pMypt(T853) методом вестерн-блоттинга. Соединения из примера 2 при 110 нМ эффективно блокировали фосфорилирование мишеней ROCK MLC и MYPT1, смотрите Фиг. 1d.

ПРИМЕР 89

Ингибиторы ROCK стимулируют рост нейритов и нейрональную дифференцировку. Для нейронального развития необходима высококоординированная регуляция цитоскелета. Активация пути RhoA/ROCK приводит к изменениям цитоскелета, таким как увеличение обратного потока актина и снижение деполимеризации актина, и в конечном итоге приводит к коллапсу ростовых конусов, что в свою очередь подавляет рост и размножение нейритов. В данном документе мы показали, что ингибиторы ROCK облегчают разрастание нейронов и рост нейритов дозозависимым образом. На Фиг. 2 а, b продемонстрировано, что соединения из примера 2 и примера 17 существенно увеличивают длину нейритов при разных концентрациях в культуре человеческих клеток-предшественниц олигодендроцитов/нейронов. Соединения из примера 2 и примера 17 также облегчают дифференцировку и созревание нейронов, смотрите Фиг. 2 с, d.

Ингибиторы ROCK блокируют ингибирующее действие хондроитинсульфат протеогликана (ХСПГ) на рост нейритов. Нейроны ЦНС взрослых млекопитающих не способны к спонтанной регенерации после травматического повреждения или нейродегенерации. Это отсутствие регенерации было связано как с врожденной

способностью к регенерации взрослых нейронов, так и с ингибирующим тканевым окружением. Основными препятствиями в благоприятном окружении являются хондроитинсульфат протеогликаны (ХСПГ), секретируемые реакционноспособными астроцитами, и миелин-ассоциированные ингибиторы, вырабатываемые олигодендроцитами. Эти ингибирующие рост молекулы глиальных клеток характеризуются повышенной экспрессией после нейронального повреждения, скапливаются ниже сигнального пути RhoA/ROCK и блокируют нейрорегенерацию. Для стимуляции регенерации необходима инактивация ингибирующих рост факторов из тканевого окружения. В данном документе мы показали, что путем блокирования пути Rho/ROCK, через который происходит сигнализация глиального ингибирующего рост фактора, можно обратить ингибирующий эффект ХСПГ на удлинение нейритов. На Фиг. 2е проиллюстрированы репрезентативные изображения на 3 сутки. Как проиллюстрировано на Фиг. 2f и 2g, как 1 мкМ, так и 3 мкМ соединений из примера 2 и примера 17 существенно противодействуют опосредованному 0,3 мг/мл ХСПГ ограничению роста нейритов в человеческих клетках-предшественницах олигодендроцитов/нейронов. Статистический анализ для момента времени 72 ч проводили, используя дисперсионный анализ ANOVA.

ПРИМЕР 90

Ингибиторы ROCK защищают нейрональные клетки от индуцированной A β 1-42 клеточной гибели.

Кроме стимуляции нейрорегенерации ингибиторы ROCK, согласно имеющимся данным, оказывают нейрозащитный эффект и продлевают выживаемость нейронов. В данном документе мы исследовали нейрозащитный эффект ингибиторов ROCK против A β 1-42. Человеческие клетки-предшественницы олигодендроцитов/нейронов предварительно инкубировали с ингибиторами ROCK в течение 30 минут перед воздействием 10,5 мкМ A β 1-42. В культуральную среду добавляли реагент аннексин V красный от IncuCyte, чтобы определить клеточный апоптоз. Изображения получали с помощью IncuCyte S3, а общую положительную в отношении аннексина V площадь анализировали, используя программное обеспечение IncuCyte S3. Репрезентативные изображения проиллюстрированы на Фиг. 3а. Длину нейритов количественно определяли, используя модуль программного обеспечения IncuCyte NeuroTrack, смотрите Фиг. 3b и 3c. На Фиг. 3e и 3f проиллюстрирован статистический анализ площади аннексина V и длины нейритов для момента времени 24 часа, который показывает, что 3 мкМ соединений из примера 2 и примера 17 существенно защищали от индуцированной A β 1-42 гибели клеток, а 3 мкМ соединения из примера 17 стимулировали рост нейритов в присутствии A β 1-42.

ПРИМЕР 91

Ингибиторы ROCK по изобретению снижали экспрессию профиброзных генов

Экспрессия α -гладкомышечного актина (α SMA или Acta2) фибробластами является ключевым маркером, указывающим на трансдифференцировку фибробластов в более профиброзные миофибробласты, для которых характерна повышенная экспрессия профиброзных факторов. Такие профиброзные факторы, включая сигнализацию TGF β ,

приводят к экспрессии α SMA и участвуют в дифференцировке, пролиферации и продлении выживаемости миофибробластов. Как проиллюстрировано на Фиг. 4а, индуцированная TGF β 1 экспрессия α SMA была существенно снижена ингибитором ROCK. Клетки NIH3T3 в течение 24 часов обрабатывали TGF β 1 в комбинации ингибиторов ROCK, а экспрессию мРНК количественно определяли с помощью кПЦР Taqman.

Кроме экспрессии α SMA, миофибробласты, выделенные из легких пациентов с ИФЛ, демонстрировали признаки старения. Они устойчивы к апоптозу и имеют очень активный метаболизм, постоянно вырабатывая большие количества белков ВКМ для обеспечения развития фиброза. CCN1 (или CYR61) и CTGF принадлежат к этим классам белков. Обработка фибробластов легких человека ингибитором ROCK при индукции TGF β сильно ингибировала экспрессию CTGF и CCN1, смотрите Фиг. 4b и c. Количество секретируемых белков CCN1, продемонстрированное ИФА-анализом клеточной культуральной среды, как проиллюстрировано на Фиг. 4d, также было снижено ингибированием ROCK. Клетки фибробластов CCD18Lu обрабатывали ингибитором ROCK в комбинации с TGF β в течение 40 ч. Содержание CCN1 измеряли, используя набор для ИФА человеческих CCN1 от R&D Systems. Эти результаты позволяют предположить, что ингибиторы ROCK могут ослаблять отвечающие за выживаемость и старение сигналы миофибробластов в фиброзных условиях.

ПРИМЕР 92

Ингибитор ROCK эффективен в снижении некоторого количества фиброзных показателей в модели индуцированного блеомицином фиброза легких у мышей

Учитывая сильную противофиброзную активность ингибиторов ROCK по этому изобретению, способность таких ингибиторов снижать степень фиброза в условиях *in vivo* оценивали в нескольких мышинных моделях фиброзных заболеваний, включая индуцированный блеомицином фиброз легких. После интратрахеального вливания блеомицина мышам перорально вводили ингибитор ROCK в дозе 3 мг/кг, 10 мг/кг или 30 мг/кг. Контрольные животные получали только базовый раствор по такой же схеме введения раз в сутки. Через 20 суток обработки животных умерщвляли и удаляли легкие, взвешивали и фиксировали для гистопатологической оценки. На Фиг. 5а приведены репрезентативные изображения окрашенных трихромом по Массону срезов легких с увеличением 10X из каждой группы обработки. Тогда как в группах обработки все еще наблюдались образование фиброзной массы (конец стрелки), утолщение альвеолярных перегородок и узлоподобные образования (стрелка), все они были менее тяжелыми по сравнению с индуцированными блеомицином контрольными животными. (Б=бронхиола). В целом в этой модели ингибитор ROCK улучшал архитектуру легких и отложение коллагена дозозависимым образом. При этом мыши, получавшие дозы ≥ 10 мг/кг, демонстрировали явное и статистически значимое улучшение.

Улучшение общей степени фиброза легких, процентную положительную в отношении α -гладкомышечного актина (α SMA) площадь и общее число лейкоцитов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа количественно определяли, применяя шкалу

оценок Ашкрофта к гистопатологическим изображениям, количественное определение ИГС и проточную цитометрию соответственно. Введение ≥ 10 мг/кг ингибитора ROCK приводило к существенному снижению фиброза и меньшей инфильтрации воспалительных лейкоцитов по сравнению с обработанными базовым раствором контрольными животными, на что указывают меньшие средние по группе показатели фиброза, положительная в отношении α SMA площадь и общее число лейкоцитов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Смотрите Фиг. 5b.

ПРИМЕР 93

Ингибирование ROCK эффективно в снижении оценки фиброза при терапевтическом введении в модели индуцированного блеомицином фиброза легких у мышей

Активность ингибиторов ROCK в снижении степени фиброза легких при терапевтическом дозировании оценивали в индуцированной блеомицином модели после интратрахеального вливания блеомицина для индукции повреждения тканей легких и последующего фиброза легких. Через 7 суток после вливания блеомицина, что обеспечило развитие фиброза до начала обработки, мышей обрабатывали соединением или контрольным базовым раствором. Всех мышей умерщвляли на 20 суток и получали легкие. Большую долю правого легкого фиксировали 10% нейтральным формалином, делали срезы и окрашивали трихромом по Массону. Явные противофиброзные эффекты наблюдали в группах обработки 10 мг/кг и 30 мг/кг ингибитора ROCK, о чем свидетельствует более низкое содержание коллагена и снижение оценки окрашивания трихромом по Массону. Смотрите Фиг. 6a.

Улучшение общей степени фиброза легких количественно определяли для каждого животного в контрольной группе и группах обработки. Смотрите Фиг. 6b. Приведены окрашенные трихромом по Массону срезы легких от отдельных мышей со средними значениями по группе и стандартными погрешностями среднего (СПС). Оценки нормальных контрольных мышей составляли 0. Количество коллагена в легких обработанных соединением из примера 2 мышей было существенно меньшим.

ПРИМЕР 94

Ингибирование ROCK стабилизирует функцию эндотелиального барьера в модели индуцированной гистамином сосудистой проницаемости у мышей

Кроме повреждения, которому подвергается эпителий органов, при фиброзных заболеваниях повреждения также возникают в эндотелиальных клетках, приводя к дестабилизации эндотелиального барьера и пропотеванию капилляров, что является признаками фиброзных тканей. Путь сигнализации ROCK характеризуется повышенной регуляцией в поврежденных эндотелиальных клетках и приводит к дополнительной дестабилизации барьера и пропотеванию сосудов. Вовлеченность ROCK в индукцию пропотевания сосудов позволила нам предположить, что введение ингибитора ROCK может стабилизировать эту функцию сосудистого барьера *in vivo*. Мы исследовали эффективность блокирующей активности ингибитора ROCK после введения одной дозы в

модели индуцированного гистамином пропотевания сосудов дермы у мышей. В этой модели интрадермальная инъекция гистамина быстро индуцировала пропотевание красителя голубого Эванса в месте введения гистамина. Введение ингибитора ROCK из примера 2 за 1 ч до инъекции гистамина блокировало проницаемость сосудов, индуцированную гистамином, дозозависимым образом, что позволяет предположить, что кроме противофиброзной активности ингибиторы ROCK по этому изобретению также можно использовать при заболеваниях, связанных с индуцированной проницаемостью сосудов. На Фиг. 7а приведены репрезентативные изображения пропотевания красителя голубого Эванса, индуцированного гистамином.

Степень эффективности соединения количественно определяли, подсчитывая общую площадь пятна на коже и количество красителя голубого Эванса, проникшего в кожу. Через 20 минут после стимуляции гистамином животных умерщвляли, измеряли диаметр поражений. Рассчитывали площадь поражений и выражали в квадратных миллиметрах. После измерения диаметра из тканей кожи экстрагировали краситель голубой Эванса и измеряли оптическую плотность. Данные рассчитывали относительно пиковых данных на стандартной кривой голубого Эванса. ** $p < 0,01$ по сравнению с группой базового раствора с применением однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с последующим апостериорным критерием Даннетта. Смотрите Фиг. 7б.

Список литературы:

Deyts, C., Galan-Rodriguez, B., Martin, E., Bouveyron, N., Roze, E., Charvin, D., Caboche, J., and Betuing, S. (2009). Dopamine D2 receptor stimulation potentiates PolyQ-Huntingtin-induced mouse striatal neuron dysfunctions via Rho/ROCK-II activation. *PLoS One* 4, e8287.

Govek, E.E., Newey, S.E., and Van Aelst, L. (2005). The role of the Rho GTPases in neuronal development. *Genes Dev* 19, 1-49.

Li, M., Huang, Y., Ma, A.A., Lin, E., and Diamond, M.I. (2009). Y-27632 improves rotarod performance and reduces huntingtin levels in R6/2 mice. *Neurobiol Dis* 36, 413-420.

Linseman, D.A., and Loucks, F.A. (2008). Diverse roles of Rho family GTPases in neuronal development, survival, and death. *Front Biosci* 13, 657-676.

Petratos, S., Li, Q.X., George, A.J., Hou, X., Kerr, M.L., Unabia, S.E., Hatzinisiriou, I., Maksel, D., Aguilar, M.I., and Small, D.H. (2008). The beta-amyloid protein of Alzheimer's disease increases neuronal CRMP-2 phosphorylation by a Rho-GTP mechanism. *Brain* 131, 90-108.

Selkoe, D.J. (2001). Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev* 81, 741-766.

Shao, J., and Diamond, M.I. (2007). Polyglutamine diseases: emerging concepts in pathogenesis and therapy. *Hum Mol Genet* 16 Spec No. 2, R115-123.

Shao, J., Welch, W.J., and Diamond, M.I. (2008a). ROCK and PRK-2 mediate the inhibitory effect of Y-27632 on polyglutamine aggregation. *FEBS Lett* 582, 1637-1642.

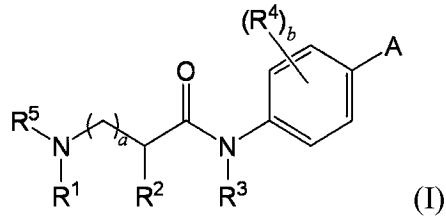
Shao, J., Welch, W.J., Diprospero, N.A., and Diamond, M.I. (2008b). Phosphorylation of

profilin by ROCK1 regulates polyglutamine aggregation. Mol Cell Biol 28, 5196-5208.

Tanzi, R.E., and Bertram, L. (2005). Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. Cell 120, 545-555.

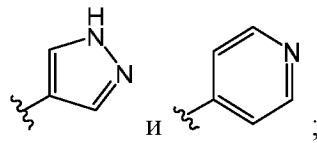
Настоящее описание охватывает следующие аспекты изобретения.

1. Соединение, имеющее формулу I:



где:

A выбран из группы, состоящей из



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

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

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

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

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

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

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

c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

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

в альтернативном варианте R^1 и R^2 вместе образуют моноциклическую группу или бициклическую группу, причем моноциклическая группа имеет от 4 до 7 кольцевых атомов, в том числе до 2 кольцевых гетероатомов, а бициклическая группа имеет от 8 до 10 кольцевых атомов, в том числе до 3 кольцевых гетероатомов, и причем моноциклическая группа и бициклическая группа не замещены или необязательно замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы,

низшего алкила, низшего алкокси, amino, нитро, циано, C₁-C₃ перфторалкила, C₁-C₃ перфторалкокси, карбоксила, арила и гетероарила;

R³ выбран из H, низшего алкила, замещенного низшего алкила и RR'¹N-(C₂₋₄ алкила)-;

R⁴ выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксид, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C₁-C₃ перфторалкила, C₁-C₃ перфторалкокси, карбоксила, RR'¹N-, RR'¹NCO-, RCONH-, RCONR¹-, RR'¹N-(C₂₋₄ алкила)- и RR'¹N-(C₂₋₄ алкила)-O-;

R⁵ выбран из H, низшего алкила и C₃-C₆ циклоалкила;

в альтернативном варианте R³ и R⁵ вместе образуют циклическую группу, имеющую от 5 до 7 кольцевых атомов, в том числе 2-3 кольцевых гетероатома, причем циклическая группа не замещена или необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, низшего алкила, низшего алкокси, amino, нитро, циано, C₁-C₃ перфторалкила, C₁-C₃ перфторалкокси, карбоксила, арила и гетероарила;

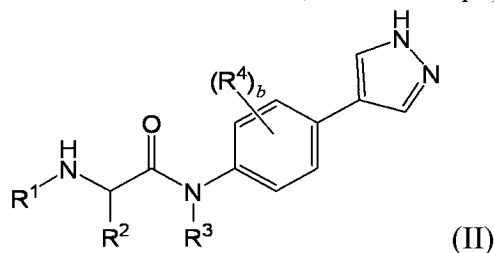
a равен 0 или 1;

b равен от 0 до 2;

и

каждый R и R¹ независимо выбран из H, низшего алкила и C₃-C₆ циклоалкила или, в альтернативном варианте, R и R¹ вместе образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо.

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



где:

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

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

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

каждый R¹² независимо выбран из H и низшего алкила;

каждый R¹³ независимо выбран из H и низшего алкила;

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

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

c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

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

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

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

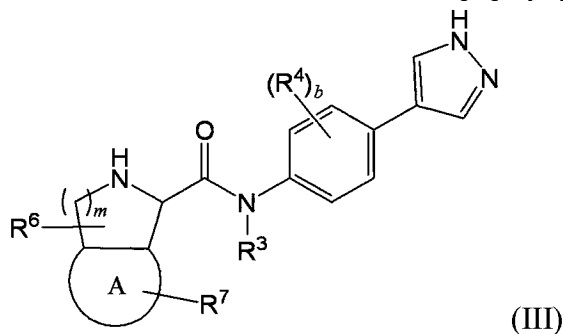
R^4 выбран из группы, состоящей из H , галогена, гидрокси, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ -, $RCONR'$ -, $RR'N$ -(C_{2-4} алкила)- и $RR'N$ -(C_{2-4} алкила)- O -;

b равен от 0 до 2;

и

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

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



где

Кольцо А представляет собой 5-6-членное ароматическое кольцо, которое необязательно содержит от 0 до 2 кольцевых гетероатомов;

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

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

b равен от 0 до 2;

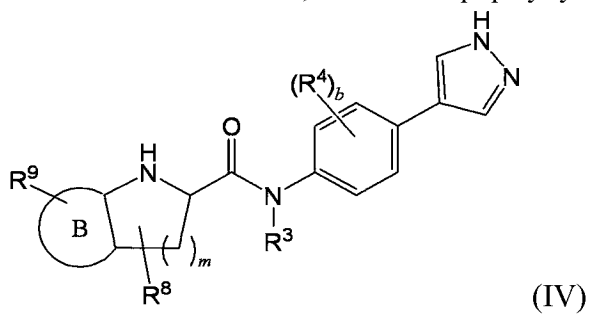
R^6 выбран из группы, состоящей из H, галогена, низшего алкила, замещенного низшего алкила, низшего алкокси, amino, гидроксила и карбоксила;

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

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

m равен 1 или 2.

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



где

Кольцо B представляет собой 5- или 6-членное ароматическое кольцо, которое необязательно содержит от 0 до 2 кольцевых гетероатомов;

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

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

b равен от 0 до 2;

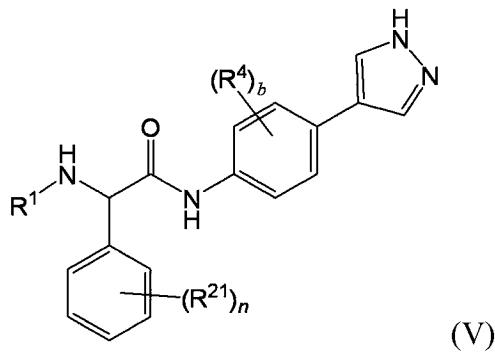
R^8 выбран из группы, состоящей из H, галогена, низшего алкила, замещенного низшего алкила, низшего алкокси, amino, гидроксид и карбоксила;

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

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

m равен от 1 до 3.

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



где:

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

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

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

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

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

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

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

c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

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

b равен от 0 до 2;

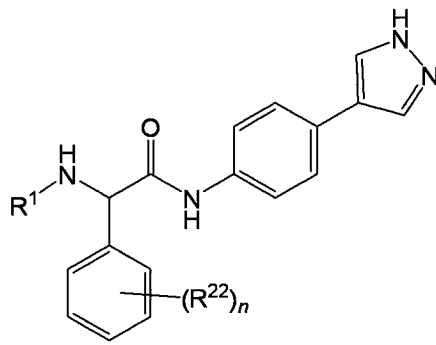
каждый R^{21} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ -, $RCONR'$ -, RO_2C -, арила-O- и гетероарила-O-;

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

и

n равен от 0 до 3.

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



(VI)

где:

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

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

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

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

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

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

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

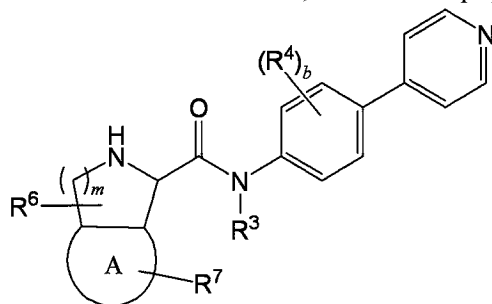
c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

каждый R^{22} независимо выбран из H, галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, нитро, циано, C_1 - C_3 перфторалкила, C_1 - C_3 перфторалкокси, карбоксила, $RR'N$ -, $RR'NCO$ -, $RCONH$ -, $RCONR'$ -, RO_2C -, арила-O- и гетероарила-O-;

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

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



(VII)

где:

Кольцо A представляет собой 5-6-членное ароматическое кольцо, которое необязательно содержит от 0 до 2 кольцевых гетероатомов;

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

;

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

b равен от 0 до 2;

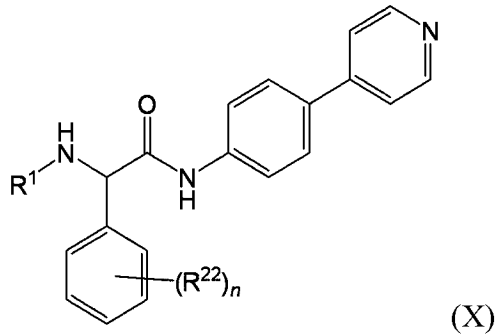
R^6 выбран из группы, состоящей из H, галогена, низшего алкила, замещенного низшего алкила, низшего алкокси, амина, гидроксигруппы и карбоксила;

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

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

m равен 1 или 2.

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



где:

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

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

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

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

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

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

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

c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

каждый R^{22} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, амина, C_1 - C_3 перфторалкила и C_1 - C_3 перфторалкокси; и

n равен от 0 до 3.

9. Способ лечения фиброзного нарушения у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-8.

10. Способ по п. 8, отличающийся тем, что фиброзное нарушение выбрано из группы, состоящей из фиброза легких, включая кистозный и идиопатический фиброз легких, вызванного радиоактивным облучением повреждения легких, фиброза печени, включая цирроз, миокардиального фиброза, включая артериальный фиброз, эндомикардиального фиброза, инфаркта миокарда, артериальной ригидности, атеросклероза, рестеноза, артрофиброза, болезни Крона, миелофиброза, болезни Пейрони, нефрогенного системного фиброза, прогрессирующего массивного фиброза, забрюшинного фиброза, склеродермы/системного склероза, медиастинального фиброза, келоидных и гипертрофических рубцов, рубцевания глиальной ткани или почечного фиброза.

11. Способ лечения нарушения центральной нервной системы у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-8.

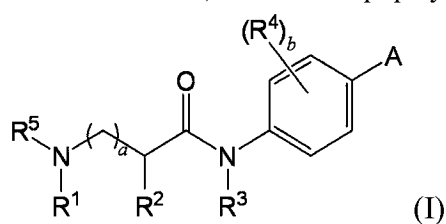
12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что нарушение центральной нервной системы выбрано из группы, состоящей из болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, амиотрофического бокового склероза (АБС), болезни Баттена, деменции, спинальной мышечной атрофии, заболевания двигательных нейронов, спиноцереbellлярной атаксии, острой или хронической боли, деменции, нейрональной дегенерации, повреждения спинного мозга, спазма сосудов головного мозга или множественного склероза.

13. Способ лечения глаукомы у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-8.

14. Способ лечения воспаления у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-8.

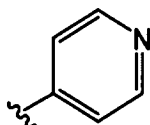
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу I:



где:

A представляет собой



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

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

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

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

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

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

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

c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

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

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

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

;

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

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

в альтернативном варианте R^3 и R^5 вместе с атомами азота, с которыми они соединены, образуют циклическую группу, имеющую от 5 до 7 кольцевых атомов, в том числе 2-3 кольцевых гетероатома, причем циклическая группа не замещена или необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, низшего алкила, низшего алкокси, амина, нитро, циано, C_1-C_3 перфторалкила, C_1-C_3 перфторалкокси, карбоксила, арила и гетероарила;

a равен 0 или 1;

b равен от 0 до 2;

и

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

где низший алкил представляет собой C_{1-4} алкил;

замещенный низший алкил представляет собой C_{1-4} алкил, имеющий от одного до трех заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, C_1-C_4 алкокси, амина, нитро, циано, перфтор C_1-C_4 алкила, перфтор C_1-C_4 алкокси, $RR'NCO-$ и карбоксила;

низший алкокси представляет собой -O- C_{1-4} алкил;

карбоксил представляет собой $-CO_2H$;

замещенный C_3-C_6 циклоалкил представляет собой C_3-C_6 циклоалкил, имеющий от одного до трех заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, C_1-4 алкила, C_1-C_4 алкокси, амина, нитро, циано, перфтор C_1-C_4 алкила, перфтор C_1-C_4 алкокси и карбоксила;

арил представляет собой фенил;

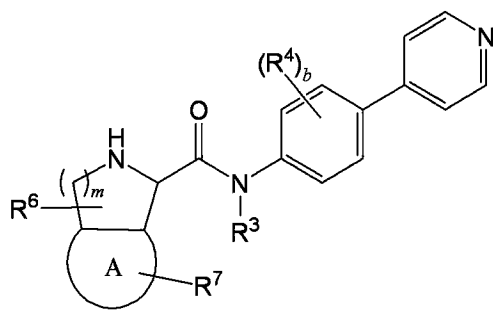
гетероарил, если не указано иное, представляет собой 5- или 6-членную ароматическую группу, содержащую от одного до четырех гетероатомов;

и

гетероатом представляет собой азот, кислород или серу;

или его фармацевтически приемлемая соль.

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



(VII)

где:

Кольцо А представляет собой 5-6-членное ароматическое кольцо, которое необязательно содержит от 0 до 2 кольцевых гетероатомов;

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

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

b равен от 0 до 2;

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

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

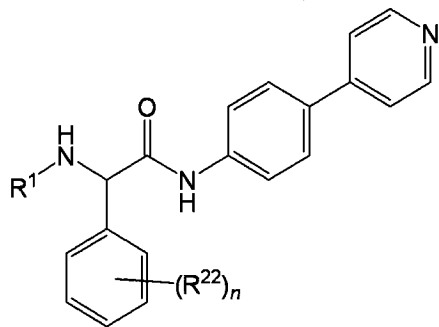
каждый R и R' независимо выбран из H, низшего алкила и C_3-C_6 циклоалкила или, в альтернативном варианте, R и R' вместе образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо;

и

m равен 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль.

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



(X)

где:

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

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

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

каждый R^{12} независимо выбран из H и низшего алкила;
 каждый R^{13} независимо выбран из H и низшего алкила;
 в дополнительном или альтернативном варианте R^{12} и R^{13} , присоединенные к одному атому углерода, могут вместе образовывать C_3 - C_6 циклоалкильную группу;

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

c равен от 2 до 4;

d равен от 1 до 4;

каждый R^{22} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, низшего алкила, низшего алкокси, amino, C_1 - C_3 перфторалкила и C_1 - C_3 перфторалкокси; и

n равен от 0 до 3;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой:

2-(4-хлорфенил)-2-(метиламино)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)ацетамид;

2-(4-метоксифенил)-2-(метиламино)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)ацетамид;

2-(метиламино)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-2-(*p*-толил)ацетамид;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-4 и фармацевтически приемлемый носитель.

6. Применение соединения по любому из пп. 1-4 или фармацевтической композиции по п. 5 для лечения фиброзного нарушения у субъекта

7. Применение по п. 6, где фиброзное нарушение выбрано из группы, состоящей из фиброза легких, кистозного и идиопатического фиброза легких, вызванного радиоактивным облучением повреждения легких, фиброза печени, цирроза, миокардиального фиброза, артериального фиброза, эндомиокардиального фиброза, перенесенного инфаркта миокарда, артериальной ригидности, атеросклероза, рестеноза, артрофиброза, болезни Крона, миелофиброза, болезни Пейрони, нефрогенного системного фиброза, прогрессирующего массивного фиброза, забрюшинного фиброза, склеродермы/системного склероза, медиастинального фиброза, келоидных и гипертрофических рубцов, рубцевания глиальной ткани и почечного фиброза.

8. Применение по п. 7, где легочный фиброз представляет собой идиопатический легочный фиброз.

9. Применение соединения по любому из пп. 1-4 или фармацевтической композиции по п. 5 для лечения нарушения центральной нервной системы у субъекта

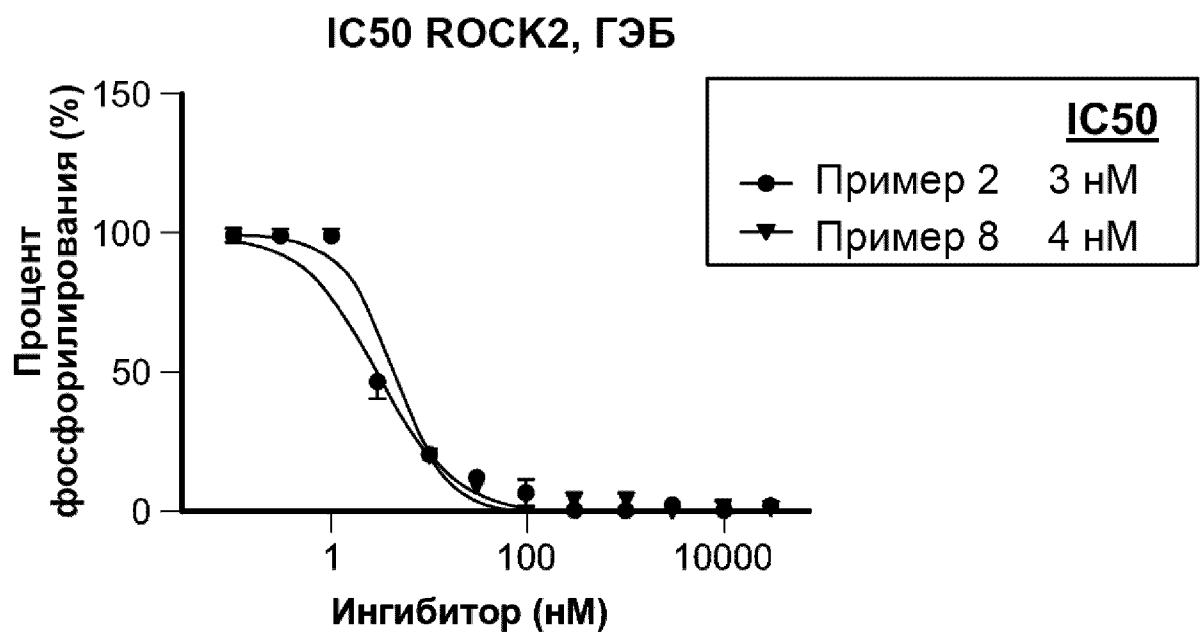
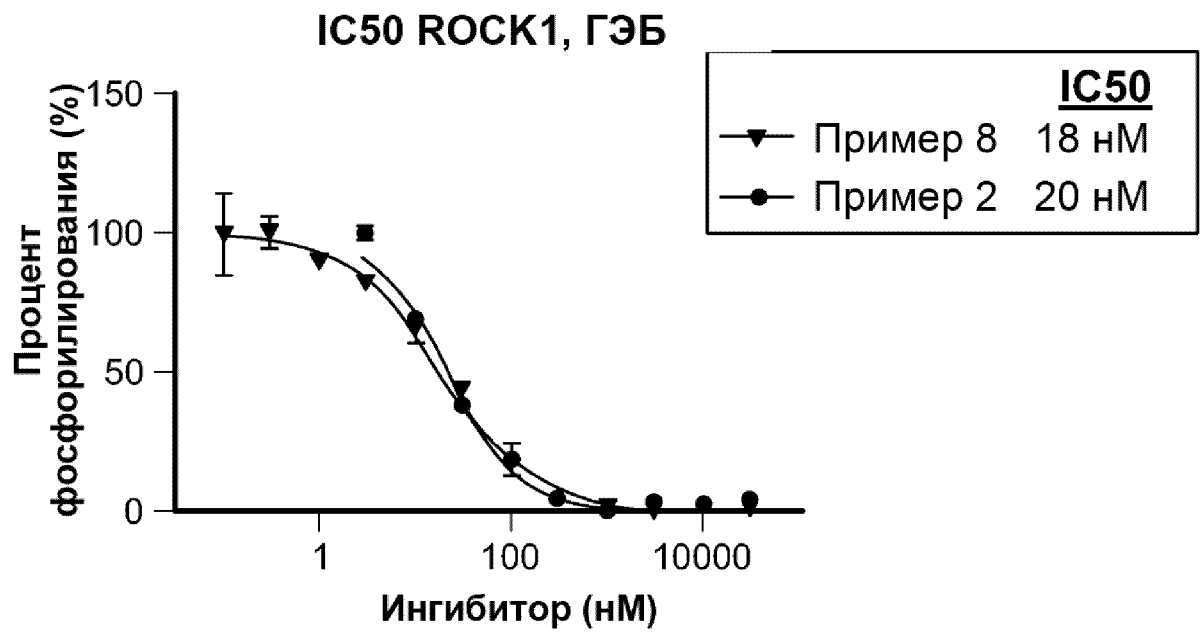
10. Применение по п. 9, где нарушение центральной нервной системы выбрано из группы, состоящей из болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, амиотрофического бокового склероза (АБС), болезни Баттена, деменции, спинальной мышечной атрофии, заболевания двигательных нейронов, спиноцеребеллярной атаксии, острой или хронической боли, нейрональной дегенерации, повреждения спинного мозга, спазма сосудов головного мозга и множественного склероза.

11. Применение соединения по любому из пп. 1-4 или фармацевтической композиции по п.5 для лечения глаукомы у субъекта.

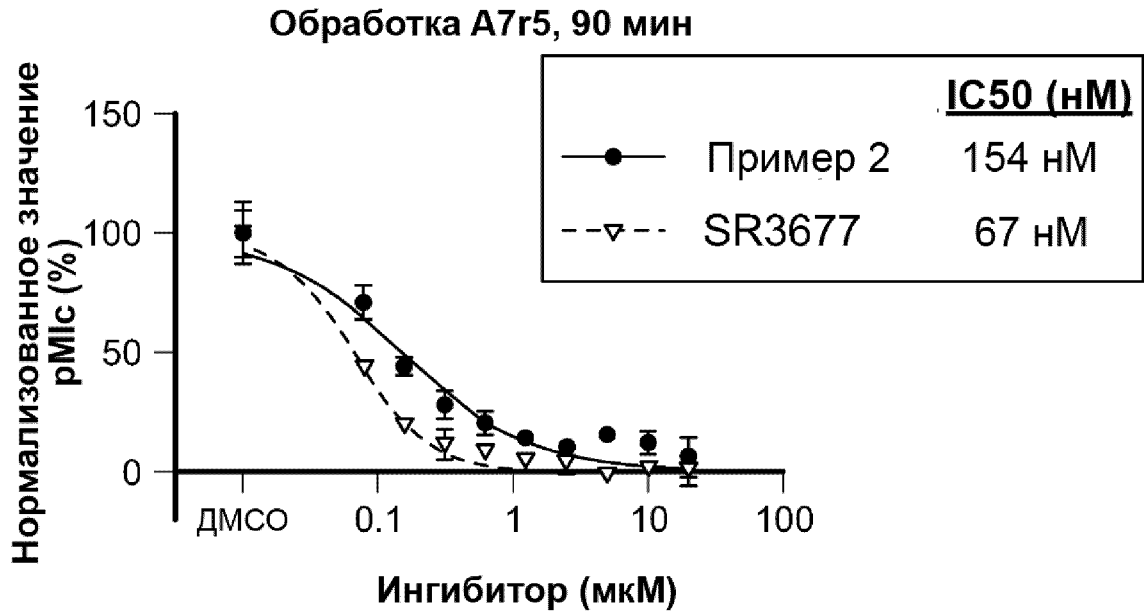
12. Применение соединения по любому из пп. 1-4 или фармацевтической композиции по п.5 для лечения воспаления у субъекта.

По доверенности

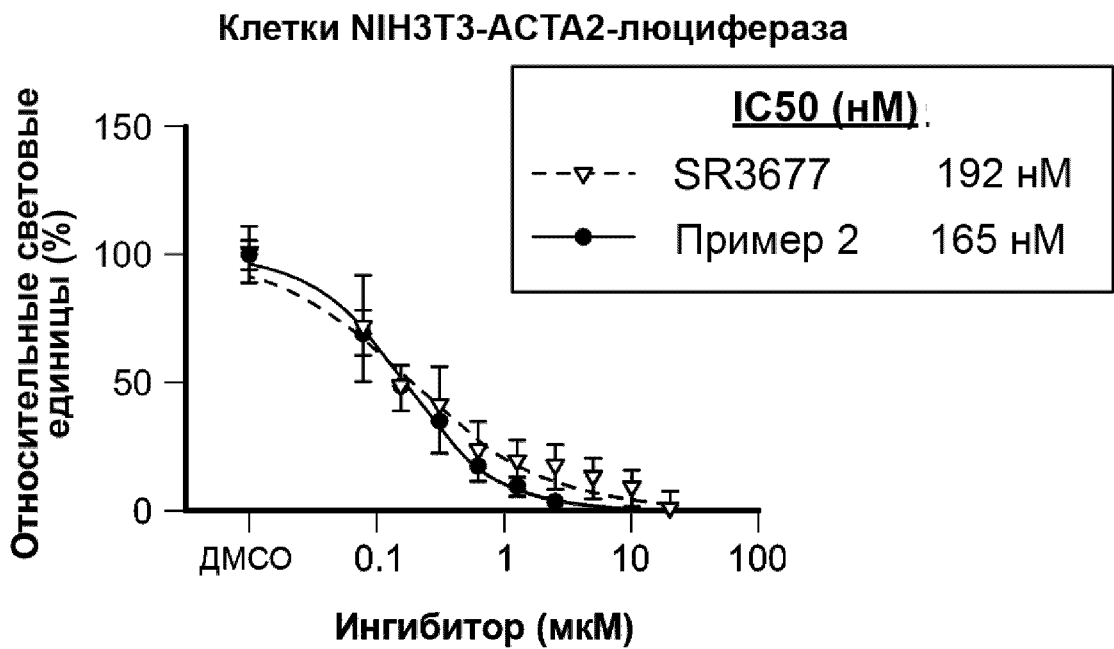
1/21



Фиг. 1А

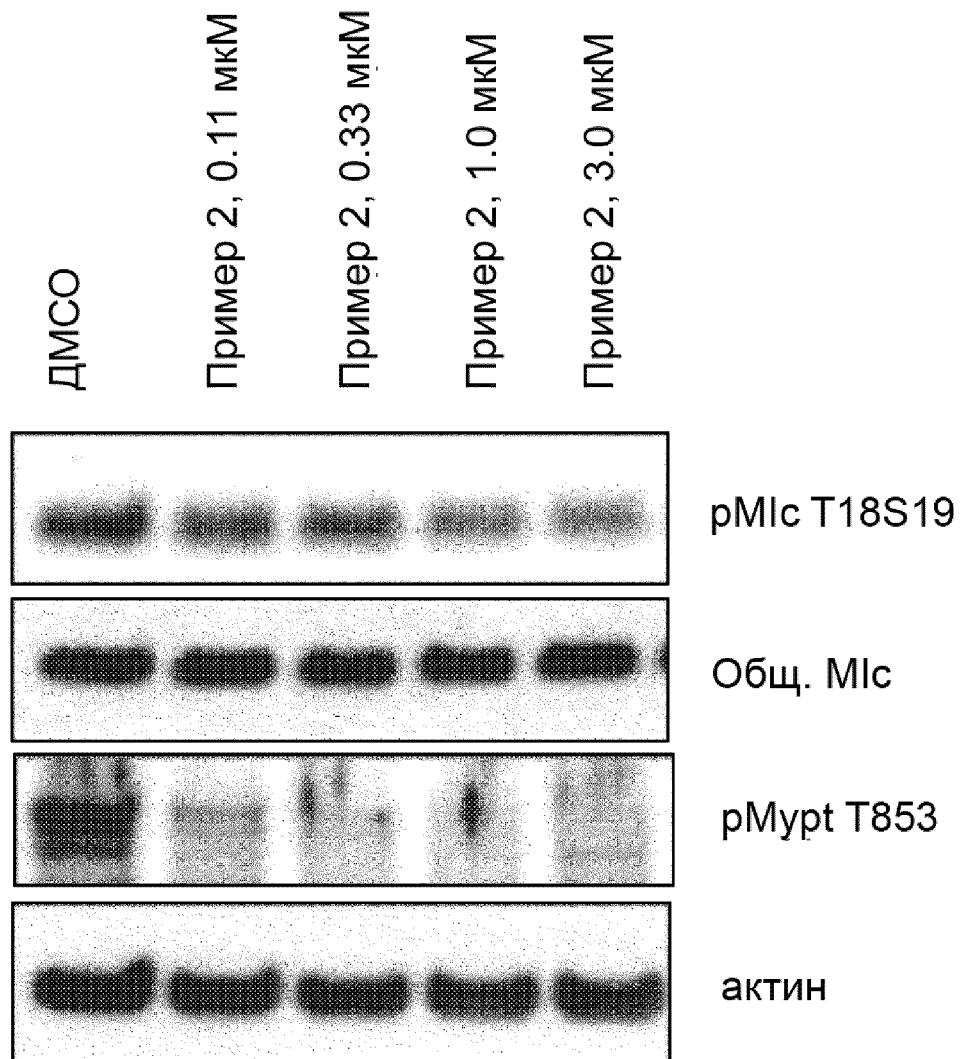


Фиг. 1В



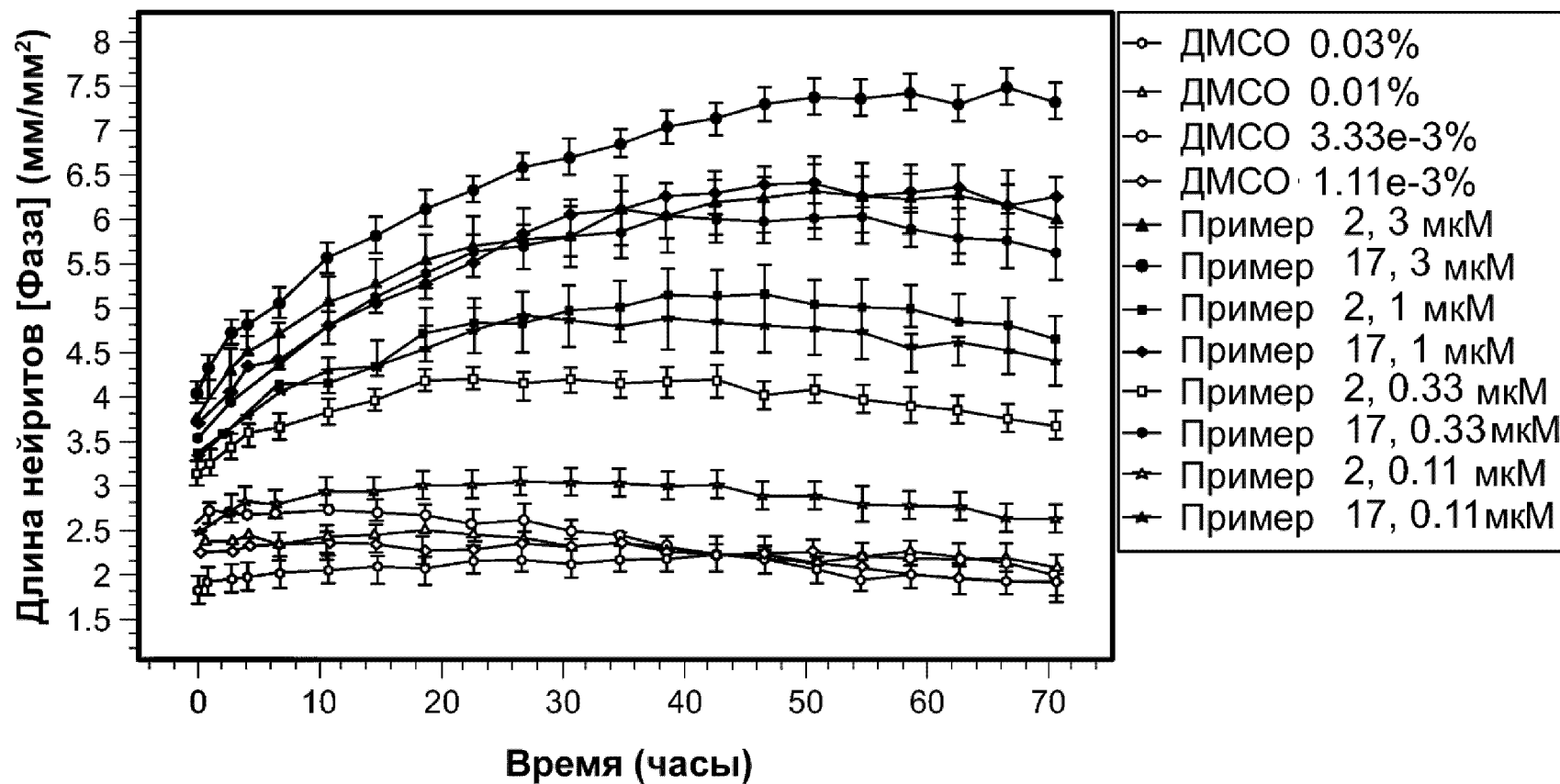
Фиг. 1С

3/21



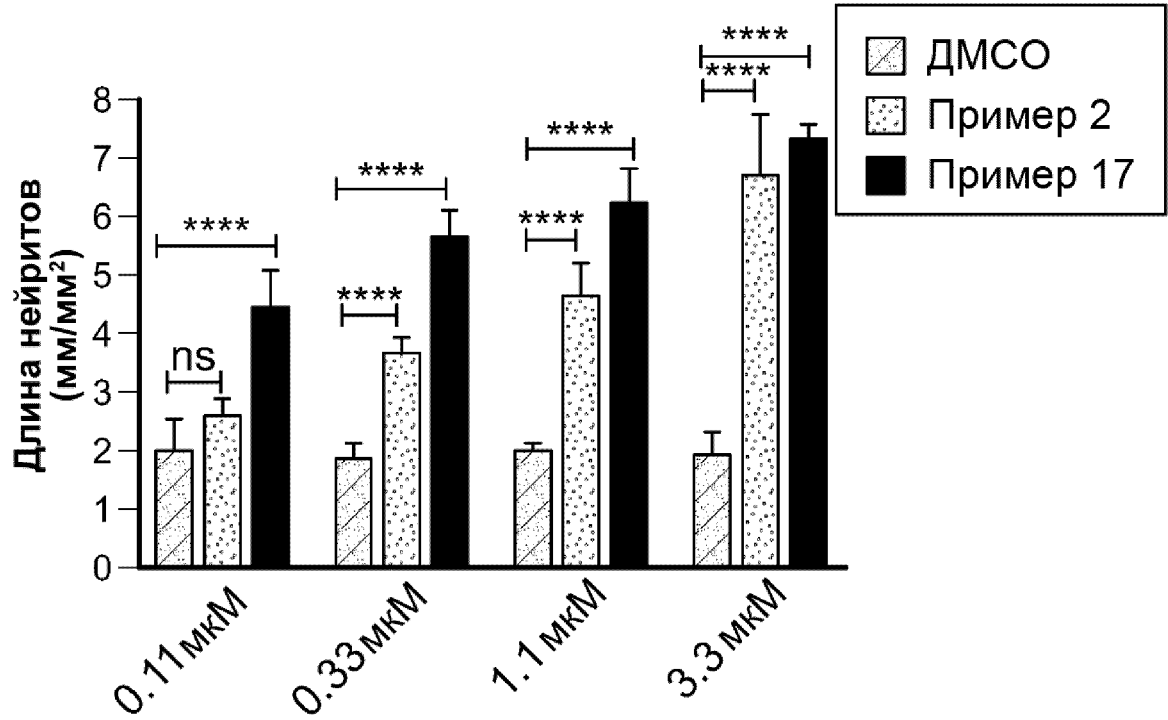
Фиг. 1D

Ингибиторы ROCK стимулируют рост нейритов дозозависимым образом

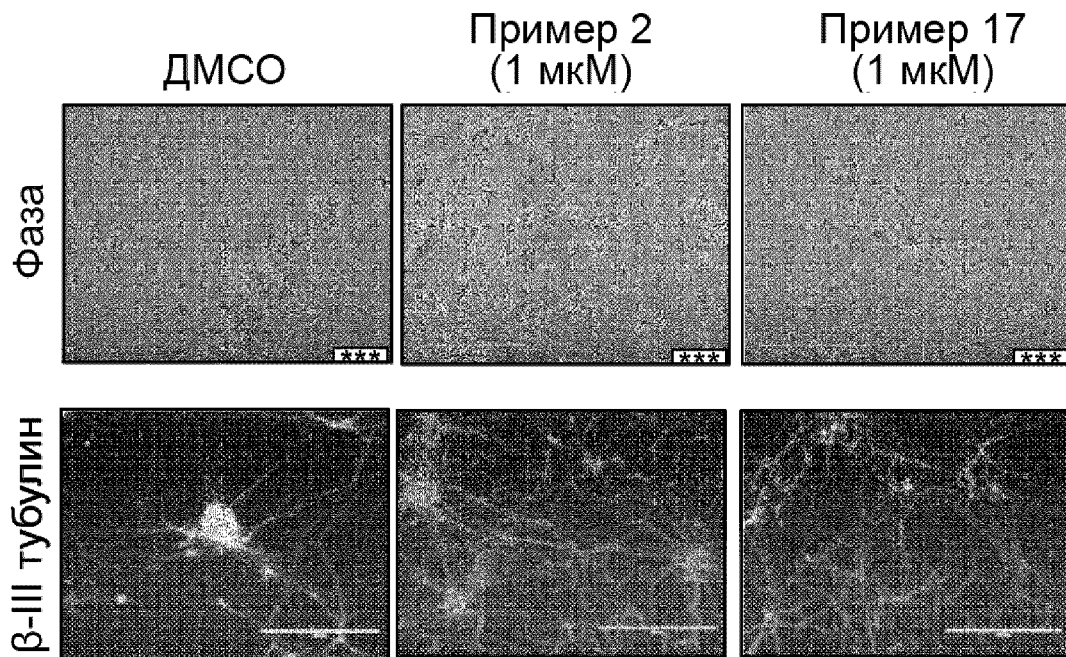


Фиг. 2А

Длина нейритов через 72 часа



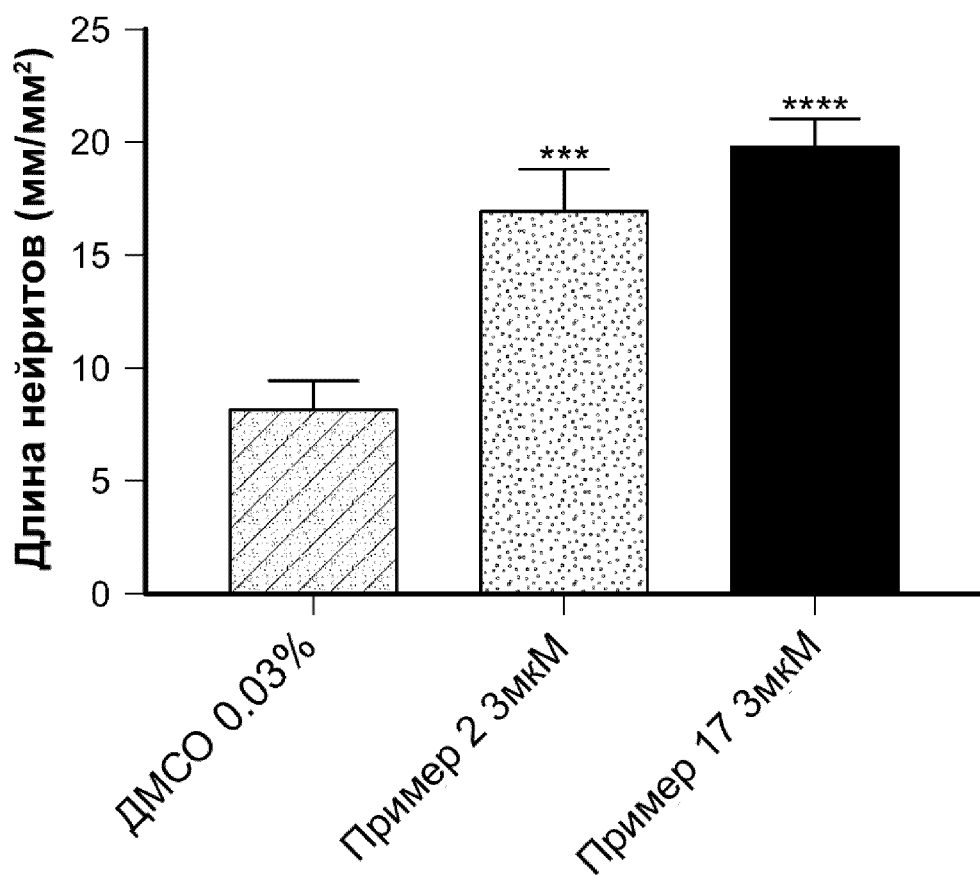
Фиг. 2В



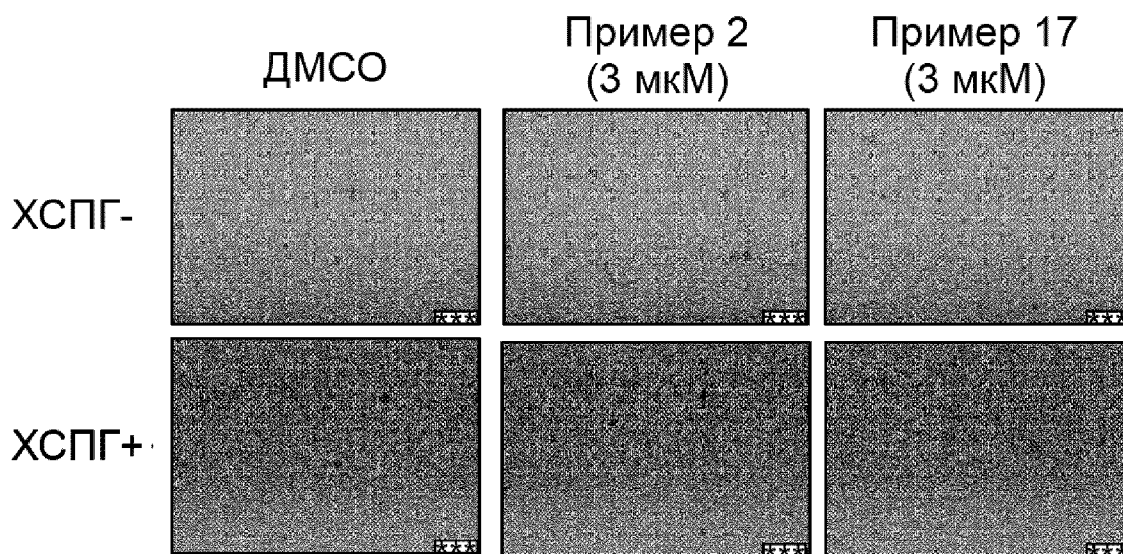
Фиг. 2С

6/21

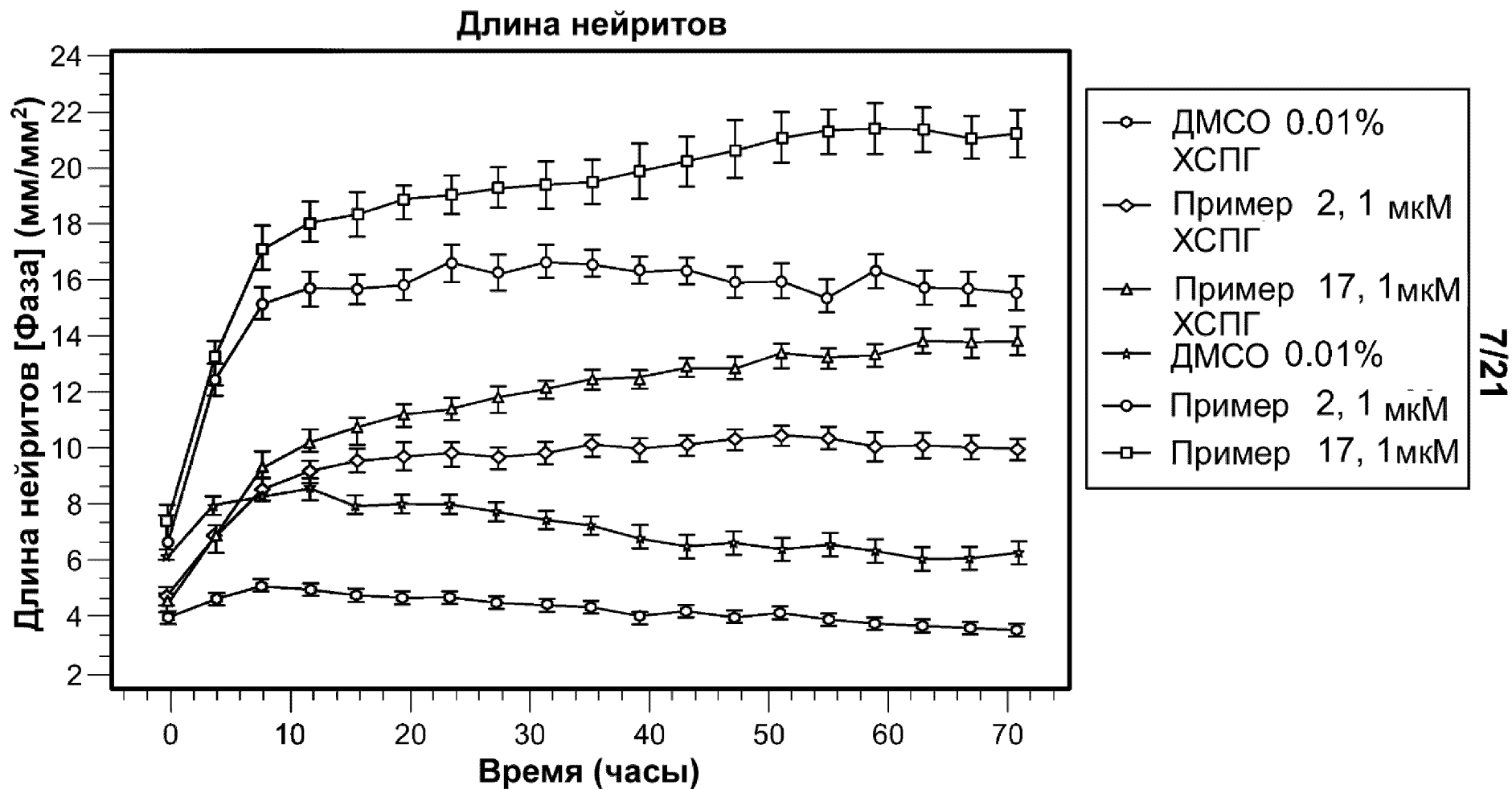
Длина нейритов на C14



Фиг. 2D

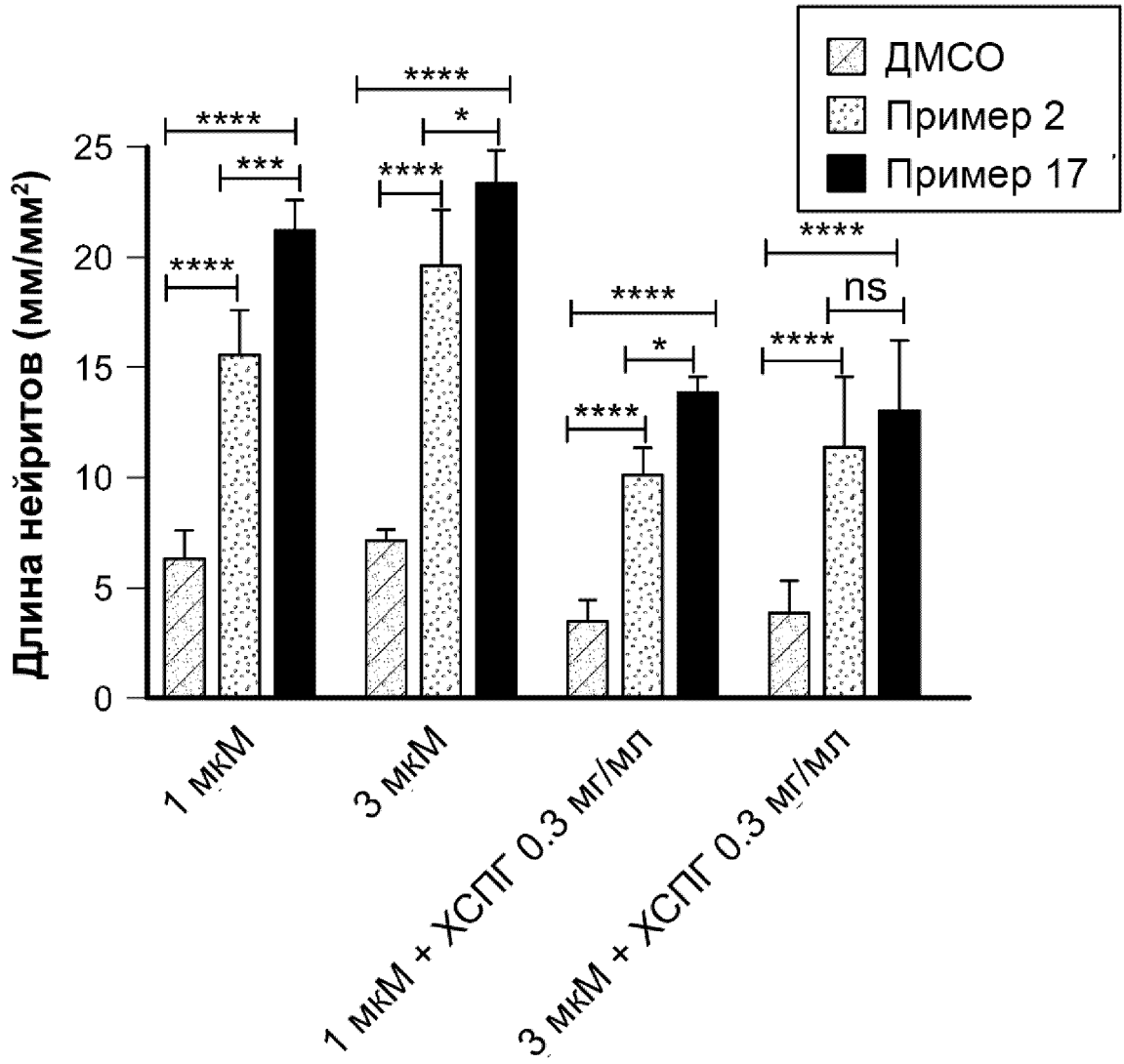


Фиг. 2E



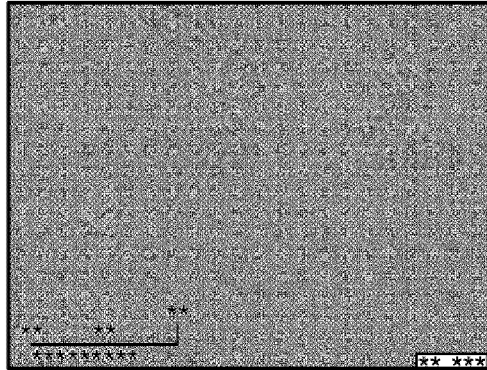
Фиг. 2F

Длина нейритов через 72 часа

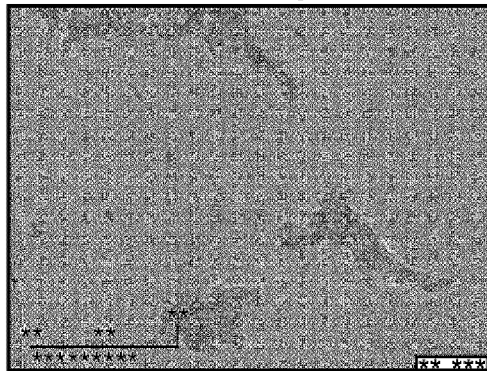


Фиг. 2G

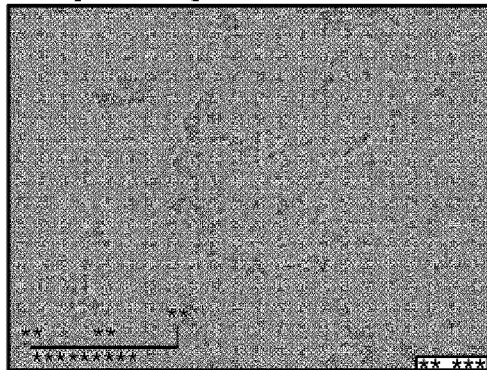
9/21
ДМСО



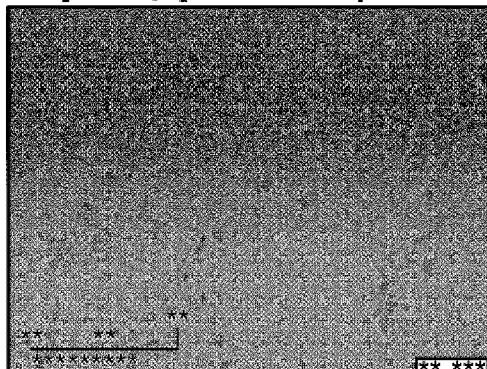
ДМСО+ Аβ1-42



Пример: 2+ Аβ1-42



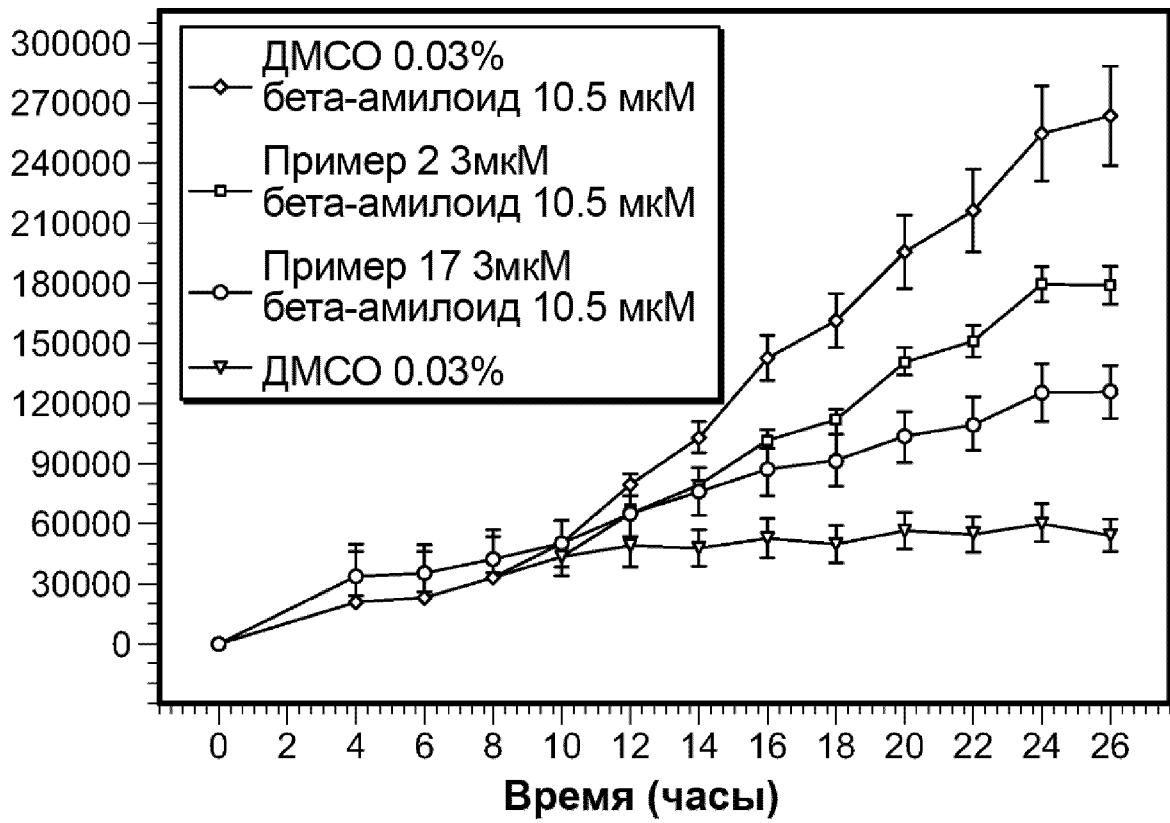
Пример: 17+ Аβ1-42



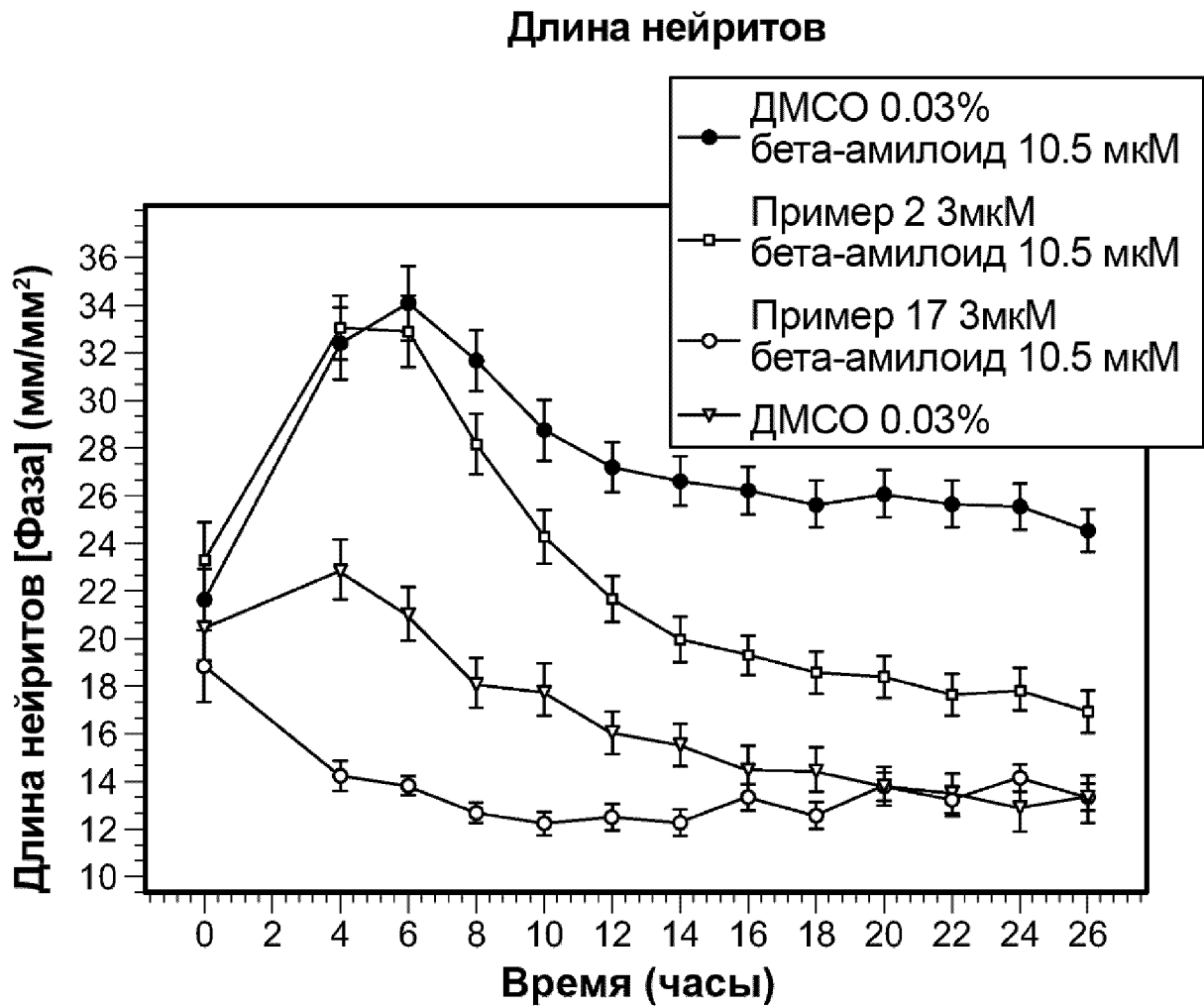
Фиг. 3А

Общая площадь красного объекта (мкм²/лунка)

Общая площадь аннексина V



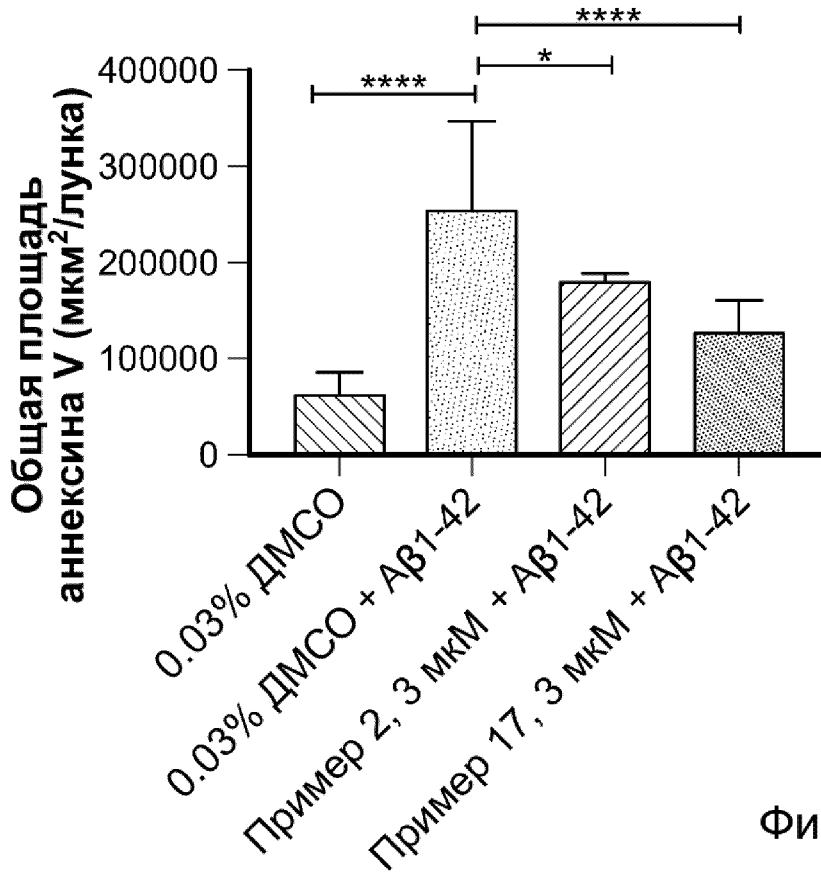
Фиг. 3В



Фиг. 3С

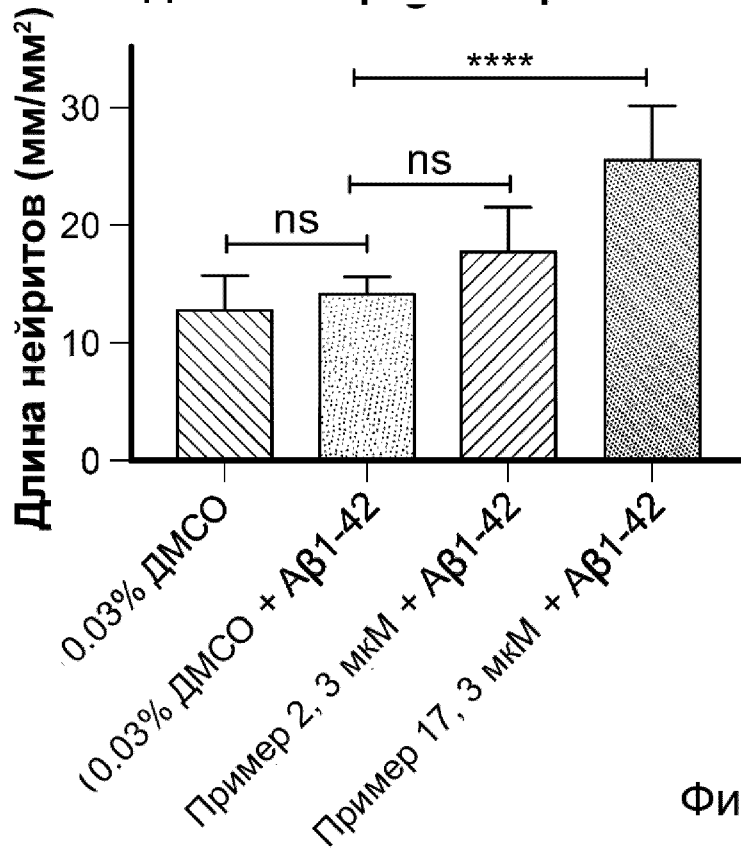
12/21

Общая площадь аннексина V через 24 часа

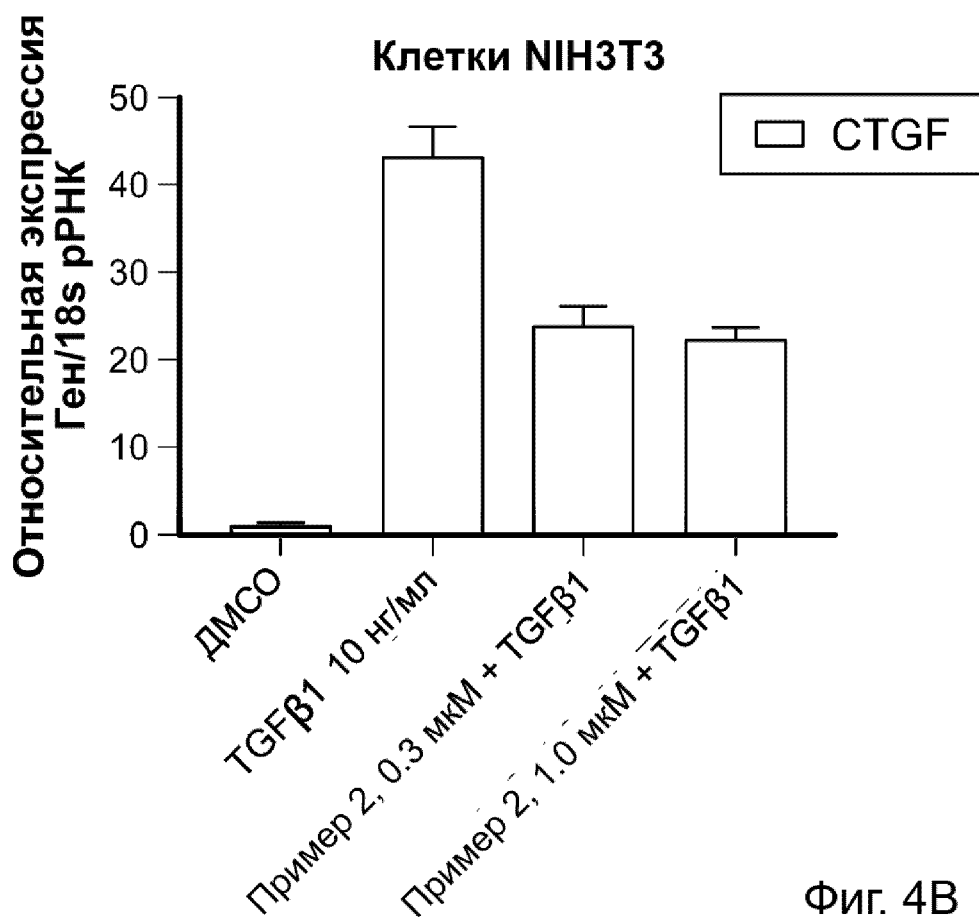
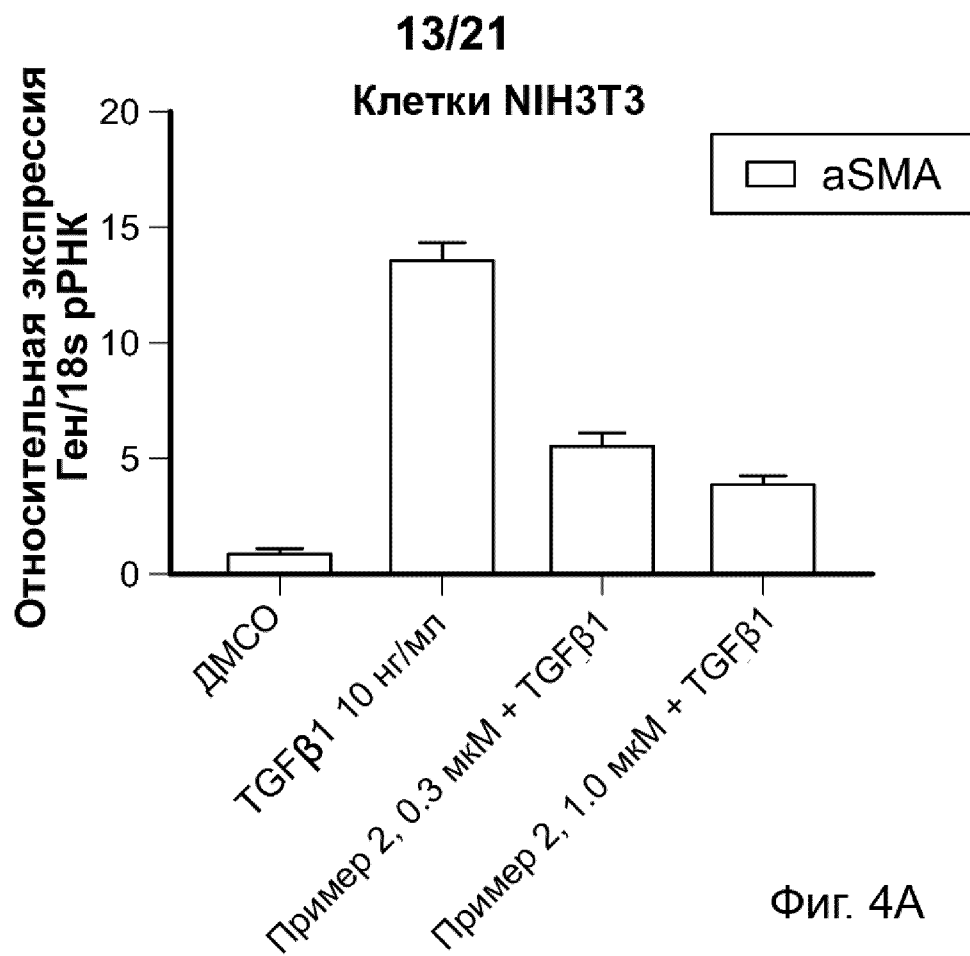


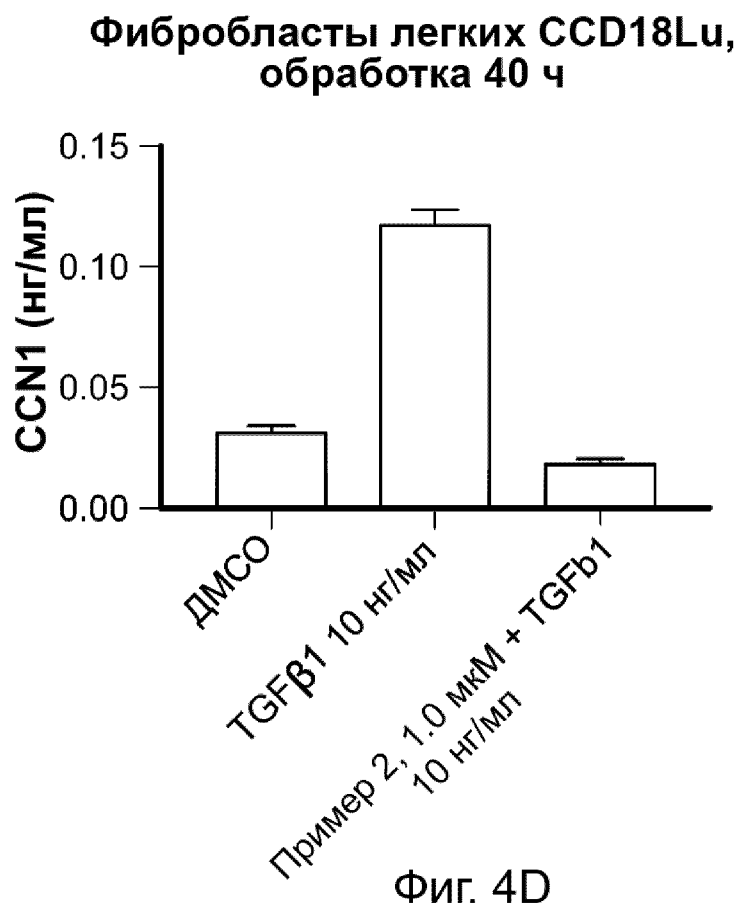
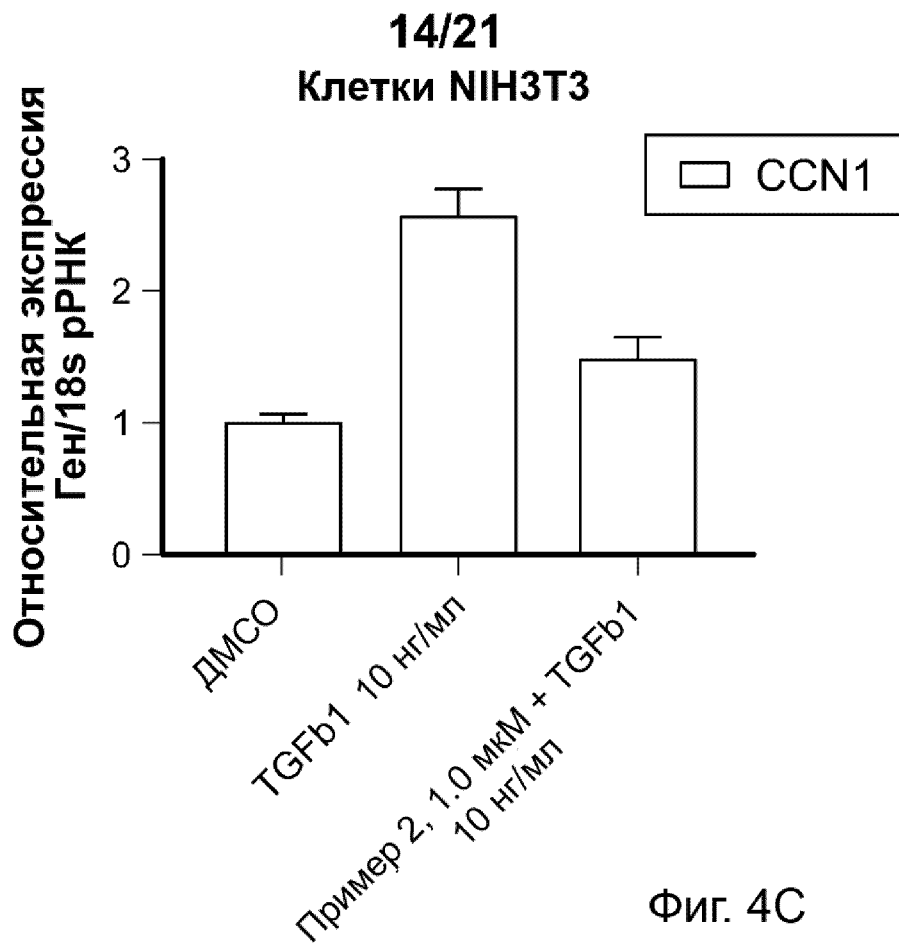
Фиг. 3D

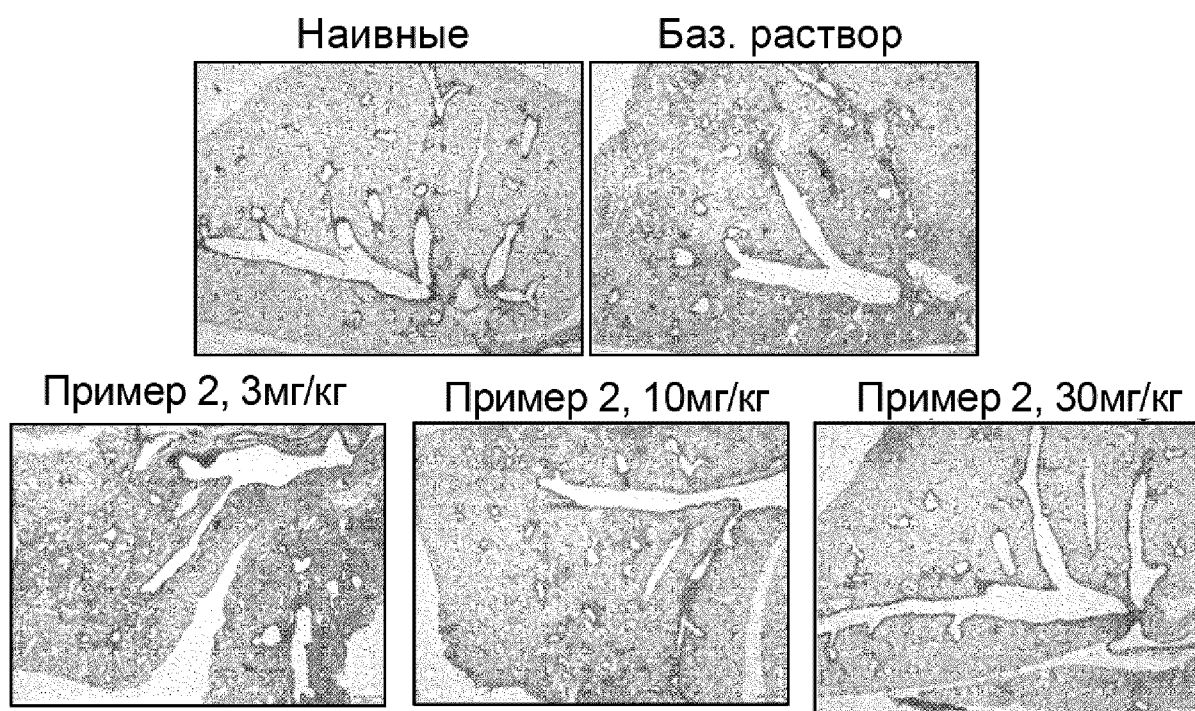
Длина нейритов через 24 часа



Фиг. 3E

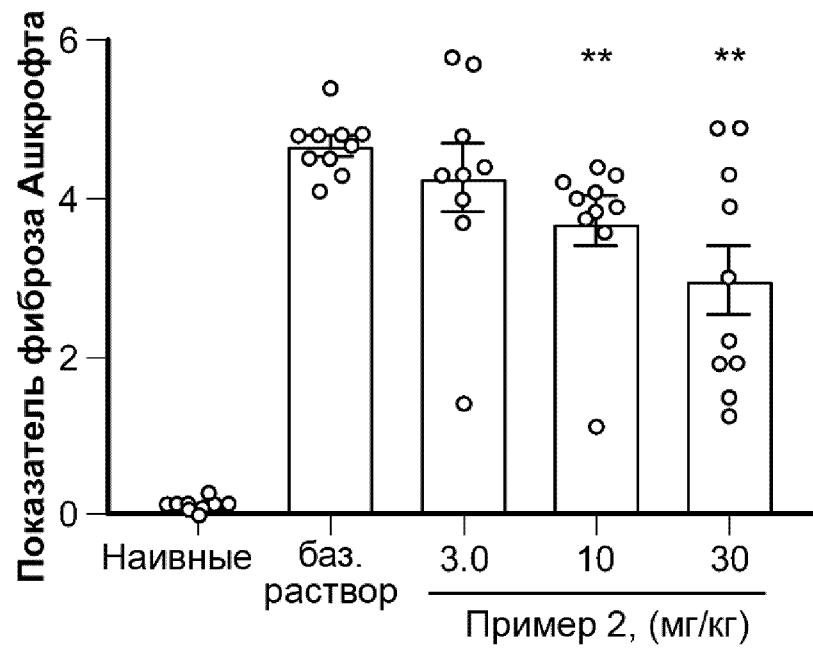






Фиг. 5А

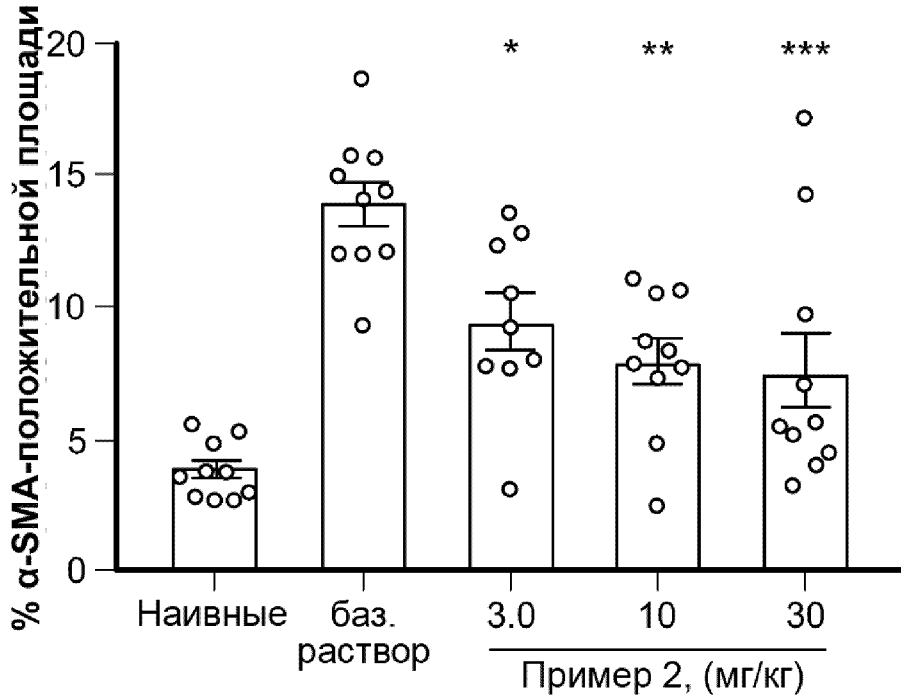
Показатели Ашкрофта, среднее \pm СПС, $n \geq 9$,
** непарный t-критерий $< 0,01$ vs баз. раствор



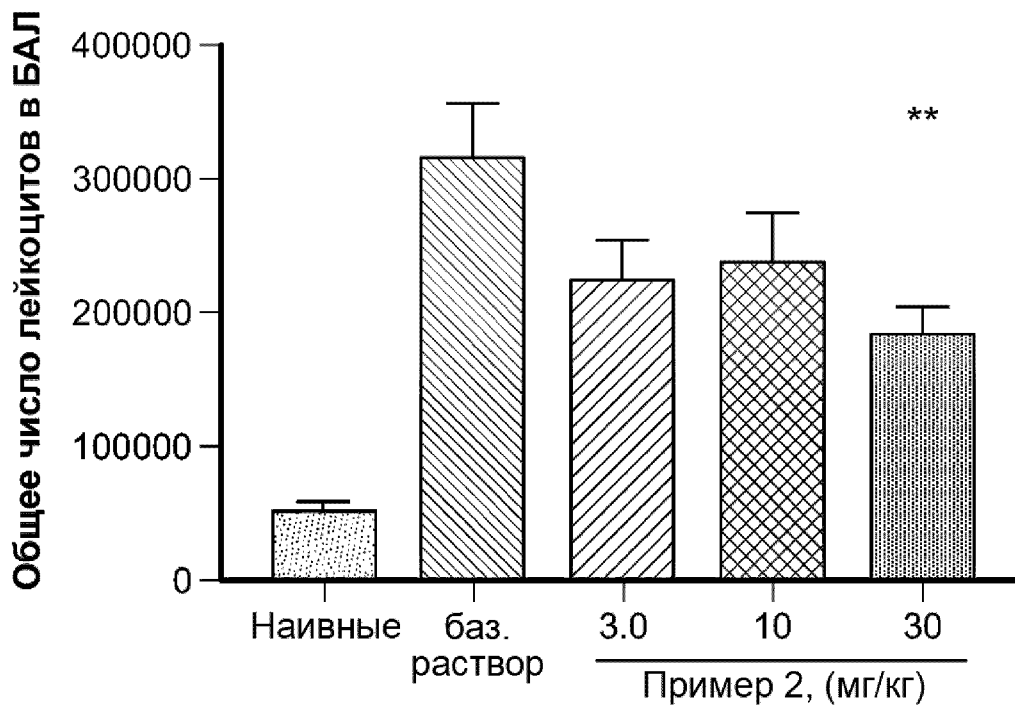
Фиг. 5В

17/21

% α SMA-положительной площади, среднее \pm СПС, $n \geq 9$,
однофакторный ANOVA/ критерий Даннетта, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$,
*** $p < 0,001$

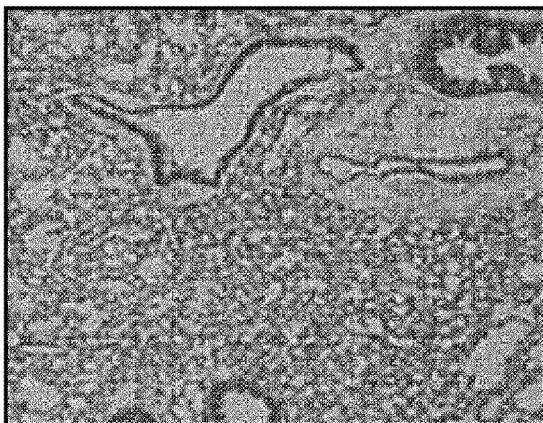


Общее число лейкоцитов в жидкости БАЛ, среднее \pm СПС, $n \geq 9$,
однофакторный ANOVA/ критерий Даннетта, ** $p < 0,01$

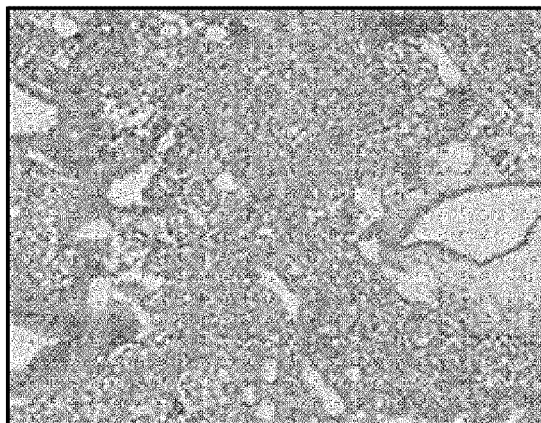


Фиг. 5В (Продолж.)

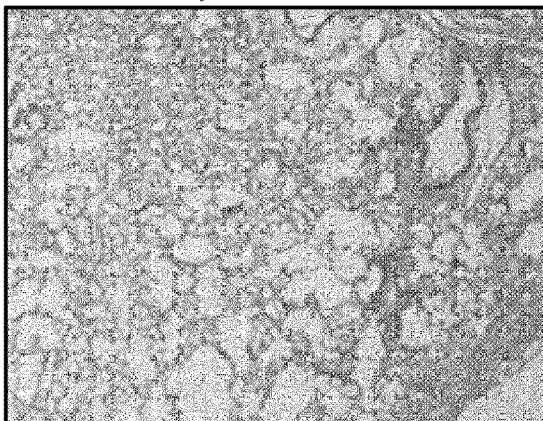
норма



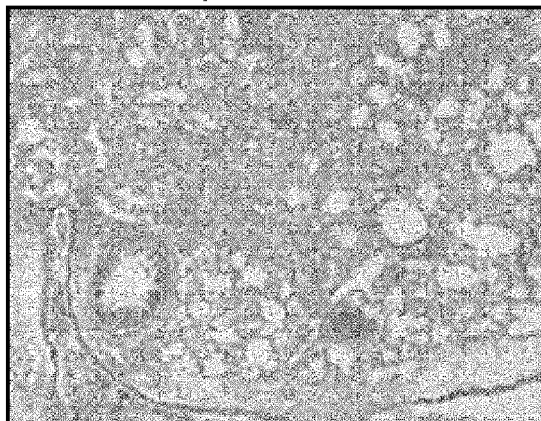
баз. раствор



пример 2, 10 мг/кг

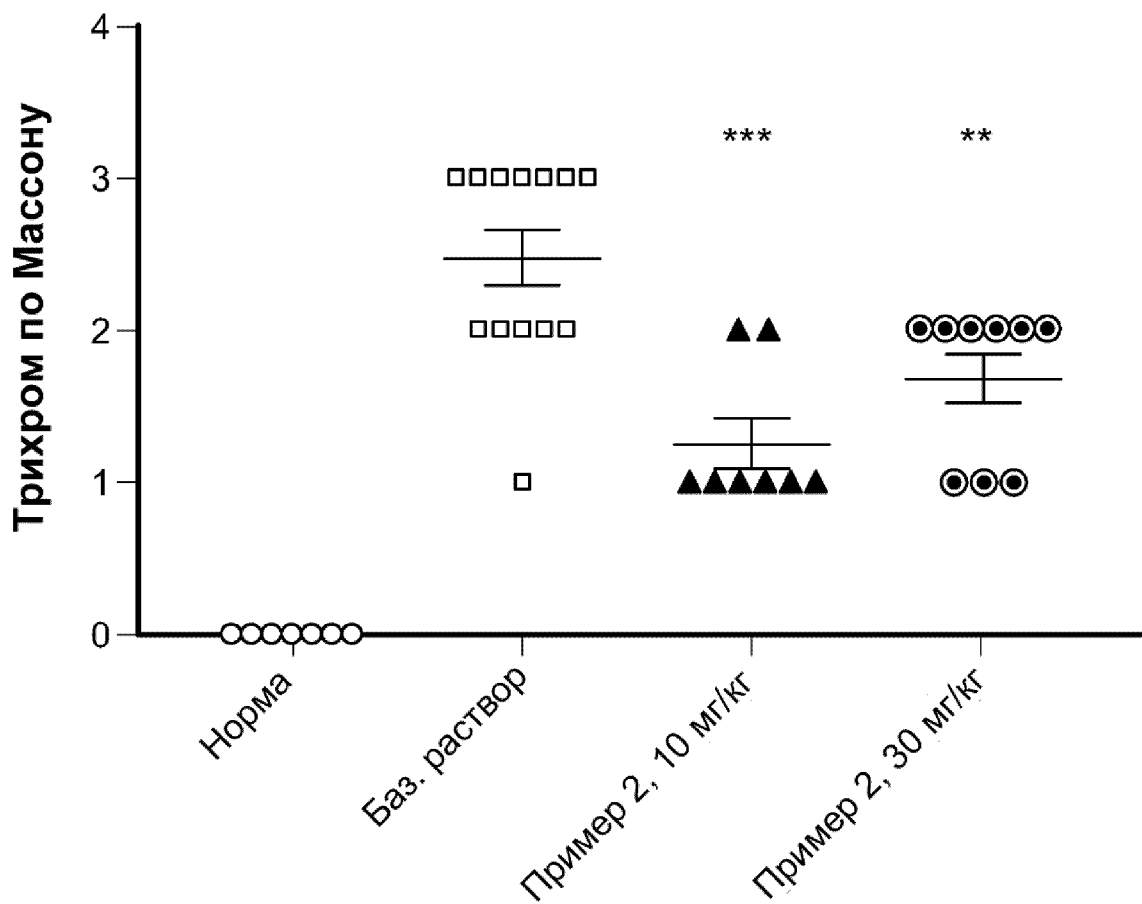


пример 2, 30 мг/кг



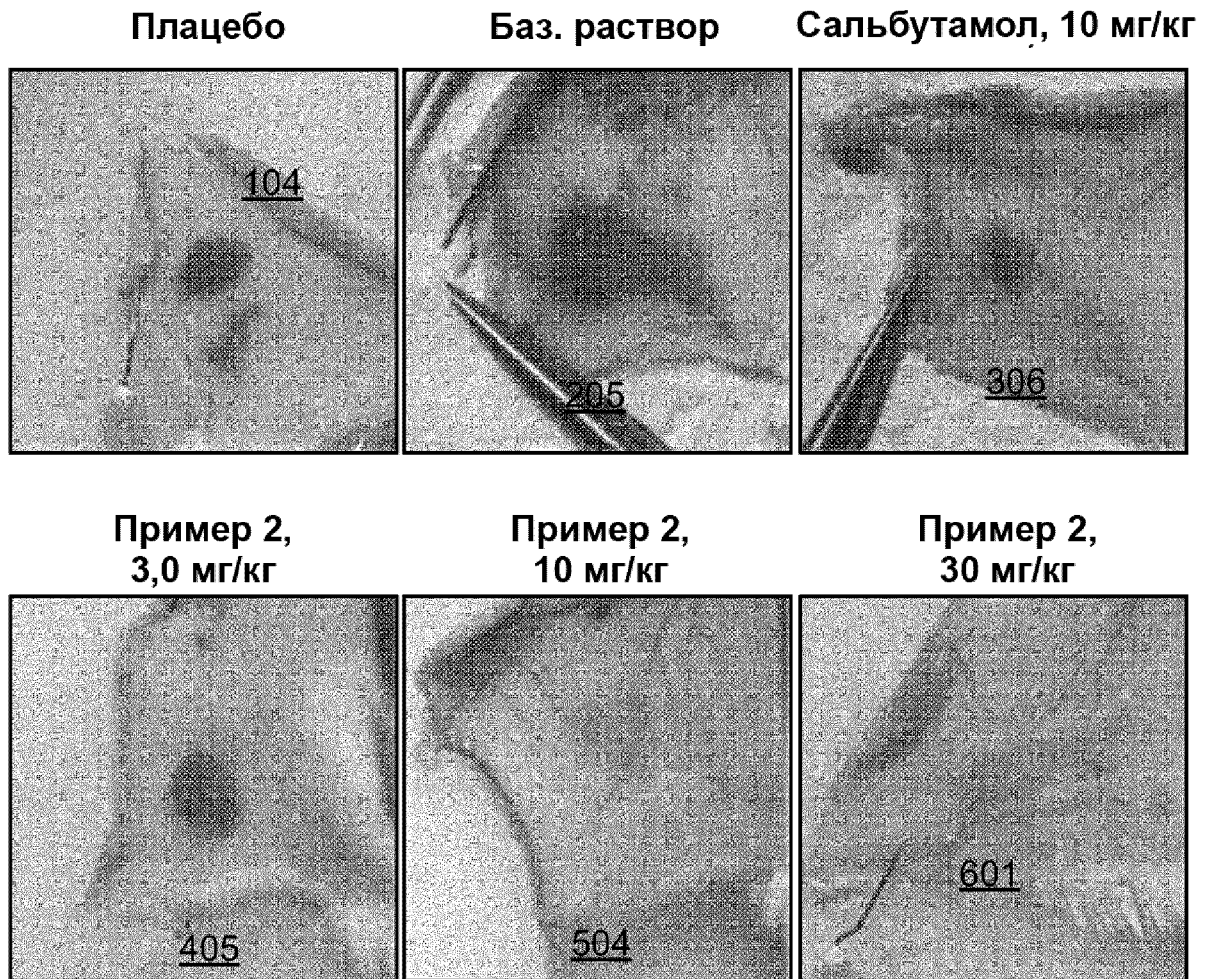
Фиг. 6А

Показатель фиброза, среднее \pm СПС, $n \geq 7$
непарный t-критерий, ** < 0,01, *** < 0,001



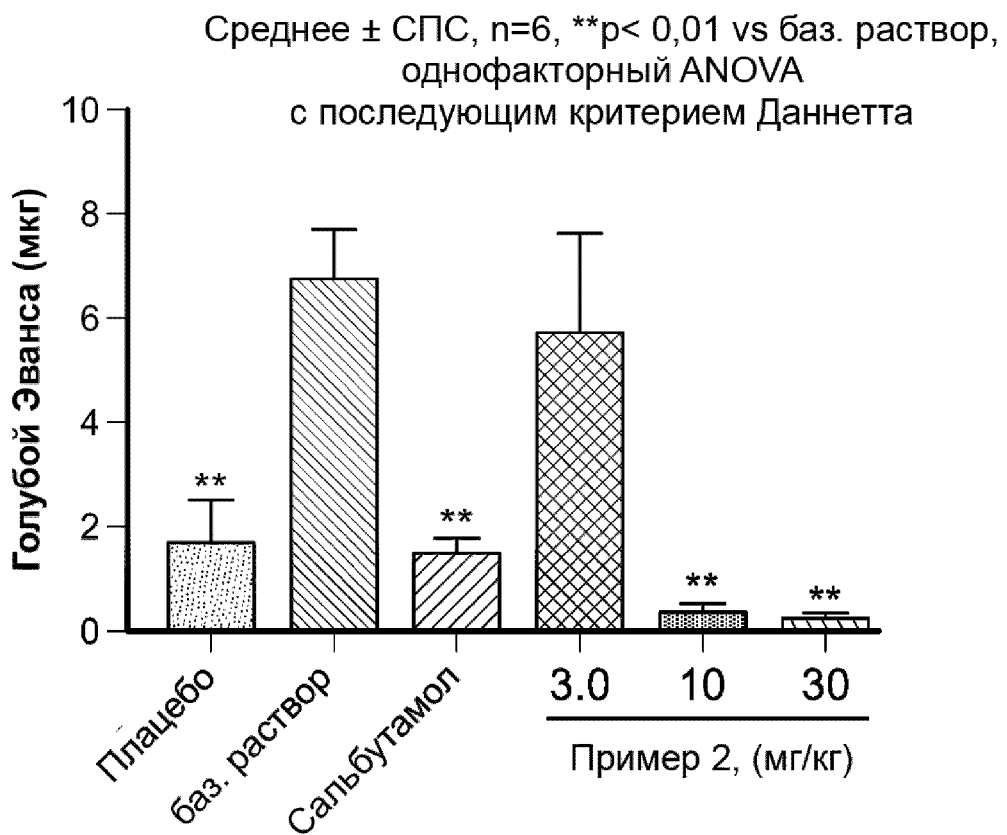
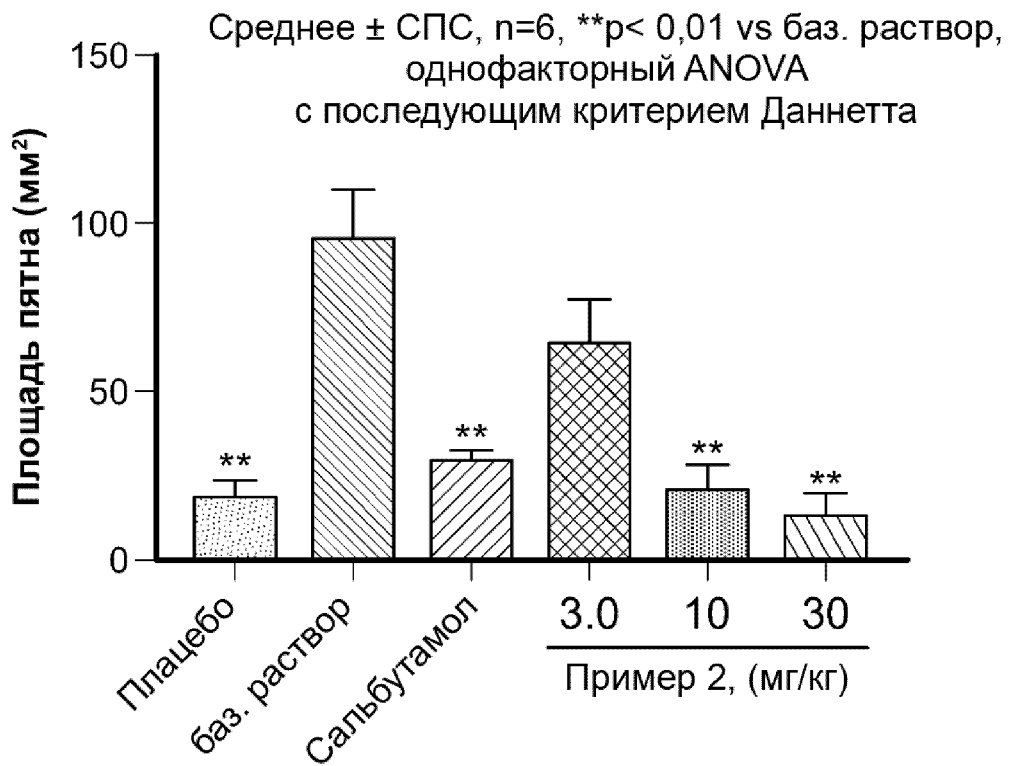
Фиг. 6В

20/21



Фиг. 7А

21/21



Фиг. 7В

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202490700А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:
См. дополнительный лист

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

C07D 213/16, 213/40, 401/12, 403/12, A61K 31/4409, A61P 11/00, 25/00, 27/06, 29/00

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)
Reaxys, Espacenet, EAPATIS, Google, PubChem, Patentscope

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	WO 2007026920 A2 (ASTELLAS PHARMA INC.) 2007-03-08 с. 117-125, Примеры 29, 43, 45, 55, 98-103, формула	1-12
X	WO 2015006100 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2015-01-15 с. 189-199, соединения 119-120, формула	1-12
X	WO 2009079009 A1 (FENG, YANGBO et al.) 2009-06-25 с. 44-90, Примеры 1-146, формула	1-12
A	WO 2014134391 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2014-09-04 весь документ	1-12

 последующие документы указаны в продолжении графы

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

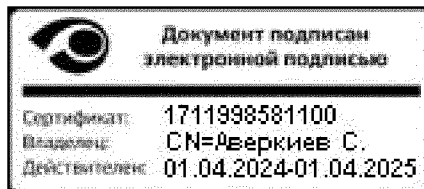
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 25 июля 2024 (25.07.2024)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы

С.Е. Аверкиев

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202490700

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

МПК:

C07D 213/40 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

СПК:

C07D 213/40
C07D 401/12
C07D 403/12
A61K 31/4409
A61P 11/00
A61P 25/00
A61P 27/06
A61P 29/00