

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **032509**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.06.28

(21) Номер заявки
201791137

(22) Дата подачи заявки
2015.11.25

(51) Int. Cl. *C07D 401/12* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

**(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ИНДАЗОЛЫ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ИХ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

(31) 14195032.9

(32) 2014.11.26

(33) EP

(43) 2017.11.30

(86) PCT/EP2015/077596

(87) WO 2016/083433 2016.06.02

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БАЙЕР ФАРМА
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)**

(72) Изобретатель:

**Боте Ульрих, Зибенайхер Хольгер
(DE), Шмидт Николь (US),
Нуббемайер Райнхард, Бёмер Ульф,
Гюнтер Юдит, Штойбер Хольгер,
Ланге Мартин, Штегманн Кристиан,
Зутгер Андреас, Рауш Александра,
Фридрих Кристиан, Хауфф Петер
(DE)**

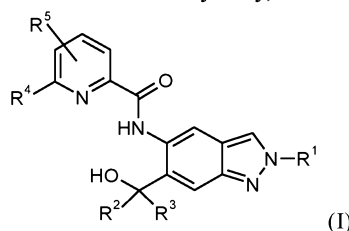
(74) Представитель:

**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(56) US-A1-2013274241
US-B2-8293923
WO-A1-2004013102
WO-A2-2007031265
BUCKLEY G.M. ET AL.: "IRAK-4

inhibitors. Part II: A structure-based assessment of imidazo[1,2-a]pyridine binding", *BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS*, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 18, no. 11, June 2008 (2008-06), pages 3291-3295, XP022686271, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2008.04.039 [retrieved on 2008-04-22], Seite 394, Tabelle 1, Verbindung 11

(57) Изобретение относится к новым замещенным индазолам формулы (I), к способам их получения, к их применению для лечения и/или профилактики заболеваний и к их применению для производства лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, особенно для лечения и/или профилактики эндометриоза и ассоциированной с эндометриозом боли и других связанных с эндометриозом симптомов, таких как дисменорея, диспареуния, дизурия и дисchezия, лимфомы, ревматоидного артрита, спондилоартрита (особенно псориатического спондилоартрита и болезни Бехтерева), красной волчанки, рассеянного склероза, дегенерации желтого пятна, ХОЗЛ, подагры, жировых нарушений печени, резистентности к инсулину, неопластических нарушений и псориаза.

**B1****032509****032509****B1**

Настоящее изобретение относится к новым замещенным индазолам, к способам их получения, к промежуточным соединениям для применения при получении новых соединений, к применению новых замещенных индазолов для лечения и/или профилактики заболеваний и к их применению для изготовления лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, особенно пролиферативных нарушений, аутоиммунных нарушений, метаболических и воспалительных нарушений, таких как ревматоидный артрит, спондилоартрит (особенно псориатический спондилоартрит и болезнь Бехтерева), хроническое обструктивное заболевание легких (сокращение: ХОЗЛ), рассеянный склероз, системная красная волчанка, подагра, метаболический синдром, жировой гепатит печени, резистентность к инсулину, эндометриоз и вызванная воспалением или хроническая боль, а также лимфомы.

Настоящее изобретение относится к новым замещенным индазолам общей формулы (I), которые ингибируют ассоциированную с рецептором интерлейкина-1 киназу 4 (IRAK4).

Человеческая IRAK4 (ассоциированная с рецептором интерлейкина-1 киназа 4) играет ключевую роль в активации иммунной системы. Следовательно, эта киназа является важной терапевтической молекулой-мишенью для развития ингибирующих воспаление веществ. IRAK4 экспрессируется множеством клеток и опосредует сигнальную трансдукцию toll-подобных рецепторов (TLR), кроме TLR3, и рецепторов семейства интерлейкина (IL)-1 β , состоящего из IL-1R (рецептор), IL-18R, IL-33R и IL-36R (Janeway and Medzhitov, *Annu. Rev. Immunol.*, 2002; Dinarello, *Annu. Rev. Immunol.*, 2009; Flannery and Bowie, *Biochemical Pharmacology*, 2010).

Ни IRAK4-нокаутные мыши, ни человеческие клетки пациентов, не имеющие IRAK4, не реагируют на стимуляцию посредством TLR (за исключением TLR3) и семейства IL-1 β (Suzuki, Suzuki et al., *Nature*, 2002; Davidson, Currie et al., *The Journal of Immunology*, 2006; Ku, von Bernuth et al., *JEM*, 2007; Kim, Staschke et al., *JEM*, 2007).

Связывание TLR лигандов или лигандов семейства IL-1 β с соответствующим рецептором приводит к рекрутменту и связыванию MyD88 [ген первичного ответа миелоидной дифференцировки (88)] с рецептором. В результате, MyD88 взаимодействует с IRAK4, что приводит к образованию активного комплекса, который взаимодействует с и активирует киназы IRAK1 или IRAK2 (Kollewe, Mackensen et al., *Journal of Biological Chemistry*, 2004; Precious и др., *J. Biol. Chem.*, 2009). В результате этого активируется NF (ядерный фактор)- κ B сигнальный путь и сигнальный путь MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа) (Wang, Deng et al., *Nature*, 2001). Активация обоих NF- κ B сигнального пути и сигнального пути MAPK приводит к процессам, ассоциированным с различными иммунными процессами. Например, это приводит к усилению экспрессии различных воспалительных сигнальных молекул и ферментов, таких как, например, цитокины, хемокины и COX-2 (циклооксигеназы-2), и увеличению мРНК стабильности ассоциированных с воспалением генов, например COX-2, IL-6 (интерлейкин-6), IL-8 (Holtmann, Eppinga et al., *Journal of Biological Chemistry*, 2001; Datta, Novotny et al., *The Journal of Immunology*, 2004). Более того, эти процессы можно ассоциировать с пролиферацией и дифференциацией определенных типов клеток, например моноцитов, макрофагов, дендритных клеток, Т-клеток и В-клеток (Wan, Chi et al., *Nat Immunol*, 2006; McGettrick and J. O'Neill, *British Journal of Haematology*, 2007).

Центральная роль IRAK4 в патологии различных воспалительных нарушений была показана путем непосредственного сравнения мышей дикого типа (WT) с генетически модифицированными животными, имеющими киназа-инактивированную форму IRAK4 (IRAK4 KDKI). IRAK4 KDKI животные имеют улучшенную клиническую картину в животной модели рассеянного склероза, атеросклероза, инфаркта миокарда и болезни Альцгеймера (Rekhter, Staschke et al., *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 2008; Maekawa, Mizue et al., *Circulation*, 2009; Staschke, Dong et al., *The Journal of Immunology*, 2009; Kim, Febbraio et al., *The Journal of Immunology*, 2011; Cameron, Tse et al., *The Journal of Neuroscience*, 2012). Более того, было установлено, что делеция IRAK4 в животной модели защищает от индуцированного вирусами миокардита благодаря улучшенной противовирусной реакции с одновременным снижением системного воспаления (Valaperti, Nishii et al., *Circulation*, 2013). Также было показано, что экспрессия IRAK4 коррелирует с активностью заболевания синдром Фогта-Коянаги-Гарада (Sun, Yang et al., *PLoS ONE*, 2014). Кроме того, была показана высокая значимость IRAK4 для опосредованного иммунным комплексом продуцирования IFN α (интерферон-альфа) плазмцитозидными дендритными клетками, ключевого процесса в патогенезе системной красной волчанки (СКВ), (Chiang и др., *The Journal of Immunology*, 2010). Кроме того, данный сигнальный путь связан с ожирением (Ahmad, R., P. Shihab et al., *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2015).

Помимо существенной роли IRAK4 во врожденном иммунитете, имеются также указания, что IRAK4 влияет на дифференциацию Th17 Т-клеток, компонентов адаптивного иммунитета. В отсутствие активности киназы IRAK4, генерируется меньше IL-17-продуцирующих Т-клеток (Th17 Т-клеток) по сравнению с мышами WT. Ингибирование IRAK4 позволяет проводить профилактику и/или лечение атеросклероза, сахарного диабета 1-го типа, ревматоидного артрита, спондилоартрита (особенно псориатического спондилоартрита и болезни Бехтерева), системной красной волчанки, псориаза, витилиго, гигантоклеточного артериита, хронического воспалительного заболевания кишечника и вирусных нарушений, например ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), вируса гепатита (Staschke и др., *The Journal of*

Immunology, 2009; Marquez и др., *Ann Rheum Dis*, 2014; Zambrano-Zaragoza et al., *International Journal of Inflammation*, 2014; Wang et al., *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2015; Ciccia et al., *Rheumatology*, 2015).

Вследствие центральной роли IRAK4 в MyD88-опосредованном сигнальном каскаде TLR (за исключением TLR3) и семейства рецепторов IL-1, ингибирование IRAK4 можно использовать для профилактики и/или лечения нарушений, опосредованных упомянутыми рецепторами. TLR, а также компоненты семейства рецепторов IL-1 вовлечены в патогенез ревматоидного артрита, псориаза, артрита, миастении, васкулита, например, болезни Бехчета, гранулематоза с полиангиитом и гигантоклеточного артериита, панкреатита, системной красной волчанки, дерматомиозита и полимиозита, метаболического синдрома, включая, например, резистентность к инсулину, гипертензию, дислипотеинемию и ожирение, сахарного диабета (тип 1 и тип 2), диабетической нефропатии, остеоартрита, синдрома Шегрена и сепсиса (Yang, Tuzun et al., *J. Immunol*, 2005; Candia, Marquez и др., *The Journal of Rheumatology*, 2007; Scanzello, Plaas et al. *Curr Opin Rheumatol*, 2008; Deng, Ma-Krupa et al., *Circ Res*, 2009; Roger, Froidevaux et al., *PNAS*, 2009; Devaraj, Tobias et al., *Arterioscler Thromb Vase Biol*, 2011; Kim, Cho et al., *Clin Rheumatol*, 2010; Carrasco и др., *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2011; Gambuzza, Licata et al., *Journal of Neuroimmunology*, 2011; Fresno, *Archives Of Physiology And Biochemistry*, 2011; Volin and Koch, *J. Interferon Cytokine Res*, 2011; Akash, Shen et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012; Goh and Midwood, *Rheumatology*, 2012; Dasu, Ramirez et al., *Clinical Science*, 2012; Ouziel, Gustot et al., *Am J. Patho*, 2012; Ramirez and Dasu, *Curr Diabetes Rev*, 2012, Okiyama et al., *Arthritis Rheum*, 2012; Chen et al., *Arthritis Research & Therapy*, 2013; Holle, Windmoller et al., *Rheumatology (Oxford)*, 2013; Li, Wang et al., *Pharmacology & Therapeutics*, 2013; Sedimbi, Hagglof et al., *Cell Mol Life Sci*, 2013; Caso, Costa et al., *Mediators of Inflammation*, 2014; Cordiglieri, Marolda et al., *J. Autoimmun*, 2014; Jialal, Major et al., *J. Diabetes Complications*, 2014; Kaplan, Yazgan et al., *Scand J. Gastroenterol*, 2014; Talabot-Aye et al., *Cytokine*, 2014; Zong, Dorph et al., *Ann Rheum Di*, 2014; Ballak, Stienstra et al., *Cytokine*, 2015; Timper, Seelig et al., *J. Diabetes Complications*, 2015). Заболевания кожи, такие как псориаз, atopический дерматит, синдром Киндлера, буллезный пемфигоид, аллергический контактный дерматит, гнездная алопеция, инверсные угри и обыкновенные угри связаны с IRAK4-опосредованным TLR сигнальным путем, а также семейством IL-1R (Schmidt, Mitnacht et al., *J. Dermatol Sci*, 1996; Hoffmann, *J. Investig Dermatol Symp Proc*, 1999; Gilliet, Conrad et al., *Archives of Dermatology*, 2004; Niebuhr, Langnickel et al., *Allergy*, 2008; Miller, *Adv Dermatol*, 2008; Terhorst, Kalali et al., *Am J. Clin Dermatol*, 2010; Viguier, Guigue et al., *Annals of Internal Medicine*, 2010; Cevikbas, Steinhoff, *J. Invest Dermatol*, 2012; Minkis, Aksentijevich et al., *Archives of Dermatology*, 2012; Dispenza, Wolpert et al., *J. Invest Dermatol*, 2012; Minkis, Aksentijevich et al., *Archives of Dermatology*, 2012; Gresnigt and van de Veerndonk, *Seminars in Immunology*, 2013; Selway, Kurczab et al., *BMC Dermatology*, 2013; Sedimbi, Hagglof et al., *Cell Mol Life Sci*, 2013; Wollina, Koch, и др. *Indian Dermatol Online*, 2013; Foster, Baliwag et al., *The Journal of Immunology*, 2014).

Легочные нарушения, такие как фиброз легких, обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), острое повреждение легких (ALI), интерстициальное заболевание легких (ILD), саркоидоз и легочная гипертензия, также показывают ассоциацию с различными TLR-опосредованными сигнальными путями. На патогенез легочных нарушений могут влиять процессы либо инфекционного, либо неинфекционного происхождения (Ramirez Cruz, Maldonado Bernal et al., *Rev Alerg Mex*, 2004; Jeyaseelan, Chu et al., *Infection and Immunity*, 2005; Seki, Tasaka et al., *Inflammation Research*, 2010; Xiang, Fan et al., *Mediators of Inflammation*, 2010; Margaritopoulos, Antoniou et al., *Fibrogenesis & Tissue Repair*, 2010; Hilberath, Carlo et al., *The FASEB Journal*, 2011; Nadigel, Prefontaine et al., *Respiratory Research*, 2011; Kovach and Standiford, *International Immunopharmacology*, 2011; Bauer, Shapiro et al., *Mol Med*, 2012; Deng, Yang et al., *PLoS One*, 2013; Freeman, Martínez et al., *Respiratory Research*, 2013; Dubaniewicz, A., *Human Immunology*, 2013). TLR и IL-1R члены семейства также вовлечены в патогенез других воспалительных нарушений, таких как аллергия и болезнь Бехчета, подагра, системная красная волчанка, болезнь Стилла взрослых, перикардит и хронические воспалительные заболевания кишечника, такие как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, отторжение трансплантата и реакция "трансплантат против хозяина", и поэтому ингибирование IRAK4 является пригодным профилактическим и/или терапевтическим подходом (Liu-Bryan, Scott et al., *Arthritis & Rheumatism*, 2005; Piggott, Eisenbarth et al., *J. Clin Inves*, 2005; Christensen, Shupe et al., *Immunity*, 2006; Cario, *Inflammatory Bowel Diseases*, 2010; Nickerson, Christensen et al., *The Journal of Immunology*, 2010; Rakoff-Nahoum, Hao et al., *Immunity*, 2006; Heimesaat, Fischer et al., *PLoS ONE*, 2007; Heimesaat, Nogai et al., *Gut*, 2010; Kobori, Yagi et al., *J. Gastroenterol*, 2010; Schmidt, Raghavan et al., *Nat Immunol*, 2010; Shi, Mucsi et al., *Immunological Reviews*, 2010; Leventhal and Schroppel, *Kidney Int*, 2012; Chen, Lin et al., *Arthritis Res Ther*, 2013; Hao, Liu et al., *Curr Opin Gastroenterol*, 2013; Kreisel and Goldstein, *Transplant International*, 2013; Li, Wang et al., *Pharmacology & Therapeutics*, 2013; Walsh, Carthy et al., *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2013; Zhu, Jiang et al., *Autoimmunity*, 2013; Yap and Lai, *Nephrology*, 2013; Vennegaard, Dyring-Andersen et al., *Contact Dermatitis*, 2014; D'Elia, Brucato et al., *Clin Exp Rheumatol*, 2015; Jain, Thongprayoon et al., *Am J. Cardiol.*, 2015; Li, Zhang et al., *Oncol Rep.*, 2015).

На гинекологические нарушения, опосредованные TLR и семейством IL-1R, такие как аденомиоз,

дисменорея, диспареуния и эндометриоз, особенно ассоциированная с эндометриозом боль и другие симптомы, ассоциированные с эндометриозом, такие как дисменорея, диспареуния, дизурия и дисхезия, может оказывать положительное влияние профилактическое и/или терапевтическое применение ингибиторов IRAK4 (Akoum, Lawson et al., *Human Reproduction*, 2007; Allhorn, Boing et al., *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2008; Lawson, Bourcier et al., *Journal of Reproductive Immunology*, 2008; Sikora, Mielczarek-Palacz et al., *American Journal of Reproductive Immunology*, 2012; Khan, Kitajima et al., *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2013; Santulli, Borghese et al., *Human Reproduction*, 2013). Профилактическое и/или терапевтическое применение ингибиторов IRAK4 также может оказывать положительное влияние на атеросклероз (Seneviratne, Sivagurunathan et al., *Clinica Chimica Acta*, 2012; Falck-Hansen, Kasiteridi et al., *International Journal of Molecular Sciences*, 2013; Sedimbi, Hagglof et al., *Cell Mol Life Sci*, 2013).

В дополнение к уже перечисленным нарушениям, IRAK4-опосредованные TLR-процессы описаны в патогенезе нарушений зрения, таких как ишемия сетчатки глаза, кератит, аллергический конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит, дегенерация желтого пятна и увеит (Kaarniranta and Salminen, *J. Mol Med (Berl)*, 2009; Sun and Pearlman, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2009; Redfern and McDermott, *Experimental Eye Research*, 2010; Kezic, Taylor et al., *J. Leukoc Biol*, 2011; Chang, McCluskey et al., *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 2012; Guo, Gao et al., *Immunol Cell Biol*, 2012; Lee, Hattori et al., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012; Qi, Zhao et al., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2014).

Ингибирование IRAK4 также является подходящим терапевтическим подходом для фиброзных нарушений, например фиброза печени, миокардита, первичного билиарного цирроза, муковисцидоза (Zhao, Zhao et al., *Scand J Gastroenterol*, 2011; Benias, Gopal et al., *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2012; Yang, L. and E. Seki, *Front Physiol*, 2012; Liu, Hu et al., *Biochim Biophys Acta*, 2015).

В силу ключевого положения, которое IRAK4 имеет в нарушениях, опосредованных TLR и семейством IL-1R, ингибиторами IRAK4 можно лечить хронические заболевания печени, например жировой гепатит печени и особенно неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD) и/или неалкогольный стеатогепатит (NASH), алкогольный стеатогепатит (ASH) превентивным и/или терапевтическим способом (Nozaki, Saibara et al., *Alcohol Clin Exp Res*, 2004; Csak, T., A. Velayudham et al., *Am J. Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011; Miura, Kodama et al., *Gastroenterology*, 2010; Kamari, Shaish et al., *J. Hepatol*, 2011; Ye, Li et al., *Gut*, 2012; Roh, Seki, *J. Gastroenterol Hepatol*, 2013; Ceccarelli, S., V. Nobili et al., *World J. Gastroenterol*, 2014; Miura, Ohnishi, *World J. Gastroenterol*, 2014; Stojavljevic, Palcic et al., *World J. Gastroenterol*, 2014).

Благодаря центральной роли IRAK4 в TLR-опосредованных процессах, ингибирование IRAK4 также обеспечивает лечение и/или предотвращение сердечно-сосудистых и неврологических нарушений, таких как, например, реперфузионное повреждение миокарда, инфаркт миокарда, гипертензия (Oyama, Blais et al., *Circulation*, 2004; Timmers, Sluijter et al., *Circulation Research*, 2008; Fang and Hu, *Med Sci Monit*, 2011; Bijani, *International Reviews of Immunology*, 2012; Bomfim, Dos Santos et al., *Clin Sci (Lond)*, 2012; Christia and Frangogiannis, *European Journal of Clinical Investigation*, 2013; Thompson and Webb, *Clin Sci (Lond)*, 2013; Hernanz, Martínez-Revelles et al., *British Journal of Pharmacology*, 2015; Frangogiannis, *Curr Opin Cardiol*, 2015; Bomfim, Echem et al., *Life Sciences*, 2015), а также болезнь Альцгеймера, удар, черепно-мозговая травма, боковой амиотрофический склероз (ALS) и болезнь Паркинсона (Brough, Tyrrell et al., *Trends in Pharmacological Sciences*, 2011; Carty and Bowie, *Biochemical Pharmacology*, 2011; Denes, Kitazawa, Cheng et al., *The Journal of Immunology*, 2011; Lim, Kou et al., *The American Journal of Pathology*, 2011; Béraud and Maguire-Zeiss, *Parkinsonism & Related Disorders*, 2012; Denes, Wilkinson et al., *Disease Models & Mechanisms*, 2013; Noelker, Morel et al., *Sci. Rep.*, 2013; Wang, Wang et al., *Stroke*, 2013; Xiang, Chao et al., *Rev Neurosci*, 2015; Lee, Lee et al., *J. Neuroinflammation*, 2015).

Из-за вовлечения TLR-опосредованных сигналов и сигналов опосредованных семейством IL-1 рецептора посредством IRAK4 в случае зуда и боли, включая острую, хроническую, воспалительную и невропатическую боль, можно предположить наличие терапевтического эффекта в случае указанных показаний при ингибировании IRAK4. Примеры боли включают гипералгезию, аллодинию, предметную боль, ассоциированную с эндометриозом боль, послеоперационную боль, боль при интерстициальном цистите, CRPS (комплексный региональный болевой синдром), невралгию тройничного нерва, простатит, боль, вызванную повреждением спинного мозга, боль, вызванную воспалением, боль в пояснице, боль при раке, боль, связанную с химиотерапией, невропатию, индуцированную лечением ВИЧ, боль, вызванную ожогом, и хроническую боль (Wolf, Livshits et al., *Brain, Behavior, and Immunity*, 2008; Kim, Lee et al., *Toll-like Receptors: Roles in Infection and Neuropathology*, 2009; del Rey, Apkarian et al., *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2012; Guerrero, Cunha et al., *European Journal of Pharmacology*, 2012; Kwok, Hutchinson et al., *PLoS ONE*, 2012; Nicotra, Loram et al., *Experimental Neurology*, 2012; Chopra and Cooper, *J. Neuroimmune Pharmacol*, 2013; David, Ratnayake et al., *Neurobiology of Disease*, 2013; Han, Zhao et al., *Neuroscience*, 2013; Liu and Ji, *Pflugers Arch.*, 2013; Stokes, Cheung et al., *Journal of Neuroinflammation*, 2013; Zhao, Zhang et al., *Neuroscience*, 2013; Liu, Zhang et al., *Cell Research*, 2014; Park, Stokes et al., *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014; Van der Watt, Wilkinson et al., *BMC Infect Dis*, 2014; Won, K. A.,

M. J. Kim et al., *J. Pain*, 2014; Min, Ahmad et al., *Photochem Photobiol.*, 2015; Schrepf, Bradley et al., *Brain Behav Immun*, 2015; Wong, L., J. D. Done et al., *Prostate*, 2015).

Это также относится к некоторым онкологическим нарушениям. Определенные лимфомы, например, ABC-DLBCL (активированная В-клеточная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома), лимфома из клеток мантийной зоны и болезнь Вальденстрема, а также хронический лимфолейкоз, меланома, опухоль поджелудочной железы и гепатокарцинома, характеризуются мутациями в MyD88 или изменениями в активности MyD88, которые можно лечить применением ингибитора IRAK4 (Ngo, Young et al., *Nature*, 2011; Puente, Pinyol et al., *Nature*, 2011; Ochi, Nguyen et al., *J. Exp Med*, 2012; Srivastava, Geng et al., *Cancer Research*, 2012; Treon, Xu et al., *New England Journal of Medicine*, 2012; Choi, Kim et al., *Human Pathology*, 2013; (Liang, Chen et al., *Clinical Cancer Research*, 2013). Более того, MyD88 играет важную роль в Ras-зависимых опухолях, вследствие чего ингибиторы IRAK4 также пригодны для их лечения (Kfoury, A., K. L. Corf et al., *Journal of the National Cancer Institute*, 2013). Также можно предположить наличие терапевтического эффекта при раке молочной железы, карциноме яичников, колоректальной карциноме, карциноме головы и шеи, раке легких, раке предстательной железы посредством ингибирования IRAK4, поскольку упомянутые показания связаны с данным сигнальным путем (Szczepanski, Czystowska et al., *Cancer Res*, 2009; Zhang, He et al., *Mol Biol Rep*, 2009; Wang, Qian et al., *Br J. Cancer* Kim, 2010; Jo et al., *World J. Surg Oncol*, 2012; Zhao, Zhang, и др.; *Front Immunol*, 2014; Chen, Zhao et al., *Int J. Clin Exp Pathol*, 2015).

Лечение воспалительных нарушений, таких как CAPS (криопирин-ассоциированные периодические синдромы), включая FCAS (семейный холодовой аутовоспалительный синдром), MWS (синдром Макла-Уэlsa), NOMID (мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста) и CONCA (хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный) синдром; FMF (семейная средиземноморская лихорадка), HIDS (гипер-IgD синдром), TRAPS (периодический синдром, ассоциированный с рецептором 1 фактора некроза опухолей), ювенильный идиопатический артрит, болезнь Стилла взрослых, болезнь Адамантиада-Бехчета, ревматоидный артрит, остеоартрит, сухой кератоконъюнктивит, PAPA синдром (гнояный артрит, гангренозная пиодермия и акне), синдром Шницлера и синдром Шегрена осуществляют с помощью блокирования сигнального пути IL-1; соответственно, в данном случае ингибитор IRAK4 также пригоден для лечения упомянутых заболеваний (Narayanan, Corrales et al., *Cornea*, 2008; Brenner, Ruzicka et al., *British Journal of Dermatology*, 2009; Henderson and Goldbach-Mansky, *Clinical Immunology*, 2010; Dinarello, *European Journal of Immunology*, 2011; Gul, Tugal-Tutkun et al., *Ann Rheum Dis*, 2012; Pettersson, *Annals of Medicine* Peterson, 2012; Ruperto, Brunner et al., *New England Journal of Medicine*, 2012; Nordstrom, Knight et al., *The Journal of Rheumatology*, 2012; Vijmasi, Chen et al., *Mol Vis*, 2013; Yamada, Arakaki et al., *Opinion on Therapeutic Targets*, 2013; de Koning, *Clin Transl Allergy*, 2014). Лиганд IL-33R, IL-33 вовлечен, в частности, в патогенез острой почечной недостаточности, и поэтому ингибирование IRAK4 для профилактики и/или лечения является подходящим терапевтическим подходом (Аксау, Nguyen et al., *Journal of the American Society of Nephrology*, 2011). Компоненты семейства рецептора IL-1 связывают с инфарктом миокарда, различными легочными нарушениями, такими как астма, ХОЗЛ, идиопатическая интерстициальная пневмония, аллергический ринит, легочный фиброз и острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), и поэтому при ингибировании IRAK4 следует ожидать профилактического и/или терапевтического действия в случае упомянутых показаний (Kang, Homer et al., *The Journal of Immunology*, 2007; Imaoka, Hoshino et al., *European Respiratory Journal*, 2008; Couillin, Vasseur et al., *The Journal of Immunology*, 2009; Abbate, Kontos et al., *The American Journal of Cardiology*, 2010; Lloyd, *Current Opinion in Immunology*, 2010; Pauwels, Bracke et al., *European Respiratory Journal*, 2011; Haenuki, Matsushita et al., *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012; Yin, Li et al., *Clinical & Experimental Immunology*, 2012; Abbate, Van Tassel et al., *The American Journal of Cardiology*, 2013; Alexander-Brett et al., *The Journal of Clinical Investigation*, 2013; Bunting, Shadie et al., *BioMed Research International*, 2013; Byers, Alexander-Brett et al., *The Journal of Clinical Investigation*, 2013; Kawayama, Okamoto et al., *J. Interferon Cytokine Res*, 2013; Martínez-González, Roca et al., *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2013; Nakanishi, Yamaguchi et al., *PLoS ONE*, 2013; Qiu, Li et al., *Immunology*, 2013; Li, Guabiraba et al., *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014; Saluja, Ketelaar et al., *Molecular Immunology*, 2014; Lugrin, Parapanov et al., *The Journal of Immunology*, 2015).

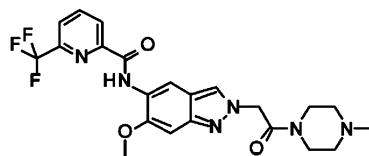
В предшествующем уровне техники раскрыто множество ингибиторов IRAK4 (см., например, *Annual Reports in Medicinal Chemistry* (2014), 49, 117-133).

US 8293923 и US 20130274241 раскрывают ингибиторы IRAK4, имеющие 3-замещенную структуру индазола. Описание 2-замещенных индазолов отсутствует.

WO 2013106254 и WO 2011153588 раскрывают 2,3-дизамещенные производные индазола.

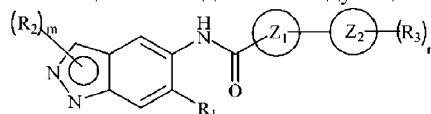
WO 2007091107 описывает 2-замещенные производные индазола для лечения мышечной дистрофии Дюшенна. Раскрытые соединения не имеют 6-гидроксиалкильного замещения.

WO 2015091426 описывает индазолы, такие как в примере 64, замещенные в положении 2 карбоксамидной боковой цепью.



Пример 64

WO 2015104662 раскрывает 2-замещенные индазолы следующей общей формулы:

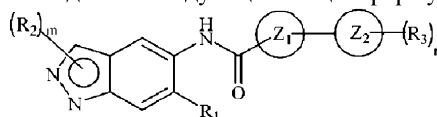


в которой R_2 представляет собой алкильную или циклоалкильную группу. Приведены точные описания 2-замещенных индазолов, имеющих метильную, 2-метоксиэтильную и циклопентильную группы в положении 2 (примеры 1, 4 и 76). Также в примере 117 описано производное индазола, имеющее гидроксиэтильный заместитель в положении 1. Однако не описаны производные индазола, имеющие 3-гидрокси-3-метилбутильный заместитель в положении 1 или 2.

Индазолы, имеющие гидроксилзамещенную алкильную группу в положении 2, в целом охватываются общей формулой, но явно не раскрыты в WO 2015104662.

Индазолы, имеющие алкильную группу в положении 2, где алкильная группа дополнительно замещена метилсульфонильной группой, не охватываются общей формулой и определениями R_2 заместителей в WO 2015104662.

В дополнение к вышеописанной схеме замещения на индазоле в положениях 1 и 2, в WO 2015104662 описаны индазолы, имеющие замещение в положении 6, для которого R_1 определяют следующим образом: алкил, циано $-NR_aR_b$ или необязательно замещенные группы, выбранные из циклоалкила, арила или гетероциклила, где заместители независимо представляют собой алкил, алкокси, галоген, гидроксил, гидроксиалкил, amino, аминоалкил, нитро, циано, галогеналкил, галогеналкокси, $-OCOCH_2$ -O-алкил, $-OP(O)(O\text{-алкил})_2$ или $-CH_2-OP(O)(O\text{-алкил})_2$. Для соединений имидазола, в которых R_1 представляет собой алкильную группу, действительная дата подачи заявки - 7 января 2015 г. (международная дата подачи WO 2015104662). Индийские заявки 146/CHE/2014 и 3018/CHE/2014, приоритет которых заявлен, не раскрывают никаких соединений индазола, для которых R_1 представляет собой алкильную группу. Таким образом, соединения индазола следующей общей формулы:



в которой R_1 необязательно представляет собой замещенную алкильную группу, впервые описаны 7 января 2015 г. и, следовательно, после даты приоритета настоящей заявки.

Примеры заместителей в положении 6, описанные в WO 2015104662 для R_1 , представляют собой циклопропил, циклогексил, циано, 3-фторфенил и насыщенные гетероциклические заместители. Индазолы, имеющие гидроксилзамещенную алкильную группу в положении 6, явно не описаны в WO 2015104662.

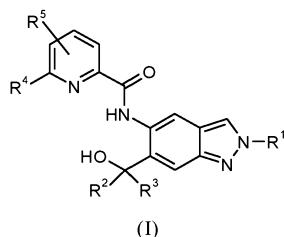
Задача, решаемая настоящим изобретением, заключается в обеспечении новых соединений, которые действуют в качестве ингибиторов ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 киназы-4 (IRAK4).

Новые ингибиторы IRAK4 особенно пригодны для лечения и предотвращения пролиферативных, метаболических и воспалительных нарушений, которые характеризуются излишне остро реагирующей иммунной системой. В частности, могут быть упомянуты воспалительные поражения кожи, сердечно-сосудистые нарушения, легочные нарушения, нарушения со стороны глаз, неврологические нарушения, болевые нарушения и рак.

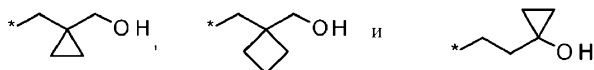
Кроме того, новые ингибиторы IRAK4 пригодны для лечения и предотвращения аутоиммунных и воспалительных нарушений, особенно ревматоидного артрита, рассеянного склероза, системной красной волчанки, спондилоартрита и подагры;

метаболических нарушений, особенно нарушений печени, таких как жировая печень; и гинекологических нарушений, особенно эндометриоза и эндометриоз-ассоциированной боли и других эндометриоз-ассоциированных симптомов, таких как дисменорея, диспареуния, дизурия и дисхезия.

Настоящее изобретение обеспечивает соединения общей формулы (I)



в которой R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, где C_1 - C_6 -алкильная группа незамещена или моно- или полизамещена одинаково или по-разному галогеном, гидроксилом, незамещенным или моно- или полигалогензамещенным C_3 - C_6 -циклоалкилом или R^6 , R^7SO_2 , R^7SO или R^8O группой, или группу, выбранную из:



где * означает место присоединения группы к остальной части молекулы;

R^2 и R^3 всегда имеют одинаковое определение и оба представляют собой либо водород, либо C_1 - C_6 -алкил;

R^4 представляет собой галоген, циано, незамещенный или однократно или многократно, одинаково или по-разному замещенный C_1 - C_6 -алкил или незамещенный или однократно или многократно, одинаково или по-разному замещенный C_3 - C_6 -циклоалкил, и заместители выбраны из группы галогена и гидроксила;

R^5 представляет собой водород, галоген или незамещенный или моно- или полигалогензамещенный C_1 - C_6 -алкил;

R^6 представляет собой незамещенный или моно- или диметилзамещенный моноциклический насыщенный гетероцикл, содержащий 4-6 атомов кольца, который содержит гетероатом или гетерогруппу из группы O, S, SO и SO_2 ;

R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, где C_1 - C_6 -алкильная группа незамещена или моно- или полизамещена одинаково или по-разному галогеном, гидроксилом или C_3 - C_6 -циклоалкилом, или

R^7 представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^8 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, где C_1 - C_6 -алкильная группа незамещена или моно- или полизамещена одинаково или по-разному галогеном;

и их диастереомеры, энантиомеры, метаболиты, соли, сольваты или сольваты солей.

В случае синтеза промежуточных соединений и рабочих примеров изобретения, описанных ниже, любое соединение, указанное в форме соли, соответствующего основания или кислоты обычно представляет собой соль, полученную путем соответствующего способа получения и/или очистки, точный стехиометрический состав которой обычно не известен. Если не указано более подробно, дополнения к названиям и структурным формулам, такие как "гидрохлорид", "трифторацетат", "натриевая соль" или " $xHCl$ ", " xCF_3COOH ", " xNa^+ " не следует понимать в качестве стехиометрических характеристик таких солей, они имеют лишь описательный характер в отношении солеобразующих компонентов, содержащихся в них.

Этот подход применяется в случае, если промежуточные соединения синтеза или рабочие примеры или их соли получали с помощью описанных способов получения и/или очистки в форме сольватов, например, гидратов, стехиометрический состав которых (если они определенного типа) не известен.

Соединения в соответствии с изобретением представляют собой соединения формулы (I) и их соли, сольваты и сольваты солей, соединения, охватываемые формулой (I) и формул, упомянутых ниже, и их соли, сольваты и сольваты солей и соединения, охватываемые формулой (I) и упомянутые ниже в качестве вариантов осуществления, и их соли, сольваты и сольваты солей, если только соединения, охватываемые формулой (I) и упомянутые ниже, не являются солями, сольватами и сольватами солей.

Предпочтительные соли в контексте настоящего изобретения представляют собой физиологически приемлемые соли соединений в соответствии с изобретением. Однако изобретение также охватывает соли, которые сами непригодны для фармацевтических применений, но которые можно применять, например, для выделения или очистки соединений в соответствии с изобретением.

Физиологически приемлемые соли соединений в соответствии с изобретением включают кислотнo-аддитивные соли минеральных кислот, карбоновых кислот и сульфоновых кислот, например, соли соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, толуолсульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, нафталиндисульфоновой кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, пропионовой кислоты, молочной кислоты, винной кислоты, яблочной кислоты, лимонной кислоты, фумаровой кислоты, малеиновой кислоты и бензойной кислоты.

Физиологически приемлемые соли соединений в соответствии с изобретением также включают соли обычных оснований, в качестве примера и с предпочтением - соли щелочных металлов (например,

соли натрия и калия), соли щелочноземельных металлов (например, соли кальция и магния) и соли аммония - производные аммиака или органических аминов, содержащих от 1 до 16 атомов углерода, в качестве примера и с предпочтением - этиламина, диэтиламина, триэтиламина, этилдиизопропиламина, моноэтаноламина, диэтанолламина, триэтанолламина, дициклогексиламина, диметиламиноэтанола, прокаина, дибензиламина, N-метилморфолина, аргинина, лизина, этилендиамина и N-метилпиперидина.

Сольваты в контексте изобретения описаны в качестве форм соединений в соответствии с изобретением, которые в твердом или жидком состоянии образуют комплекс путем координации с молекулами растворителя. Гидраты представляют собой особую форму сольватов, в которых координация происходит с водой.

Соединения в соответствии с изобретением могут, в зависимости от их структуры, существовать в различных стереоизомерных формах, т.е. в форме конфигурационных изомеров или в случае необходимости конформационных изомеров (энантиомеров и/или диастереомеров, включая таковые в случае атропоизомеров). Следовательно, настоящее изобретение охватывает энантиомеры и диастереомеры, и их соответствующие смеси. Стереοизомерно однородные составляющие можно выделить из таких смесей энантиомеров и/или диастереомеров известным способом; для этой цели предпочтительно применяют хроматографические способы, особенно ВЭЖХ хроматографию на ахиральной или хиральной фазе.

Если соединения в соответствии с изобретением могут встречаться в таутомерных формах, настоящее изобретение охватывает все таутомерные формы.

Настоящее изобретение также охватывает все пригодные изотопные варианты соединений в соответствии с изобретением. Изотопный вариант соединения в соответствии с изобретением понимают в данном случае в значении соединения, в котором по меньшей мере один атом в рамках такого соединения в соответствии с изобретением заменен на другой атом того же атомного номера, но с атомной массой, другой, чем атомная масса, которая обычно или преимущественно встречается в природе. Примерами изотопов, которые можно включить в соединение в соответствии с изобретением, являются изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и йода, такие как ²H (дейтерий), ³H (тритий), ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁹I и ¹³¹I. Особые изотопные варианты соединения в соответствии с изобретением, особенно варианты, в которые включены один или несколько радиоактивных изотопов, могут быть полезными, например, для исследования механизма действия или распределения активного ингредиента в организме; вследствие сравнительной легкости получения и обнаружения, для этой цели пригодны особенно соединения, меченые изотопами ³H или ¹⁴C. Кроме того, введение изотопов, например дейтерия, может приводить к особым терапевтическим преимуществам в результате большей метаболической стабильности соединения, например, к удлинению периода полураспада в организме или к снижению требуемой активной дозы; следовательно, такие модификации соединений в соответствии с изобретением могут в некоторых случаях также составлять предпочтительный вариант настоящего изобретения. Изотопные варианты соединений в соответствии с изобретением можно получить способами, известными специалисту в данной области техники, например, с помощью методов, описанных ниже, и методик, описанных в рабочих примерах, путем использования соответствующих изотопных модификаций соответствующих реагентов и/или исходных соединений.

Настоящее изобретение далее обеспечивает все возможные кристаллические и полиморфные формы соединений в соответствии с изобретением, где полиморфы могут присутствовать либо в виде отдельных полиморфов, либо в виде смеси множества полиморфов во всех интервалах концентраций.

Кроме того, настоящее изобретение также охватывает пролекарства соединений в соответствии с изобретением. Термин "пролекарства" в данном контексте включает соединения, которые сами могут быть биологически активными или неактивными, но которые превращаются в соединения изобретения во время их пребывания в организме (например, метаболически или гидролитически).

В контексте настоящего изобретения, если не указано иное, заместители имеют следующие значения.

Алкил в контексте изобретения означает алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, имеющую указанное конкретное число атомов углерода. Примеры включают метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изобутил, 1-метилпропил, 2-метилпропил, трет-бутил, н-пентил, 1-этилпропил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил, н-гексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1-этилбутил и 2-этилбутил. Предпочтение отдают метилу, этилу, н-пропилу, н-бутилу, 2-метилбутилу, 3-метилбутилу и 2,2-диметилпропилу.

Циклоалкил в контексте изобретения означает моноциклическую насыщенную алкильную группу, имеющую указанное в каждом случае конкретное число атомов углерода. Предпочтительные примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Алкокси в контексте изобретения означает алкоксигруппу с прямой или разветвленной цепью, имеющую указанное в каждом случае конкретное число атомов углерода. Предпочтительными являются 1-6 атомов углерода. Примеры включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, 1-метилпропокси, н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, н-пентокси, изопентокси, 1-этилпропокси, 1-метилбутокси, 2-метилбутокси, 3-метилбутокси и н-гексокси. Особое предпочтение отдают линейной или разветвленной

Особенно предпочтительными для R^7 являются метил, этил или гидроксипропил. Наибольшее предпочтение для R^7 отдают метилу.

Это означает, что в случае C_1 - C_6 -алкильной группы, замещенной R^7SO_2 - или R^7SO -, в контексте R^1 , предпочтение отдают C_1 - C_6 -алкилу, замещенному C_1 - C_6 -алкил- SO_2 или C_1 - C_6 -алкил- SO . Для R^1 предпочтение особенно отдают метилсульфонилэтилу и метилсульфонилпропилу. Наибольшее предпочтение отдают метилсульфонилэтилу.

Для R^8 предпочтение отдают незамещенной C_1 - C_4 -алкильной группе или трифторзамещенной C_1 - C_4 -алкильной группе. Особое предпочтение отдают метилу, этилу, трифторметилу или 2,2,2-трифторэтилу. Наибольшее предпочтение отдают метилу, трифторметилу или 2,2,2-трифторэтилу.

Предпочтение отдают соединениям формулы (I), в которых

R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, где C_1 - C_6 -алкильная группа незамещена или моно- или полизамещена одинаково или по-разному фтором, гидроксильной группой или R^6 , R^7SO_2 , R^7SO или R^8O группой;

R^2 и R^3 всегда имеют одно и то же определение и оба представляют собой либо водород, либо C_1 - C_3 -алкил;

R^4 представляет собой галоген, циано или C_1 - C_3 -алкил, где C_1 - C_3 -алкильная группа незамещена или моно- или полизамещена одинаково или по-разному галогеном или гидроксильной группой;

R^5 представляет собой водород, фтор, хлор или C_1 - C_3 -алкил;

R^6 представляет собой оксетанил или тетрагидрофуранил;

R^7 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, где C_1 - C_4 -алкильная группа незамещена или монозамещена гидроксильной группой или циклопропилу или замещена тремя атомами фтора;

R^8 представляет собой незамещенный C_1 - C_4 -алкил или трифторзамещенный C_1 - C_4 -алкил; и их диастереомерам, энантиомерам, метаболитам, солям, сольватам или сольватам солей.

Предпочтение дополнительно отдают соединениям формулы (I), в которой

R^1 представляет собой C_2 - C_6 -алкил, где C_2 - C_6 -алкил незамещен, или C_2 - C_6 -алкил моно-, ди- или трифторзамещен, или C_2 - C_6 -алкил монозамещен гидроксильной группой, R^6 , R^7SO_2 или R^8O , или в котором R^1 представляет собой оксетанилзамещенный C_1 - C_3 -алкил;

R^2 и R^3 всегда имеют одно и то же определение и оба представляют собой либо водород, либо метил;

R^4 представляет собой незамещенную или моно- или полигалогензамещенную C_1 - C_3 -алкильную группу или C_1 - C_3 -алкильную группу, замещенную одной гидроксильной группой, или C_1 - C_3 -алкильную группу, замещенную одной гидроксильной группой и тремя атомами фтора;

R^5 представляет собой водород, фтор или C_1 - C_3 -алкил;

R^7 представляет собой C_1 - C_3 -алкил;

R^8 представляет собой C_1 - C_4 -алкил, где C_1 - C_4 -алкильная группа незамещена или моно-, ди- или трифторзамещена;

и их диастереомерам, энантиомерам, метаболитам, солям, сольватам или сольватам солей.

Особое предпочтение также отдают соединениям общей формулы (I), в которой

R^1 представляет собой

C_2 - C_5 -алкильную группу, замещенную гидроксильной группой, или C_1 - C_3 -алкокси, или трифторметокси, или 2,2,2-трифторэтокси, или трифторметилом, или

метил- SO_2 -замещенную C_2 - C_4 -алкильную группу, или

оксетан-3-ил-замещенную C_1 - C_2 -алкильную группу;

R^2 и R^3 всегда имеют одно и то же определение и оба представляют собой водород или метил;

R^4 представляет собой метил, этил, трифтор- C_1 - C_3 -алкил, дифтор- C_1 - C_3 -алкил, гидроксиметил, 1-гидроксипропил, 2-гидроксипропан-2-ил и 2,2,2-трифтор-1-гидроксипропил и

R^5 представляет собой водород, фтор или метил;

и их диастереомерам, энантиомерам, метаболитам, солям, сольватам или сольватам солей.

Наибольшее предпочтение отдают соединениям, в которых

R^1 представляет собой 4,4,4-трифторбутил, 3-гидрокси-3-метилбутил, 3-гидроксибутил, 3-метоксипропил, 3-гидроксипропил, 3-гидрокси-2-метилпропил, 3-гидрокси-2,2-диметилпропил, 3-трифторметоксипропил, 2-метоксиэтил, 2-гидроксиэтил, 2-(метилсульфонил)этил или 3-(метилсульфонил)пропил;

R^2 и R^3 оба представляют собой метил или водород;

R^4 представляет собой дифторметил, трифторметил или метил и

R^5 представляет собой водород или фтор;

и их диастереомерам, энантиомерам, метаболитам, солям, сольватам или сольватам солей.

Наибольшее предпочтение также отдают соединениям, в которых

R^1 представляет собой 3-гидрокси-3-метилбутил, 3-гидроксибутил, 3-гидрокси-2-метилпропил, 3-гидрокси-2,2-диметилпропил, 3-(метилсульфонил)пропил или 2-(метилсульфонил)этил;

R^2 и R^3 оба представляют собой метил;

R^4 представляет собой дифторметил или трифторметил и

R^5 представляет собой водород;

и их диастереомерам, энантиомерам, метаболитам, солям, сольватам или сольватам солей.

Особое предпочтение также отдают соединениям, в которых

R^1 представляет собой 3-гидрокси-3-метилбутил, 3-гидроксибутил, 3-гидрокси-2-метилпропил, 3-гидрокси-2,2-диметилпропил, 3-(метилсульфонил)пропил или 2-(метилсульфонил)этил;

R^2 и R^3 оба представляют собой метил;

R^4 представляет собой метил и

R^5 представляет собой фтор, где R^5 находится в орто-положении к R^4 ;

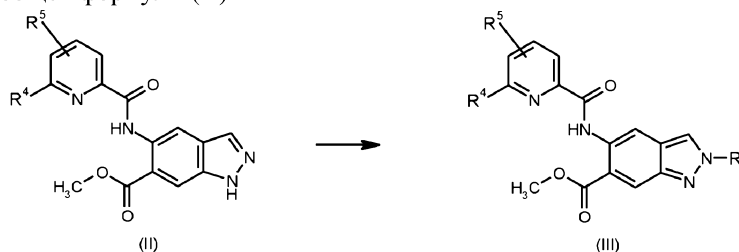
и их диастереомерам, энантиомерам, метаболитам, солям, сольватам или сольватам солей.

Настоящее изобретение, в частности, обеспечивает следующие соединения:

- 1) N-[6-(2-Гидроксипропан-2-ил)-2-(2-метоксиэтил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид
- 2) N-[6-(Гидроксиметил)-2-(2-метоксиэтил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид
- 3) N-[6-(2-Гидроксипропан-2-ил)-2-(3-метоксипропил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид
- 4) N-[6-(Гидроксиметил)-2-(3-метоксипропил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид
- 5) N-[2-(2-Гидроксиэтил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид
- 6) N-[6-(2-Гидроксипропан-2-ил)-2-(3-гидроксипропил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид
- 7) N-[2-(2-Гидроксиэтил)-6-(гидроксиметил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид
- 8) N-[6-(2-Гидроксипропан-2-ил)-2-(оксетан-3-илметил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид
- 9) N-[6-(Гидроксиметил)-2-(оксетан-3-илметил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид
- 10) N-{6-(2-Гидроксипропан-2-ил)-2-[3-(метилсульфонил)пропил]-2Н-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид
- 11) N-[2-(3-Гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид
- 12) N-{6-(2-Гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2Н-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид
- 13) 6-(Дифторметил)-N-[2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид
- 14) 6-(Дифторметил)-N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2Н-индазол-5-ил}пиридин-2-карбоксамид

- 15) 6-(Дифторметил)-N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-(3-гидроксипропил)-2Н-индазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид
- 16) N-[6-(2-Гидроксипропан-2-ил)-2-(4,4,4-трифторбутил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид
- 17) N-{6-(2-Гидроксипропан-2-ил)-2-[3-(трифторметокси)пропил]-2Н-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид
- 18) N-{6-(2-Гидроксипропан-2-ил)-2-[3-(2,2,2-трифторэтокси)пропил]-2Н-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид
- 19) 5-Фтор-N-[2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамид
- 20) N-[2-(3-Гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамид
- 21) 6-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-(4,4,4-трифторбутил)-2Н-индазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид
- 22) N-{2-[2-(1-Гидроксициклопропил)этил]-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает способ получения соединений общей формулы (III) из соединений общей формулы (II)



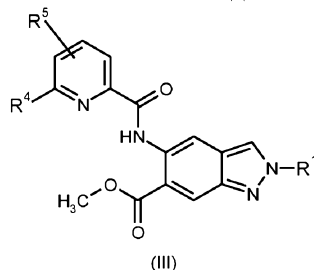
где R¹ представляет собой 4,4,4-трифторбутил, 3-гидрокси-3-метилбутил, 3-метоксипропил, 3-гидроксипропил, 3-гидрокси-2-метилпропил, 3-гидрокси-2,2-диметилпропил, 3-трифторметоксипропил, 2-метоксиэтил, 2-гидроксиэтил, 2-(метилсульфонил)этил, 3-(метилсульфонил)пропил или 2-(1-гидроксициклопропил)этил;

R⁴ представляет собой дифторметил, трифторметил или метил и

R⁵ представляет собой водород или фтор;

по реакции (II) с соответствующим образом замещенными алкилгалогенидами или алкил 4-метилбензолсульфонатами в присутствии карбоната калия.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает соединения общей формулы (III)



в которой R¹ представляет собой 4,4,4-трифторбутил, 3-гидрокси-3-метилбутил, 3-метоксипропил, 3-гидроксипропил, 3-гидроксибутил, 3-гидрокси-2-метилпропил, 3-гидрокси-2,2-диметилпропил, 3-трифторметоксипропил, 2-метоксиэтил, 2-гидроксиэтил, 2-(метилсульфонил)этил, 3-(метилсульфонил)пропил или 2-(1-гидроксициклопропил)этил;

R⁴ представляет собой дифторметил, трифторметил или метил и

R⁵ представляет собой водород или фтор;

и их диастереомеры, энантиомеры, метаболиты, соли, сольваты или сольваты солей.

Предпочтение особенно отдают следующим соединениям общей формулы (III):

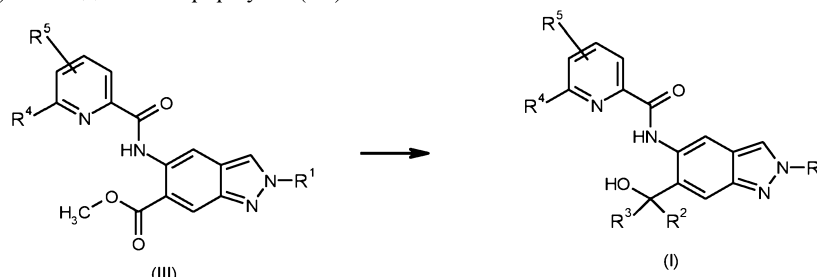
метил 5-{{(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)карбонил}амино}-2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2Н-индазол-6-карбоксилат и

метил 2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-2Н-индазол-6-карбоксилат.

Соединения общей формулы (III) пригодны для получения части соединений общей формулы (I).

Кроме того, соединения общей формулы (III) являются ингибиторами ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 киназы-4 (IRAK4).

Изобретение также относится к способу получения соединений в соответствии с изобретением общей формулы (I) из соединений формулы (III)



в которых R¹ представляет собой 4,4,4-трифторбутил, 3-гидрокси-3-метилбутил, 3-гидроксибутил, 3-метоксипропил, 3-гидроксипропил, 3-гидрокси-2-метилпропил, 3-гидрокси-2,2-диметилпропил, 3-трифторметоксипропил, 2-метоксиэтил, 2-гидроксиэтил, 3-(метилсульфонил)пропил, 2-(1-гидроксициклопропил)этил;

R² и R³ представляют собой метил;

R⁴ представляет собой дифторметил, трифторметил или метил и

R⁵ представляет собой водород или фтор;

по реакции Гриньяра с метилмагнийбромидом.

Соединения в соответствии с изобретением действуют в качестве ингибиторов киназы IRAK4 и обладают непредвиденно полезным спектром фармакологической активности.

Таким образом, в дополнение к объекту изобретения, упомянутому выше, настоящее изобретение также обеспечивает применение соединений в соответствии с изобретением для лечения и/или профилактики заболеваний у человека и животных.

Лечение и/или профилактика гинекологических нарушений, воспалительных поражений кожи, сердечно-сосудистых нарушений, легочных нарушений, нарушений со стороны глаз, аутоиммунных нарушений, болевых нарушений, нарушений обмена веществ, подагры, печеночных нарушений, метаболического синдрома, резистентности к инсулину и рака ингибиторами IRAK4 в соответствии с изобретением является особенно предпочтительным.

Соединения в соответствии с изобретением пригодны для профилактики и/или лечения различных нарушений и состояний, связанных с заболеванием, особенно, нарушений, опосредованных TLR (за исключением TLR3) и/или семейством рецепторов IL-1 и/или нарушений, патология которых опосредована непосредственно IRAK4. IRAK4-ассоциированные нарушения включают такие как рассеянный склероз, атеросклероз, инфаркт миокарда, болезнь Альцгеймера, индуцированный вирусами миокардит, подагра, синдром Фогта-Коянаги-Гарада, красная волчанка, псориаз, спондилоартрит и артрит.

Соединения в соответствии с изобретением также можно применять для профилактики и/или лечения нарушений, опосредованных MyD88 и TLR (за исключением TLR3). Таковые включают рассеянный склероз, ревматоидный артрит, спондилоартрит (особенно псориатический спондилоартрит и болезнь Бехтерева), метаболический синдром, включая резистентность к инсулину, сахарный диабет, остеоартрит, синдром Шегрена, гигантоклеточный артериит, сепсис, поли- и дерматомиозит, поражения кожи, такие как псориаз, атопический дерматит, гнездная алопеция, инверсные угри и обыкновенные угри, легочные нарушения, такие как фиброз легких, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), острое повреждение легких (ALI), интерстициальное заболевание легких (ILD), саркоидоз и легочная гипертензия.

Благодаря механизму действия соединений в соответствии с изобретением, они пригодны для профилактики и/или лечения TLR-опосредованных нарушений, таких как болезнь Бехчета, подагра, эндометриоз и эндометриоз-ассоциированная боль и другие эндометриоз-ассоциированные симптомы, такие как дисменоррея, диспареуния, дизурия и дисхезия. Кроме того, соединения в соответствии с изобретением пригодны для профилактики и/или лечения в таких случаях, как отторжения трансплантата, красная волчанка, болезнь Стилла взрослых и хронические воспалительные заболевания кишечника, такие как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона.

В дополнение к уже перечисленным нарушениям, применение соединений в соответствии с изобретением также целесообразно для лечения и/или предотвращения следующих нарушений: нарушения со стороны глаз, такие как кератит, аллергический конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит, дегенерация желтого пятна и увеит; сердечно-сосудистые нарушения, такие как атеросклероз, реперфузионное повреждение миокарда, инфаркт миокарда, гипертензия и неврологические нарушения, такие как болезнь Альцгеймера, удар и болезнь Паркинсона.

Механизм действия соединений в соответствии с изобретением также позволяет проводить профи-

лактику и/или лечение печеночных нарушений, опосредованных TLR и семейством рецепторов IL-1, особенно NAFLD, NASH, ASH, фиброза печени и цирроза печени.

Профилактика и/или лечение зуда и боли, особенно острой, хронической, воспалительной и нейропатической боли, также обеспечивается соединениями в соответствии с изобретением.

Благодаря механизму действия соединений в соответствии с изобретением, они пригодны для профилактики и/или лечения онкологических нарушений, таких как лимфома, хронический лимфолейкоз, меланома и гепатокарцинома, рак молочной железы, рак предстательной железы и Ras-зависимые опухоли.

Кроме того, соединения в соответствии с изобретением пригодны для лечения и/или предотвращения нарушений, опосредованных семейством рецепторов IL-1. Такие нарушения включают CAPS (криопирин-ассоциированные периодические синдромы) включая FCAS (семейный холодовой аутовоспалительный синдром), MWS (синдром Макла-Уэльса), NOMID (мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста) и CONCA (хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный) синдром, FMF (семейную средиземноморскую лихорадку), HIDS (гипер-IgD синдром), TRAPS (периодический синдром, ассоциированный с рецептором 1 фактора некроза опухоли), ювенильный идиопатический артрит, болезнь Стилла взрослых, болезнь Адамантиада-Бехчета, ревматоидный артрит, псориаз, артрит, болезнь Бехтерева, остеоартрит, сухой кератоконъюнктивит и синдром Шегрена, рассеянный склероз, красную волчанку, гнездную алопецию, сахарный диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го типа и последствия инфаркта миокарда. Нарушения легких, такие как астма, ХОЗЛ, идиопатическая интерстициальная пневмония и ARDS, гинекологические нарушения, такие как эндометриоз и эндометриоз-ассоциированная боль и другие эндометриоз-ассоциированные симптомы, такие как дисменоррея, диспареуния, дизурия и дисхезия, хронические воспалительные заболевания кишечника, такие как болезнь Крона и неспецифический язвенный колит связаны с дисрегуляцией семейства рецепторов IL-1 и пригодны для терапевтического и/или профилактического применения соединений в соответствии с изобретением.

Соединения в соответствии с изобретением также можно применять для лечения и/или предотвращения неврологических нарушений, опосредованных семейством рецепторов IL-1 таких как удар, болезнь Альцгеймера, черепно-мозговая травма, и дерматологические нарушения, такие как псориаз, атопический дерматит, инверсные угри, гнездная алопеция и аллергический контактный дерматит.

Кроме того, соединения в соответствии с изобретением пригодны для лечения и/или профилактики болевых нарушений, особенно острой, хронической, воспалительной и нейропатической боли. Такие предпочтительно включают гипералгезию, аллодинию, боль при артрите (таком как остеоартрит, ревматоидный артрит и спондилоартрит), предменструальную боль, эндометриоз-ассоциированную боль, послеоперационную боль, боль при интерстициальном цистите, CRPS (комплексный региональный болевой синдром), невралгию тройничного нерва, боль при простатите, боль, вызванную повреждениями спинного мозга, боль, вызванную воспалением, боль в пояснице, боль при раке, боль, связанную с химиотерапией, невропатию, индуцированную лечением ВИЧ, боль, вызванную ожогом, и хроническую боль.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения и/или предотвращения нарушений, особенно, упомянутых выше нарушений, с использованием эффективного количества по меньшей мере одного соединения в соответствии с изобретением.

В контексте настоящего изобретения, термин "лечение" или "лечить" включает ингибирование, поддержку, контроль, облегчение, ослабление, ограничение, снижение, подавление, преодоление или излечение заболевания, состояния, нарушения, травмы или проблемы со здоровьем, или развития, течения или прогрессирования таких состояний и/или симптомов таких состояний. Термин "терапия" понимают в настоящей заявке как синоним к термину "лечение".

Термины "предотвращение", "профилактика" и "предупреждение" в контексте настоящего изобретения применяются в качестве синонимов и касаются устранения или снижения риска появления, проявления, страдания от или наличия заболевания, состояния, нарушения, травмы или проблемы со здоровьем, или развития или прогрессирования таких состояний и/или симптомов таких состояний.

Лечение или предотвращение заболевания, состояния, нарушения, травмы или проблемы со здоровьем может быть частичным или полным.

Соединения в соответствии с изобретением можно применять отдельно или, при необходимости, в комбинации с другими активными ингредиентами. Соответственно, настоящее изобретение далее обеспечивает лекарственные средства, содержащие по меньшей мере одно из соединений согласно изобретению и один или несколько дополнительных активных ингредиентов, в особенности для лечения и/или предотвращения вышеупомянутых нарушений. Предпочтительные примеры активных ингредиентов, пригодных для комбинаций, включают, в общем могут быть упомянуты, активные ингредиенты, такие как антибактериальные (например, пенициллины, ванкомицин, ципрофлоксацин), противовирусные (например, ацикловир, осельтамивир) и антигрибковые (например, нафтифин, нистатин) вещества и гамма-глобулины, иммуномодулирующие и иммуносупрессивные соединения, такие как циклоспорин, метотрексат®, антагонисты TNF (например, хумира®, этанарцепт, инфликсимаб), ингибиторы IL-1 (например,

анакинра, канакинумаб, рилонацепт), ингибиторы фосфодиэстеразы (например, апремиласт), ингибиторы Jak/STAT (например тофацитиниб, барицитиниб, GLPG0634), лефлуномид, циклофосфамид, ритуксимаб, белимумаб, такролимус, рапамицин, мофетила микофенолат, интерфероны, кортикостероиды (например, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, бетаметазон), циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; парацетамол, нестероидные противовоспалительные вещества (NSAIDs) (аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак, целекоксиб, колхицин).

Для противоопухолевой терапии могут быть упомянуты иммунотерапия (например, алдеслейкин, алемтузумаб, базиликсимаб, катумаксомаб, селмолейкин, денилейкин дифтитокс, экулизумаб, эдреколомаб, гемтузумаб, ибритумомаб тиуксетан, имиквимод, интерферон-альфа, интерферон бета, интерферон-гамма, ипилимумаб, леналидомид, ленограстим, мифамуртид, офатумумаб, опрелвекин, пицибанил, плексафор, полисахарид-К, сарграмостим, сипулеуцел-Т, тазонермин, тецелейкин, тоцилизумаб), антипролиферативные вещества, такие как, в качестве примера, но не для ограничения амсакрин, арглабин, триоксид мышьяка, аспарагиназа, блеомицин, бусульфан, дактиномицин, доцетаксел, эпирубицин, пеломидин, трастузумаб, ритуксимаб, обинутузумаб, офатумумаб, тозитумомаб, ингибиторы ароматазы (например, экземестан, фандрозол, форместан, летрозол, анастрозол, ворозол), антиэстрогены (например, хормадинон, фулвестрант, мепитиостан, тамоксифен, торемифен), эстрогены (например, эстрадиол, полиэстрадиолфосфат, ралоксифен), гестагены (например, медроксипрогестерон, мегестрол), ингибиторы топоизомеразы I (например, иринотекан, топотекан), ингибиторы топоизомеразы II (например, амрубицин, даунорубицин, ацетат эллиптиния, этопозид, идарубицин, митоксантрон, тенипозид), вещества, действующие на микротрубочки (например, кабазитаксел, эрибулин, паклитаксел, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин), ингибиторы теломеразы (например, иметелстат), алкилирующие вещества и ингибиторы гистондеацетилазы (например, бендамустин, кармустин, хлорметин, дакарбазин, эстрамустин, ифосфамид, ломустин, митобронитол, митолактол, нимустин преднимустин, прокарбазин, ранимустин, стрептозотозин, темозоломид, тиотепа, треосульфат, трофосфамид, вориностат, ромидеписин, панобиностат); вещества, которые влияют на процессы клеточной дифференцировки, такие как абареликс, аминоклотетимид, бексаротен, ингибиторы MMP (пептидомиметики, непептидомиметики и тетрациклины, например, маримагат, BAY 12-9566, BMS-275291, клодронат, приномагат, доксициклин), ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус, зотаролимус), антиметаболиты (например, клофарабин, доксифлуридин, метотрексат, 5-фторурацил, кладрибин, цитарабин, флударабин, меркаптопурин, метотрексат, пеметрексед, ралтитрексед, тегафур, тиогуанин), соединения платины (например, карбоплатин, цисплатин, цисплатинум, эптаплатин, лобаплатин, мириплатин, недаплатин, оксалиплатин); анти-ангиогенные соединения (например, бевацизумаб), антиандрогенные соединения (например, бевацизумаб, энзалутамид, флутамид, нилутамид, бикалутамид, ципротерон, ацетат ципротерона), ингибиторы протеасом (например, бортезомиб, карфилзомиб, опрозомид, ONYX0914), агонисты и антагонисты гонадолиберина (например, абареликс, бусерелин, деслорелин, ганиреликс, гозерелин, гистрелин, трипторелин, дегареликс, лейпрорелин), ингибиторы метионинаминопептидазы (например, производные бенгамида, TNP-470, PPI-2458), ингибиторы гепараназы (например, SST0001, PI-88); ингибиторы против генетически модифицированного белка Ras (например, ингибиторы фарнезилтрансферазы, такие как лонафарниб, типифарниб), ингибиторы HSP90 (например, производные гелдамицина, такие как 17-аллиламиногелданамицин, 17-деметоксигелданамицин (17AAG), 17-DMAG, гидрохлорид ретаспимицина, IPI-493, AUY922, ВІВ028, STA-9090, KW-2478), ингибиторы белка веретена деления - кинезина (например, SB715992, SB743921, пентамидин/хлорпромазин), MEK (киназы митоген-активируемой протеинкиназы) ингибиторы (например, траметиниб, BAY 86-9766 (рефамитиниб), AZD6244), ингибиторы киназы (например: сорафениб, регорафениб, лапатиниб, сутент®, дазатиниб, цетуксимаб, BMS-908662, GSK2118436, AMG 706, эрлотиниб, гефитиниб, иматиниб, нилотиниб, пазопаниб, ронициклиб, сунитиниб, вандетаниб, вемурафениб), ингибиторы сигнального пути хеджхог (например, циклопамин, висмодегиб), ингибитор ВТК (тирозинкиназы Брутона) (например, ибрутиниб), ингибитор JAK/pap-JAK (Янускиназы) (например, SB-1578, барицитиниб, тофацитиниб, пакритиниб, момелотиниб, руксолитиниб, VX-509, AZD-1480, TG-101348), ингибиторы PI3K (например, BAY 1082439, BAY 80-6946 (копанлисиб), ATU-027, SF-1126, DS-7423, GSK-2126458, бупарлисиб, PF-4691502, BYL-719, XL-147, XL-765, иделалисиб), ингибиторы SYK (тирозинкиназы селезенки) (например, фостаматиниб, экселлаир, PRT-062607), генная терапия р53, бисфосфонаты (например, этидронат, клодронат, тилудронат, памидронат, алендроновая кислота, ибандронат, ризедронат, золедронат). Для комбинации следует также упомянуть следующие активные ингредиенты в качестве примера, но не для ограничения: ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, доксорубицин в комбинации с эстроном, винкристин, хлорамбуцил, флударабин, дексаметазон, кладрибин, преднизон, 13II-chTNT, абиратерон, аklarубицин, алитретиноин, бисантрен, фолинат кальция, левофолинат кальция, капецитабин, кармофур, клодроновая кислота, ромиплостим, крисантаспаза, дарбопоедин альфа, децитабин, деносумаб, диброспиридиумхлорид, элтромбопаг, эндостатин, эпитиостанол, эпозтин альфа, филграстим, фотемустин, нитрат галлия, гемцитабин, глутоксим, дигидрохлорид гистамина, гидроксикарбамид, импросульфат, иксабепилон, лаанреотид, лентинан, левализол, лизурид, лонидамин, маспрокол, метилтестостерон, метоксален, метил аминоклевулинат, мильтефозин, митогуазон, митомицин, митотан, неларабин, нимотузумаб, нитрации, омепразол, палифермин, паниту-

муаб, пегаспаргаза, ПЭГ эпоэтин бета (метокси-ПЭГ эпоэтин бета), пэгфилграстим, пэг интерферон альфа-2b, пентазоцин, пентостатин, перфосфамид, пирарубицин, пликамицин, полиглусам, порфимер натрия, пралатрексат, хинаголид, разоксан, сизофиран, собузоксан, глицидидазол натрия, тамибаротен, тегафура и комбинация гимерацила и отексацила, тестостерон, тетрофосмин, талидомид, тималфазин, трабектедин, третиноин, трилостан, триптофан, убенимекс, вапреотид, стеклянные микросферы иттрия-90, циностагин, циностагин стиаламер.

Также для противоопухолевой терапии пригодна комбинация безмедикаментозной терапии, например, химиотерапии (например, азациитидин, белотекан, эноцитабин, мелфалан, валрубицин, винфлунин, зорубицин), радиотерапия (например, зерна I-125, зерна палладия-103, хлорид радия-223) или фототерапия (например, темопорфин, талапорфин), которая сопровождается медикаментозным лечением с помощью ингибиторов IRAK4 в соответствии с изобретением, или которую дополняют медикаментозным лечением с помощью ингибиторов IRAK4 в соответствии с изобретением - после окончания данной безмедикаментозной противоопухолевой терапии, такой как химиотерапия, радиотерапия или фототерапия.

В дополнение к упомянутым выше средствам ингибиторы IRAK4 в соответствии с изобретением также можно комбинировать со следующими активными ингредиентами: активные ингредиенты для терапии болезни Альцгеймера, такие как, например, ингибиторы ацетилхолинэстеразы (например, донепезил, ривастигмин, галантамин, такрин), антагонисты NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторов (например, мемантин); ингибиторы L-DOPA/карбидопа (L-3,4-дигидроксифенилаланин), ингибиторы COMT (катехол-O-метилтрансферазы) (например, энтакапон), агонисты допамина (например, ропинрол, прамипексол, бромкриптин), ингибиторы MAO-B (моноаминоксидазы-B) (например, селегилин), антихолинергические средства (например, тригексифенидил) и антагонисты NMDA (например, амантадин) для лечения болезни Паркинсона; бета-интерферон (IFN-бета) (например, IFN бета-1б, IFN бета-1а авонекс® и бетаферон®), глатирамер ацетат, иммуноглобулины, натализумаб, финголимод и иммуносупрессивные медикаменты, такие как митоксантрон, азатиоприн и циклофосфамид для лечения рассеянного склероза; вещества для лечения легочных нарушений, такие как, например, бета-2-симпатомиметики (например, сальбутамол), антихолинергические средства (например, гликопирроний), метилксантины (например, теофиллин), антагонисты рецепторов лейкотриена (например, монтелукаст), ингибиторы PDE-4 (фосфодиэстеразы 4-го типа), (например, рофлумиласт), метотрексат, IgE антитела, азатиоприн и циклофосфамид, содержащие кортизол препараты; вещества для лечения остеоартрита, такие как нестероидные противовоспалительные вещества (NSAID). В дополнение к упомянутым двум терапиям, могут быть упомянуты метотрексат и биологические препараты для В-клеточной и Т-клеточной терапии (например, ритуксимаб, абатацепт) для ревматоидных нарушений, таких как ревматоидный артрит, спондилоартрит и ювенильный идиопатический артрит. Нейротрофические вещества, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы (например, донепезил), ингибиторы MAO (моноаминоксидазы) (например, селегилин), интерфероны и противосудорожные медикаменты (например, габапентин); активные соединения для лечения сердечно-сосудистых нарушений, такие как бета-блокаторы (например, метопролол), ингибиторы ACE (например, беназеприл), блокаторы рецепторов ангиотензина (например, лозартан, валзартан), диуретические средства (например, гидрохлортиазид), блокаторы кальциевых каналов (например, нифедипин), статины (например, симвастатин, флувастатин); противодиабетические препараты, например, метформин, глиниды (например, натеглинид), ингибиторы DPP-4 (дипептидилпептидазы-4) (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин), ингибиторы SGLT2 (котранспортер 2 натрия/глюкозы)/глифлозин (например, дапаглифлозин, эмпаглифлозин), инкретиномиметики (аналоги/агонисты гормонального глюкозозависимого инсулинотропного пептида (GIP) и глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1)) (например, экзенатид, лираглутид, ликсисенатид), ингибиторы α-глюкозидазы (например, акарбоза, миглитол, воглибиоза) и сульфонилмочевины (например, глибенкламид, толбутамид), сенсibilizаторы инсулина (например, пиоглитазон) и инсулинотерапия (например, NPH инсулин, инсулин лиспро), вещества для лечения гипогликемии, для лечения диабета и метаболического синдрома. Липид-понижающие препараты, например фибраты (например, безафибрат, этофибрат, фенофибрат, гемфиброзил), производные никотиновой кислоты (например, никотиновая кислота/ларопипрант), эзетимиб, статины (например, симвастатин, флувастатин), аниониты (например, колестирамин, колестипол, колесевелам). Активные ингредиенты, такие как месалазин, сульфасалазин, азатиоприн, б-меркаптопурин или метотрексат, пробиотические бактерии (Mutaflor, VSL#3®, Lactobacillus GG, Lactobacillus plantarum, L. acidophilus, L. casei, Bifidobacterium infantis 35624, Enterococcus fecium SF68, Bifidobacterium longum, Escherichia coli Nissle 1917), антибиотики, такие как, например, ципрофлоксацин и метронидазол, противодиарейные препараты, такие как, например, лоперамид, или слабительные средства (бисакодил) для лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника. Иммуносупрессивные препараты, такие как глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные вещества (NSAID), кортизон, хлорохин, циклоспорин, азатиоприн, белимуаб, ритуксимаб, циклофосфамид для лечения красной волчанки. В качестве примера, но не для ограничения, ингибиторы кальциневрина (например, такролимус и циклоспорин), ингибиторы деления клеток (например, азатиоприн, мофетила микофенолат, микофеноловая кислота, эверолимус или сиролимус), рапамицин, базиликсимаб, даклизумаб, анти-CD3

антитела, анти-Т-лимфоцитарный глобулин/антилимфоцитарный глобулин для случаев трансплантации органов. Аналоги витамина D3, такие как, например, кальцитриол, такальцитол или кальцитриол, салициловая кислота, мочевины, циклоспорин, метотрексат, эфализумаб для дерматологических нарушений.

Следует также упомянуть медикаменты, содержащие по меньшей мере одно из соединений в соответствии с изобретением и один или несколько дополнительных активных ингредиентов, особенно ингибиторы EP4 (ингибиторы рецептора 4 простагландина E2), ингибиторы P2X3 (P2X пуриноцептора 3), ингибиторы PTGES (ингибиторы простагландина E синтазы) или ингибиторы AKR1C3 (ингибиторы семейства альдокеторедуктазы 1, член C3), для лечения и/или предотвращения вышеупомянутых нарушений.

Соединения в соответствии с изобретением могут действовать системно и/или местно. Для этой цели их можно вводить пригодным способом, например, пероральным, парентеральным, внутривенным, назальным, сублингвальным, лингвальным, буккальным, ректальным, дермальным, трансдермальным, конъюнктивальным или ушным путем, или в виде имплантата или стента.

Соединения в соответствии с изобретением можно вводить в лекарственных формах, пригодных для этих путей введения.

Пригодными лекарственными формами для перорального введения являются формы, которые функционируют в соответствии с известным уровнем техники и высвобождают соединения в соответствии с изобретением быстро и/или модифицированным образом и которые содержат соединения в соответствии с изобретением в кристаллической и/или аморфизированной и/или растворенной форме, например, таблетки (не покрытые или покрытые оболочкой таблетки, например, имеющие устойчивые к желудочному соку покрытия или покрытия, которые растворяются с задержкой, или нерастворимые покрытия, которые контролируют высвобождение соединения в соответствии с изобретением), таблетки или пленки/облатки, которые быстро распадаются в ротовой полости, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), таблетки с сахарным покрытием, гранулы, пеллеты, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы.

Парентеральное введение можно выполнить, избегая стадии ресорбции (например, внутривенным, внутриартериальным, внутрисердечным, интраспинальным или интраломбальным путем) или с включением стадии ресорбции (например, внутримышечным, подкожным, внутрикожным, чрескожным или внутрибрюшинным путем). Пригодные лекарственные формы для парентерального введения включают составы для инъекций и инфузий в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Для других путей введения, пригодными примерами являются ингаляционные формы лекарственных средств (включающие применение порошковых ингаляторов, небулайзеров), капли в нос, растворы или спреи, таблетки, пленки/облатки или капсулы для лингвального, сублингвального или буккального введения, суппозитории, препараты для введения в уши или в глаза, вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, взбалтываемые смеси), липофильные суспензии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (например, пластыри), молочко, пасты, пены, присыпки, имплантаты или стенты.

Предпочтение отдают пероральному или парентеральному введению, особенно пероральному введению.

Соединения в соответствии с изобретением можно превратить в упомянутые лекарственные формы. Это можно выполнить известным *per se* способом смешивания с инертными, нетоксичными, фармацевтически пригодными эксципиентами. Такие эксципиенты включают носители (например, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, маннит), растворители (например, жидкие полиэтиленгликоли), эмульгаторы и диспергирующие или смачивающие средства (например, додецилсульфат натрия, полиоксисорбитанолеат), связующие вещества (например, поливинилпирролидон), синтетические и природные полимеры (например, альбумин), стабилизаторы (например, антиоксиданты, например, аскорбиновую кислоту), красители (например, неорганические пигменты, например, оксиды железа) и добавки для коррекции вкуса и/или запаха.

Настоящее изобретение также обеспечивает лекарственные средства, которые содержат по меньшей мере одно соединение в соответствии с изобретением, как правило, вместе с одним или несколькими инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми наполнителями, и их применение для вышеуказанных целей.

В общем, было обнаружено, что в случае парентерального введения для достижения эффективных результатов выгодно вводить соединения в количестве приблизительно от 0.001 до 1 мг/кг, предпочтительно приблизительно от 0.01 до 0.5 мг/кг массы тела. В случае перорального введения дозировка составляет приблизительно от 0.01 до 100 мг/кг, предпочтительно приблизительно от 0.01 до 20 мг/кг и наиболее предпочтительно от 0.1 до 10 мг/кг массы тела.

Тем не менее, в некоторых случаях может оказаться необходимым отклониться от указанных количеств, а именно, в зависимости от массы тела, пути введения, индивидуального ответа на активный ингредиент, природы препарата и времени введения или интервала, в течение которого его осуществляют. Таким образом, в некоторых случаях может быть достаточно количеств, меньших упомянутого выше

минимального количества, в то время как в других случаях упомянутый верхний предел должен быть превышен. В случае введения более значительных количеств, может оказаться целесообразным разделить их на несколько отдельных доз, вводимых в течение дня.

Рабочие примеры, которые приведены ниже, иллюстрируют изобретение. Изобретение не ограничено такими примерами.

Если не указано иное, процентные значения, упомянутые в тестах и примерах, которые приведены ниже, являются процентными значениями по массе; части являются частями по массе. Соотношения растворителей, степени разбавлений и данные концентраций для растворов жидкость/жидкость в каждом случае пересчитаны на объем.

Получение соединений в соответствии с изобретением

Получение соединений в соответствии с изобретением иллюстрируется следующими схемами синтеза.

Исходные вещества, используемые для синтеза соединений в соответствии с изобретением представляют собой карбоновые кислоты (промежуточное соединение V3), которые являются коммерчески доступными или их можно получить известными из литературы путями, или аналогично известным из литературы путям (см., например, *European Journal of Organic Chemistry* 2003, 8, 1559-1568, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1990, 38, 9, 2446-2458, *Synthetic Communications* 2012, 42, 658-666, *Tetrahedron*, 2004, 60, 51, 11869-11874) (см., например, схему синтеза 1). Некоторые карбоновые кислоты V3 можно получить из сложных эфиров карбоновых кислот (промежуточное соединение V2) путем гидролиза (см., например, реакцию этил 6-(гидроксиметил)пиридин-2-карбоксилата с водным раствором гидроксида натрия в метаноле, WO 200411328) или - в случае сложного трет-бутилового эфира - путем реакции с кислотой, например, хлороводородной или трифторуксусной кислотой (см., например, *Dalton Transactions*, 2014, 43, 19, 7176-7190). Карбоновые кислоты V3 также можно использовать в виде их солей с щелочными металлами. Промежуточные соединения V2 также необязательно можно получить из промежуточных соединений V1, которые несут атом хлора, брома или йода в качестве заместителя X¹ по реакции в атмосфере монооксида углерода, необязательно при повышенном давлении, в присутствии фосфинового лиганда, например, 1,3-бис-(дифенилфосфино)пропана, соединения палладия, например, ацетата палладия(II), и основания, например триэтиламина, с добавлением этанола или метанола в растворителе, например диметилсульфоксиде (для способов получения см., например, WO 2012112743, WO 2005082866, *Chemical Communications (Cambridge, England)*, 2003, 15, 1948-1949, WO 200661715). Промежуточные соединения V1 либо коммерчески доступны, либо их можно получить известными из литературы путями. Иллюстративные способы получения подробно описаны в WO 2012061926, *European Journal of Organic Chemistry*, 2002, 2, 327-330, *Synthesis*, 2004, 10, 1619-1624, *Journal of the American Chemical Society*, 2013, 135, 32, 12122-12134, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2014, 24, 16, 4039-4043, US 2007185058, WO 2009117421.

Схема синтеза 1



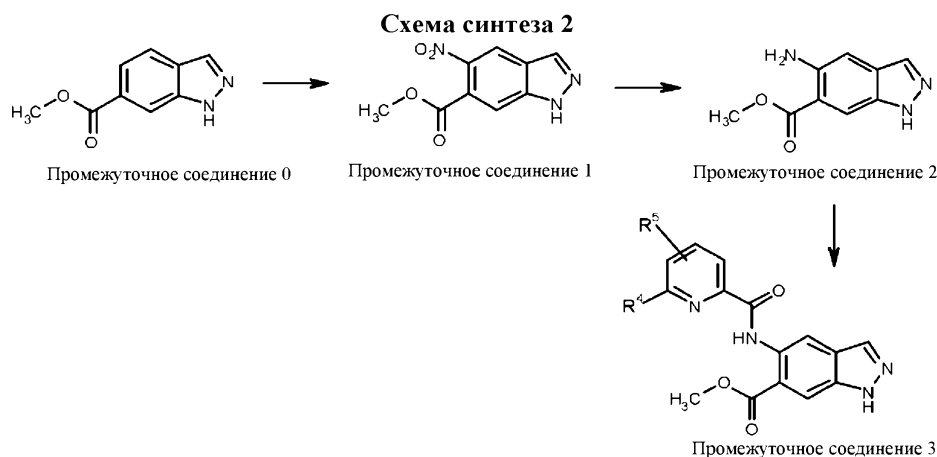
X¹ представляет собой хлор, бром или йод.

R^d представляет собой метил, этил, бензил или трет-бутил.

R⁴, R⁵, каждый, являются такими, как определено для общей формулы (I).

Метил 5-амино-1H-индазол-6-карбоксилат (промежуточное соединение 2) можно получить из метил 1H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 0) в соответствии со схемой синтеза 2 путем нитрирования и восстановления нитрогруппы промежуточного соединения 1 водородом в присутствии палладия на угле, аналогично WO 2008/001883. Для получения промежуточных соединений 3 исходя из промежуточного соединения 2, можно использовать различные реагенты сочетания, известные из литературы (*Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry*, т. 3 - Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry, Andrew B. Hughes, Wiley, глава 12 - Peptide-Coupling Reagents, 407-442; *Chem. Soc. Rev.*, 2009, 38, 606). Например, можно использовать гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид в комбинации с гидратом 1-гидрокси-1H-бензотриазола (HOBT, WO 2012107475; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, 18, 2093), тетрафторборатом (1H-бензотриазол-1-илокси)(диметиламино)-N,N-диметилметанимина (TBTU, CAS 125700-67-6), гексафторфосфатом (диметиламино)-N,N-диметил(3H-[1,2,3]триазол[4,5-b]пиридин-3-илокси) метанимина (HATU, CAS 148893-10-1), пропанфосфоновым ангидридом (в виде раствора в этилацетате или ДМФА, CAS68957-94-8) или ди-1H-имидазол-1-илметаноном (CDI) в качестве реагентов сочетания, с добавлением к реакционной смеси основания, такого как триэтиламин или N-этил-N-изопропилпропан-2-амин в каждом случае.

Предпочтение отдают использованию TBTU и N-этил-N-изопропилпропан-2-амину в ТГФ.



Каждый из заместителей R^4 , R^5 является таким, как определено для общей формулы (I).

Из промежуточных соединений 3 можно получить 2-замещенные производные индазола (промежуточное соединение 4) (см. схему синтеза 3). Полезные реакции для этой цели включают в себя реакции с необязательно замещенными алкилхлоридами, алкилбромидами, алкилйодидами или алкил 4-метилбензолсульфонатами. Используемые алкилгалогениды или алкил 4-метилбензолсульфонаты коммерчески доступны или могут быть получены аналогично известным из литературы путем (для получения алкил 4-метилбензолсульфонатов, одним из примеров является реакция соответствующего спирта с 4-метилбензолсульфонилхлоридом в присутствии триэтиламина или пиридина; см., например, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2006, 14, 12 4277-4294). Необязательно, в случае использования алкилхлоридов или алкилбромидов, также возможно добавлять йодид щелочного металла, такой как йодид калия или йодид натрия. Используемые основания могут представлять собой, например, карбонат калия, карбонат цезия или гидрид натрия. В случае реакционноспособных алкилгалогенидов также возможно в некоторых случаях использовать *N*-циклогексил-*N*-метилциклогексанамин. Полезные растворители включают, например, 1-метилпирролидин-2-он, ДМФА, ДМСО или ТГФ. Необязательно, используемые алкилгалогениды или алкил 4-метилбензолсульфонаты могут иметь функциональные группы, которые необязательно заранее защищены защитной группой (см. также P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, четвертое издание, ISBN: 9780471697541). При использовании, например, алкилгалогенидов или алкил 4-метилбензолсульфонатов, имеющих одну или несколько гидроксильных групп, эти гидроксильные группы могут быть необязательно защищены трет-бутил(диметил)силильной группой или подобной кремнийсодержащей защитной группой, известной специалистам в данной области. Альтернативно, гидроксильные группы также могут быть защищены тетрагидро-2H-пирановыми группами (THP) или ацетильными или бензоильными группами. Используемые защитные группы затем можно отщепить до синтеза промежуточного соединения 4, или так же после синтеза (I). Если, например трет-бутил(диметилсилильная) группа используется в качестве защитной группы, ее можно отщепить, с использованием тетрабутилфторида аммония в растворителе, таком как, например, ТГФ. THP защитную группу можно отщепить, например, с использованием 4-метилбензолсульфоновой кислоты (необязательно в форме моногидрата). Ацетильные группы или бензоильные группы можно отщепить обработкой водным раствором гидроксида натрия.

Используемые алкилгалогениды или алкил 4-метилбензолсульфонаты могут необязательно содержать функциональные группы, которые можно подвергнуть реакциям окисления или восстановления, известным специалистам в данной области (см., например, *Science of Synthesis*, Georg Thieme Verlag). Если, например, функциональная группа представляет собой сульфидную группу, ее можно окислить способами, известными в литературе, до сульфоксидной или сульфоновой группы. В случае сульфоксидной группы ее также можно окислить до сульфоновой группы. Для этих стадий окисления можно использовать, например, 3-хлорпербензойную кислоту (CAS 937-14-4) (в этом отношении см. также, например, US201094000 для окисления производного 2-(метилсульфанил)этил-1H-пиразола до производного 2-(метилсульфинил)этил-1H-пиразола и окисления дополнительного производного 2-(метилсульфанил)этил-1H-пиразола до производного 2-(метилсульфонил)этил-1H-пиразола). Если используемые алкил галогениды или тозилаты содержат кетогруппу, ее можно восстановить с помощью способов восстановления, известных специалистам в данной области, до спиртовой группы (см., например, *Chemische Berichte*, 1980, 113, 1907-1920 для использования боргидрида натрия). Эти стадии окисления или восстановления можно впоследствии осуществить до синтеза промежуточного соединения 4, или так же после синтеза соединения в соответствии с изобретением общей формулы (I). Альтернативно, промежуточное соединение 4 можно получить по реакции Мицунобу (см., например, K. C. K. Swamy и др. *Chem. Rev.* 2009, 109, 2551-2651) из промежуточного соединения 3 с необязательно замещенными алкиловыми спиртами. Можно использовать различные фосфины, такие как трифенилфосфин, трибутилфосфин или 1,2-дифенилфосфиноэтан в комбинации с диизопропил азодикарбоксилатом (CAS 2446-

83-5) или другими производными диазола, упомянутыми в литературе (К. С. К. Swamy и др. Chem. Rev. 2009, 109, 2551-2651). Предпочтение отдают применению трифенилфосфина и диизопропил азодикарбоксилата. Если алкиловый спирт несет функциональную группу, то возможно - как в случае вышеупомянутых реакций с алкилгалогенидами - осуществить известные приемы с защитными группами (дальнейшие указания можно найти в P. G. M. Wuts, T. W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, четвертое издание, ISBN: 9780471697541) и - как в случае вышеупомянутых реакций с алкилгалогенидами - осуществить стадии окисления или восстановления соответственно до синтеза промежуточного соединения 4, или так же после синтеза соединений в соответствии с изобретением общей формулы (I). Исходя из промежуточного соединения 4, соединения в соответствии с изобретением общей формулы (I), где R^2 и R^3 определены как C_1-C_6 -алкил (где R^2 и R^3 имеют то же определение) можно получить с помощью реакции Гриньяра (см., например, реакцию производного метил 1Н-индазол-6-карбоксилата с метилмагнийбромидом в EP 2489663). Для реакции Гриньяра можно использовать алкилмагнийгалогениды. Особое предпочтение отдают метилмагнийхлориду или метилмагнийбромиду в ТГФ или диэтиловом эфире, или так же в смесях ТГФ и диэтилового эфира. Альтернативно, исходя из промежуточного соединения 4, соединения в соответствии с изобретением общей формулы (I), где R^2 и R^3 определены как C_1-C_6 -алкил (где R^2 и R^3 имеют одинаковое определение) можно получить с помощью реакции с алкиллитиевым реагентом (см., например, реакцию производного метил 2-амино-4-хлор-1-метил-1Н-бензимидазол-7-карбоксилата с изопропиллитием или трет-бутиллитием в WO 2006116412). Исходя из промежуточного соединения 4, можно получить соединения в соответствии с изобретением общей формулы (I), где R^2 и R^3 определены как H, восстановлением алюмогидридом лития в ТГФ, боргидридом лития в ТГФ или боргидридом натрия в ТГФ, необязательно с добавлением метанола, или смесями боргидрида лития и боргидрида натрия.



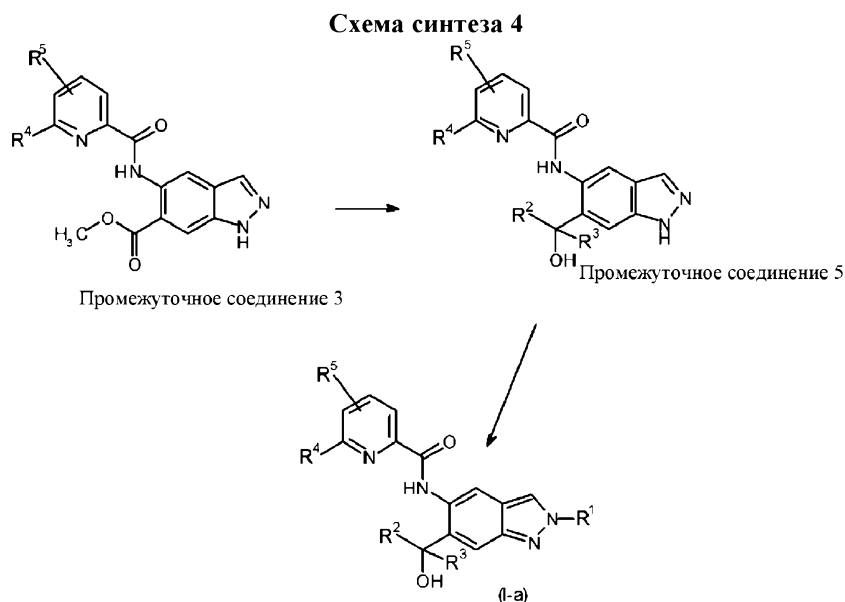
Каждый из заместителей R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 является таким, как определено для общей формулы (I).

Исходя из промежуточного соединения 3, промежуточное соединение 5, где R^2 и R^3 определены как C_1-C_6 -алкил (где R^2 и R^3 имеют одинаковое определение) можно получить с помощью реакции Гриньяра (см., например, схему синтеза 4). Для этой цели можно использовать подходящие алкилмагнийгалогениды, например метилмагнийхлорид или метилмагнийбромид в ТГФ или в диэтиловом эфире или же в смесях ТГФ и диэтилового эфира.

Исходя из промежуточного соединения 5, можно затем получить часть (I-a) соединений в соответствии с изобретением формулы (I), где R^2 и R^3 определены как C_1-C_6 -алкил (где R^2 и R^3 имеют одинаковое определение). Для этой цели, аналогично схеме синтеза 3 (получение промежуточного соединения 3), полезными являются реакции промежуточного соединения 5 с необязательно замещенными алкилхлоридами, алкилбромидами, алкилиодидами или алкил 4-метилбензолсульфонатами. Можно использовать приемы с защитными группами, аналогичные описанным в схеме синтеза 3.

Альтернативно, для получения части (I-a) соединений в соответствии с изобретением формулы (I), где R^2 и R^3 определены как C_1-C_6 -алкил (где R^2 и R^3 имеют одинаковое определение), можно использовать реакцию Мицунобу промежуточного соединения 5 с необязательно замещенными алкиловыми спиртами (аналогично схеме синтеза 3).

Если R^1 в соединениях формулы (I-a) включает пригодную функциональную группу, затем необязательно возможно, по аналогии со схемой синтеза 3, использовать реакции окисления или реакции восстановления для получения дальнейших соединений в соответствии с изобретением.

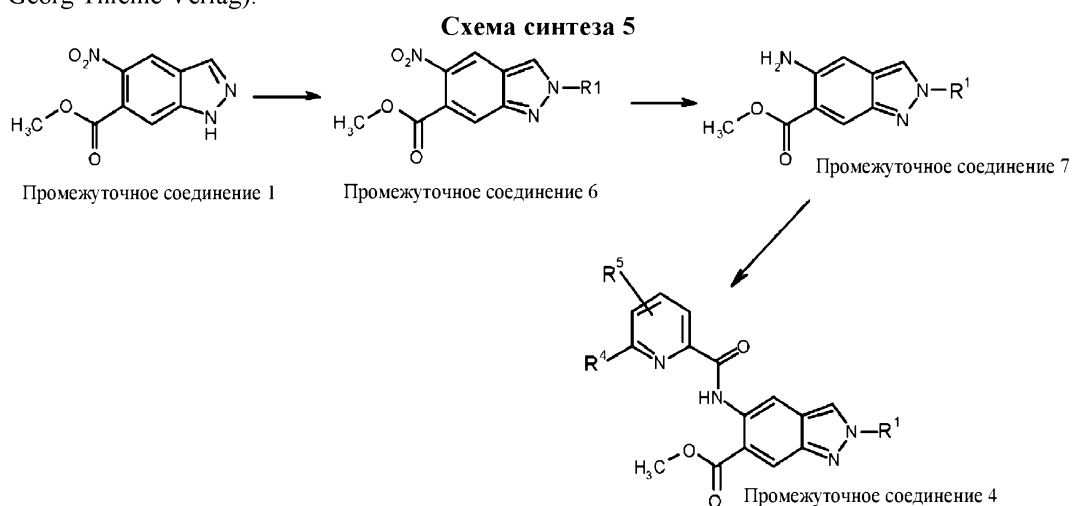


Каждый из заместителей R^1 , R^4 , R^5 является таким, как определено для общей формулы (I). R^2 и R^3 всегда имеют одно и то же определение и оба представляют собой C_1 - C_6 -алкил.

Исходя из промежуточного соединения 1, можно получить промежуточное соединение 4 альтернативным способом (см. схему синтеза 5). Прежде всего, промежуточное соединение 1 превращают в промежуточное соединение 6 способами, как в схеме синтеза 3 (получение промежуточного соединения 4 из промежуточного соединения 3).

Промежуточное соединение 6 затем можно превратить в промежуточное соединение 7 путем восстановления нитрогруппы. Например, нитрогруппу можно восстановить палладием на угле в атмосфере водорода (см., например, WO 2013174744 для восстановления 6-изопропокси-5-нитро-1H-индазола в 6-изопропокси-1H-индазол-5-амине) или используя железо и хлорид аммония в воде и этаноле (см., например, также Journal of the Chemical Society, 1955, 2412-2419), или используя хлорид олова(II) (CAS 7772-99-8). Предпочтительным является использование железа и хлорида аммония в воде и этаноле. Получение промежуточного соединения 4 из промежуточного соединения 7 можно осуществить аналогично схеме синтеза 2 (получение промежуточного соединения 3 из промежуточного соединения 2).

Как описано для схемы синтеза 3, необязательно можно использовать приемы с защитными группами и в случае схемы синтеза 5. Необязательно, дополнительно возможно, исходя из промежуточного соединения 6 или промежуточного соединения 7, как описано для схемы синтеза 3, провести реакции окисления или восстановления, известные специалистам в данной области (см., например, Science of Synthesis, Georg Thieme Verlag).



Каждый из заместителей R^1 , R^4 , R^5 является таким, как определено для общей формулы (I).

Синтез иллюстративных соединений

Сокращения и разъяснения.

DMFA	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
ТГФ	тетрагидрофуран
КТ	комнатная температура
ВЭРХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ч	час(ы)
HCOOH	муравьиная кислота
MeCN	ацетонитрил
мин	минута(ы)
СВЭЖХ	сверхэффективная жидкостная хроматография
DAD	детектор на диодной матрице
ELSD	испарительный детектор светорассеяния
ESI	электрораспылительная ионизация
SQD	одноквадрупольный детектор
CPG	прецизионное стекло с вытянутой средней частью
NH ₃	аммиак

Термин раствор хлорида натрия всегда означает насыщенный водный раствор хлорида натрия.

Химические названия промежуточных соединений и примеров генерировали с использованием программного обеспечения ACD/LABS (Batch Version 12.01.).

Способы

В некоторых случаях, соединения в соответствии с изобретением и их предшественники и/или промежуточные соединения анализировали с помощью ЖХ-МС.

Способ А1: СВЭЖХ (MeCN-HCOOH).

Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.1% по объему муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; скорость потока 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инжектирование: 2 мкл; DAD сканирование: 210-400 нм; МС ESI+, ESI-, диапазон сканирования 160-1000 m/z; ELSD.

Способ А2: СВЭЖХ (MeCN-NH₃).

Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.2% по объему аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; скорость потока 0.8 мл/мин; температура: 60°C; инжектирование: 2 мкл; DAD сканирование: 210-400 нм; МС ESI+, ESI-, диапазон сканирования 160-1000 m/z; ELSD.

Способ А3: (ЖХ-МС).

Прибор: Agilent 1290 Infinity LC; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.05% по объему муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил + 0.05% по объему муравьиной кислоты; градиент: 0-1.7 мин 2-90% В, 1.7-2.0 мин 90% В; скорость потока 1.2 мл/мин; температура: 60°C; инжектирование: 2 мкл; DAD сканирование: 190-390 нм; МС: Agilent TOF 6230.

Способ А4: (ЖХ-МС).

Прибор: Waters Acquity; колонка: Kinetex (Phenomenex), 50×2 мм; элюент А: вода + 0.05% по объему муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил + 0.05% по объему муравьиной кислоты; градиент: 0-1.9 мин 1-99% В, 1.9-2.1 мин 99% В; скорость потока 1.5 мл/мин; температура: 60°C; инжектирование: 0.5 мкл; DAD сканирование: 200-400 нм.

В некоторых случаях, соединения в соответствии с изобретением и их предшественники и/или промежуточные соединения очищали следующими иллюстративными препаративными ВЭРХ способами:

Способ Р1: система: Waters Autopurification system: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD; колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; элюент А: вода + 0.1% по объему муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-8 мин 10-100% В, 8-10 мин 100% В; скорость потока: 50 мл/мин; температура: комнатная температура; раствор: макс. 250 мг/макс. 2.5 мл ДМСО или ДМФА; инжектирование: 1×2.5 мл; детектирование: DAD диапазон сканирования 210-400 нм; МС ESI+, ESI-, диапазон сканирования 160-1000 m/z.

Способ Р2: система: Waters Autopurification system: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100; колонка: XBridge C18 5 мкм 10×30 мм; элюент А: вода + 0.2% по объему аммиака (32%), элюент В: метанол; градиент: 0-8 мин 30-70% В; скорость потока: 50 мл/мин; температура: комнатная температура; детектирование: DAD диапазон сканирования 210-400 нм; МС ESI+, ESI-, диапазон сканирования 160-1000 m/z; ELSD.

Способ Р3: система: Labomatic, насос: HD-5000, сборник фракций: LABOCOL Vario-4000, УФ-детектор: Knauer UVD 2.1S; колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; элюент А: вода + 0.2% по объему аммиака (25%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1 мин 15% В, 1-6.3 мин 15-55% В, 6.3-6.4 мин 55-100% В, 6.4-7.4 мин 100% В; скорость потока: 60 мл/мин; температура: комнатная температура; раствор: макс. 250 мг/2 мл ДМСО; инъектирование: 2×2 мл; детектирование: УФ 218 нм; программное обеспечение: SCPA PrepCon5.

Способ Р4: система: Labomatic, насос: HD-5000, сборник фракций: LABOCOL Vario-4000, УФ-детектор: Knauer UVD 2.1S; колонка: Chromatorex RP C18 10 мкм 125×30 мм; элюент А: вода + 0.1% по объему муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-15 мин 65-100% В; скорость потока: 60 мл/мин; температура: комнатная температура; раствор: макс. 250 мг/2 мл ДМСО; инъектирование: 2×2 мл; детектирование: УФ 254 нм; программное обеспечение: SCPA PrepCon5.

Способ Р5: система: Seriatec: Prep SFC100, колонка: Chiralpak IA 5 мкм 250×20 мм; элюент А: диоксид углерода, элюент В: этанол; градиент: изократический режим, 20% В; скорость потока: 80 мл/мин; температура: 40°C; раствор: макс. 250 мг/2 мл ДМСО; инъектирование: 5×0.4 мл; детектирование: УФ 254 нм.

Способ Р6: система: Agilent: Prep 1200, 2×преп. насос, DLA, MWD, Gilson: Liquid Handler 215; колонка: Chiralcel OJ-H 5 мкм 250×20 мм; элюент А: гексан, элюент В: этанол; градиент: изократический режим 30% В; скорость потока: 25 мл/мин; температура: 25°C; раствор: 187 мг/8 мл этанол/метанол; инъектирование: 8×1.0 мл; детектирование: УФ 280 нм.

Способ Р7: система: Labomatic, насос: HD-5000, сборник фракций: LABOCOL Vario-4000, УФ-детектор: Knauer UVD 2.1S; колонка: XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; элюент А: вода + 0.1% по объему муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-3 мин: 65% В изократический режим, 3-13 мин: 65-100% В; скорость потока: 60 мл/мин; температура: комнатная температура; раствор: макс. 250 мг/2 мл ДМСО; инъектирование: 2×2 мл; детектирование: УФ 254 нм.

Способ Р8: система: Agilent: Prep 1200, 2×преп. насос, DLA, MWD, Gilson: Liquid Handler 215; колонка: Chiralpak IF 5 мкм 250×20 мм; элюент А: этанол, элюент В: метанол; градиент: изократический режим 50% В; скорость потока: 25 мл/мин; температура: 25°C; раствор: 600 мг/7 мл N,N-диметилформамид; инъектирование: 10×0.7 мл; детектирование: УФ 254 нм.

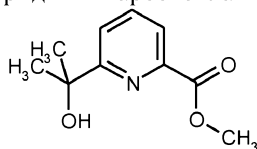
В некоторых случаях, смеси веществ очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

Для получения некоторых соединений в соответствии с изобретением и их предшественников и/или промежуточных соединений, очистку с помощью колоночной хроматографии ("флеш-хроматографии") проводили на силикагеле с использованием устройств Isolera® от Biotage. Это осуществляли с использованием картриджей Biotage, например картриджа "SNAP Cartridge, KP_SIL" разного размера и картриджей "Interchim Puriflash Silica HP 15UM flash column" от Interchim разного размера.

Исходные вещества

Промежуточное соединение V2-1.

Метил 6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-карбоксилат

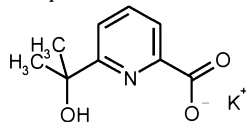


2.00 г (9.26 ммоль) 2-(6-бромпиридин-2-ил)пропан-2-ола (CAS 638218-78-7) растворяли в 20 мл метанола и 20 мл ДМСО. Затем добавляли 250 мг 1,3-бис-(дифенилфосфино)пропана, 130 мг ацетата палладия(II) и 3 мл триэтиламина. Реакционную смесь трижды продували монооксидом углерода при комнатной температуре и перемешивали в атмосфере монооксида углерода 13 бар в течение 30 мин. Атмосферу монооксида углерода удаляли применяя вакуум, и смесь перемешивали в атмосфере монооксида углерода 14 бар при 100°C в течение 24 ч. Автоклав декомпрессировали, к реакционной смеси добавляли воду и реакционную смесь три раза экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и раствором хлорида натрия, фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Получали 1.60 г сырого продукта.

СВЭЖХ-МС (способ А1): $R_t = 0.76$ мин (УФ-детектор: Т1С), найденная масса 195.00.

Промежуточное соединение V3-1.

6-(2-Гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-карбоксилат калия



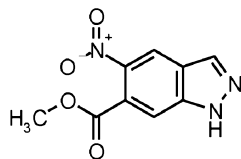
1.60 г сырого продукта промежуточного соединения 0-1 сначала загружали в 15 мл метанола, добавляли 0.74 г гидроксида калия и смесь перемешивали при 50°C в течение 16.5 ч. После концентриро-

вания получали 2.1 г остатка, который использовали без дополнительной очистки.

СВЭЖХ-МС (способ А1): $R_t = 0.47$ мин (УФ-детектор: ТИС), найденная масса 181.00.

Промежуточное соединение 1-1.

Метил 5-нитро-1H-индазол-6-карбоксилат



4.60 г (26.1 ммоль) метил 1H-индазол-6-карбоксилата (CAS № 170487-40-8) растворяли в 120 мл серной кислоты (96%) и охлаждали до -15°C в трехгорлой колбе, содержащей СРG-мешалку, капельную воронку и внутренний термометр. В течение 15 мин нитрирующую кислоту (10 мл 96% серной кислоты в 5 мл 65% азотной кислоты), которую предварительно получали и охлаждали, добавляли по каплям к этому раствору. По окончании добавления по каплям смесь перемешивали в течение еще 1 ч (внутренняя температура -13°C). Реакционную смесь добавляли ко льду и осадок отфильтровывали с отсасыванием, промывали водой и сушили в сушильном шкафу при температуре 50°C при пониженном давлении. Получали 5.49 г указанного в заголовке соединения.

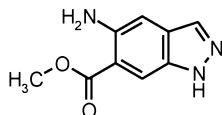
СВЭЖХ-МС (способ А2): $R_t = 0.75$ мин.

МС (ESI-положит.): $m/z = 222$ (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.87 (s, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 13.98 (br. s., 1H).

Промежуточное соединение 2-1.

Метил 5-амино-1H-индазол-6-карбоксилат

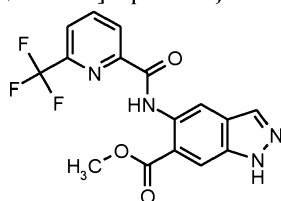


4.40 г (19.8 ммоль) метил 5-нитро-1H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 1-1) растворяли в 236 мл метанола и гидрировали 1.06 г (0.99 ммоль) палладия на активированном угле под стандартным давлением водорода при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, фильтр промывали метанолом и фильтрат концентрировали. Получали 3.53 г указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.85 (s, 3H) 6.01 (s, 2H) 6.98 (s, 1H) 7.79-7.91 (m, 1H) 7.99 (s, 1H), 12.84 (br. s., 1H).

Промежуточное соединение 3-1.

Метил 5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-1H-индазол-6-карбоксилат



4.95 г (25.9 ммоль) 6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты сначала загружали в 45 мл ТГФ. Добавляли 9.07 г (28.2 ммоль) тетрафторбората O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N'-тетраметилуруния и 4.92 мл (28.2 ммоль) N-этил-N-изопропилпропан-2-амин и смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Затем добавляли 4.50 г (23.5 ммоль) метил 5-амино-1H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 2-1) и смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали с отсасыванием через мембранный фильтр, твердые вещества промывали ТГФ и водой и сушили в сушильном шкафу в течение ночи. Получали 7.60 г указанного в заголовке соединения.

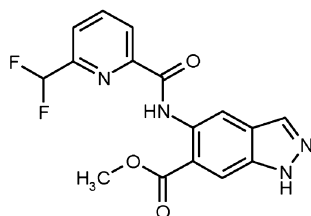
СВЭЖХ-МС (способ А2): $R_t = 1.16$ мин.

МС (ESI-положит.): $m/z = 365$ (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.97 (s, 3H), 8.13-8.27 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.33-8.45 (m, 1H), 8.45-8.51 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 13.44 (s, 1H).

Промежуточное соединение 3-2.

Метил 5-({[6-(дифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-1H-индазол-6-карбоксилат

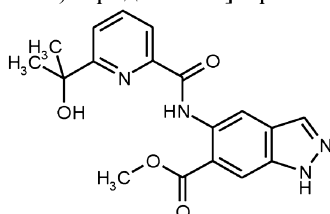


2.85 г (23.5 ммоль) 6-(дифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты сначала загружали в 30 мл ТГФ. Добавляли 6.05 г (18.8 ммоль) тетрафторбората O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния и 3.3 мл N-этил-N-изопропилпропан-2-амин и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли 3.00 г (15.7 ммоль) метил 5-амино-1H-индазол-6-карбоксилата и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси подмешивали воду и осадок отфильтровывали с отсасыванием и многократно промывали водой и дихлорметаном. Получали 1.53 г (27% от теории) указанного в заголовке соединения. Фазы фильтрата отделяли, органическую фазу концентрировали, подмешивали небольшое количество дихлорметана, суспендировали в ультразвуковой бане и осадок отфильтровывали с отсасыванием. Получали еще 1.03 г указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (фракция первого продукта, 300 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.99 (s, 3H), 7.09 (t, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.21-8.40 (m, 4H), 9.14 (s, 1H), 12.53 (s, 1H), 13.44 (s, 1H).

Промежуточное соединение 3-3.

Метил 5-({[6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-1H-индазол-6-карбоксилат



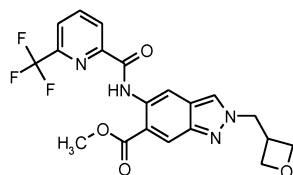
2.10 г 6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-карбоксилата калия (промежуточное соединение V3-1) сначала загружали в 15 мл ТГФ. Добавляли 3.69 г (11.5 ммоль) тетрафторбората O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния и 2.00 мл N-этил-N-изопропилпропан-2-амин и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли 1.83 г (9.58 ммоль) метил 5-амино-1H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 2-1) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. К смеси подмешивали воду и этилацетат, нерастворенные твердые вещества отфильтровывали, фазы фильтрата отделяли и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом, промывали раствором хлорида натрия, фильтровали через гидрофобный фильтр, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат). После удаления растворителей получали 1.56 г указанного в заголовке соединения в виде желтой пены.

СВЭЖХ-МС (способ А1): R_t = 1.00 мин (УФ-детектор: TIC Smooth), найденная масса 354.00.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.63 (s, 6H), 3.97 (s, 3H), 5.37 (s, 1H), 7.90-7.95 (m, 1H), 8.03-8.07 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 12.79 (s, 1H), 13.41 (br.s., 1H).

Промежуточное соединение 4-1.

Метил 2-(оксетан-3-илметил)-5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-2H-индазол-6-карбоксилат



1.00 г (2.66 ммоль) метил 5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-1H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 3-1) растворяли в 10 мл ДМФА и, после добавления 1.10 г (7.99 ммоль) карбоната калия и 221 мг (1.33 ммоль) йодида калия, смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Добавляли 603 мг (3.99 ммоль) 3-бромметилоксетана и смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом и объединенные органические фазы фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат). Получали 260 мг указанного в заголовке соединения.

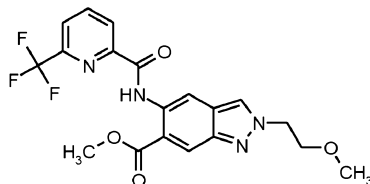
СВЭЖХ-МС (способ А2): R_t = 1.24 мин.

МС (ESI-положит.): m/z = 435 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.49-3.64 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (t, 2H), 4.68 (dd, 2H),

4.81 (d, 2H), 8.20 (dd, 1H), 8.35-8.41 (m, 1H), 8.43-8.49 (m, 2H), 8.55-8.58 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 12.53 (s, 1H).
Промежуточное соединение 4-2.

Метил 2-(2-метоксиэтил)-5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-2H-индазол-6-карбоксилат



1.00 г (2.75 ммоль) метил 5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-1H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 3-1) растворяли в 5 мл ДМФА, и при перемешивании добавляли 387 мкл (4.12 ммоль) 2-бромэтилметилового эфира, 1.14 г (8.23 ммоль) карбоната калия и 228 мг (1.37 ммоль) йодида калия. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч, разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат). Получали 12 мг указанного в заголовке соединения.

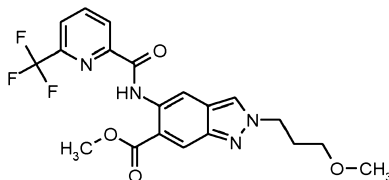
СВЭЖХ-МС (способ А1): $R_t = 1.24$ мин.

МС (ESI-положит.): $m/z = 423$ (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.24 (s, 3H), 3.86 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.65 (t, 2H), 8.21 (dd, 1H), 8.35-8.42 (m, 1H), 8.43-8.51 (m, 2H), 8.52 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 12.53 (s, 1H).

Промежуточное соединение 4-3.

Метил 2-(3-метоксипропил)-5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-2H-индазол-6-карбоксилат



1.00 г (2.75 ммоль) метил 5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-1H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 3-1) растворяли в 5 мл ДМФА и при перемешивании добавляли 460 мкл (4.12 ммоль) 1-бром-3-метоксипропана, 1.14 г (8.23 ммоль) карбоната калия и 228 мг (1.37 ммоль) йодида калия. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 72 ч, разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат). Получали 28 мг указанного в заголовке соединения.

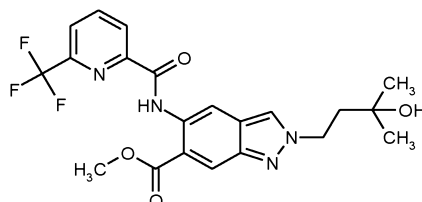
СВЭЖХ-МС (способ А1): $R_t = 1.29$ мин.

МС (ESI-положит.): $m/z = 437$ (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 2.17 (квин, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.33-3.36 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.53 (t, 2H), 8.21 (dd, 1H), 8.35-8.42 (m, 1H), 8.45-8.49 (m, 2H), 8.54 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 12.54 (s, 1H).

Промежуточное соединение 4-4.

Метил 2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-2H-индазол-6-карбоксилат



Способ получения 1.

930 мг (2.55 ммоль) метил 5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-1H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 3-1), 1.06 г карбоната калия и 212 мг йодида калия сначала загружали в 9 мл ДМФА и смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли 0.62 мл 4-бром-2-метилбутан-2-ола и смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. К смеси подмешивали воду и дважды экстрагировали этилацетатом, экстракт промывали три раза насыщенным раствором хлорида натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) дала 424 мг указанного в заголовке соединения.

СВЭЖХ-МС (способ А2): $R_t = 1.21$ мин (УФ-детектор: ТИС), найденная масса 450.00.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.16 (s, 6H), 2.02-2.11 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.51-4.60 (m, 3H), 8.20 (dd, J=7.83, 1.01 Гц, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.55 (d, J=0.76 Гц, 1H), 9.05 (s, 1H), 12.52 (s,

НН).

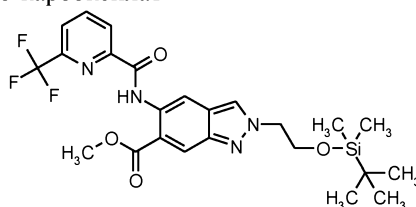
Способ получения 2.

1.95 г (7.03 ммоль) метил 5-амино-2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2Н-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 7-1) сначала загружали в 30 мл ТГФ. Добавляли 1.48 г (7.73 ммоль) 6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты, 2.71 г (8.44 ммоль) тетрафторбората О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония и 1.47 мл (8.44 ммоль) N-этил-N-изопропилпропан-2-амин и смесь перемешивали при 25°C в течение 20.5 ч. Добавляли воду, смесь три раза экстрагировали этилацетатом и экстракты промывали раствором хлорида натрия, фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Остаток отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат градиент). Получали 2.79 г указанного в заголовке соединения.

СВЭЖХ-МС (способ А1): $R_t = 1.23$ мин (УФ-детектор: ТГС), найденная масса 450.00.

Промежуточное соединение 4-5.

Метил 2-(2-({трет-бутил(диметил)силил}окси)этил)-5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-2Н-индазол-6-карбоксилат



1.00 г (2.66 ммоль, 97%) метил 5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-1Н-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 3-1) первоначально загружали в 50 мл ДМФА, 1.10 г (7.99 ммоль) карбоната калия и 221 мг (1.33 ммоль) йодида калия добавляли при перемешивании и смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Затем добавляли 857 мкл (3.99 ммоль) (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилана и смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат). Получали 400 мг указанного в заголовке соединения.

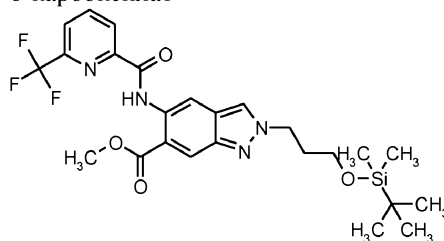
СВЭЖХ-МС (способ А1): $R_t = 1.58$ мин.

МС (ESI-положит.): $m/z = 523$ (M+H)⁺.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = -0.18-0.13 (m, 6H), 0.74 (s, 9H), 3.96 (s, 3H), 4.08 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 8.15-8.25 (m, 1H), 8.32-8.43 (m, 1H), 8.43-8.52 (m, 3H), 9.07 (s, 1H), 12.53 (s, 1H).

Промежуточное соединение 4-6.

Метил 2-(3-({трет-бутил(диметил)силил}окси)пропил)-5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-2Н-индазол-6-карбоксилат



Аналогично промежуточному соединению 4-5, 1.00 г (2.75 ммоль) метил 5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-1Н-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 3-1) растворяли в 10 мл ДМФА, при перемешивании добавляли 1.14 г (8.24 ммоль) карбоната калия и 228 мг (1.37 ммоль) йодида калия и смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Затем добавляли 1.04 г (4.12 ммоль) (3-бромпропокси)(трет-бутил)диметилсилана и смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом. Реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Очистка остатка с помощью препаративной ВЭРХ дала 428 мг указанного в заголовке соединения.

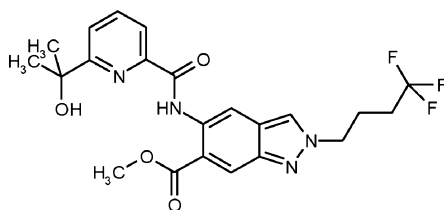
СВЭЖХ-МС (способ А1): $R_t = 1.63$ мин.

МС (ESI-положит.): $m/z = 537$ (M+H)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = -0.02-0.06 (m, 6H), 0.87 (s, 9H), 2.14 (квин, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.54 (t, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.35-8.42 (m, 1H), 8.43-8.48 (m, 3H), 8.49-8.53 (m, 1H), 9.06 (s, 1H).

Промежуточное соединение 4-7.

Метил 5-({[6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-2-(4,4,4-трифторбутил)-2Н-индазол-6-карбоксилат

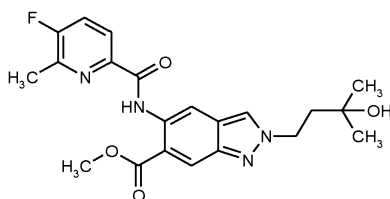


300 мг (0.80 ммоль) метил 5-({[6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-1H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 3-3) сначала загружали в 4.5 мл ДМФА. Добавляли 287 мг (1.21 ммоль) 1,1,1-трифтор-4-йодбутана и 333 мг карбоната калия и смесь перемешивали при 100°C в течение 23 ч. Добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Смесь концентрировали и продукт очищали с помощью препаративной ВЭРХ. Это давало 72 мг указанного в заголовке соединения.

СВЭЖХ-МС (способ А1): $R_t = 1.26$ мин (УФ-детектор: ТИС), найденная масса 464.17.

Промежуточное соединение 4-8.

Метил 5-{{[5-фтор-6-метилпиридин-2-ил]карбонил}амино}-2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2H-индазол-6-карбоксилат

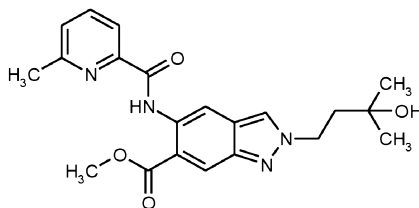


195 мг (0.46 ммоль) метил 5-амино-2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 7-1) вводили в реакцию с 78 мг (0.50 ммоль) 5-фтор-6-метилпиридин-2-карбоновой кислоты аналогично промежуточному соединению 4-4 (способ получения 2) в течение 19.5 ч. Получали 228 мг сырого продукта после аналогичной обработки водой.

СВЭЖХ-МС (способ А1): $R_t = 1.20$ мин (УФ-детектор: ТИС), найденная масса 414.00.

Промежуточное соединение 4-9.

Метил 2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-5-{{[6-метилпиридин-2-ил]карбонил}амино}-2H-индазол-6-карбоксилат

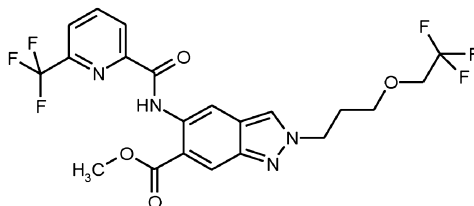


195 мг (0.45 ммоль) метил 5-амино-2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 7-1) вводили в реакцию с 70 мг (0.50 ммоль) 6-метилпиридин-2-карбоновой кислоты аналогично получению промежуточного соединения 4-4 (способ получения 2) в течение 19.5 ч. Получали 278 мг указанного в заголовке соединения в виде сырого продукта после аналогичной обработки водой.

СВЭЖХ-МС (способ А1): $R_t = 1.14$ мин (УФ-детектор: ТИС), найденная масса 396.00.

Промежуточное соединение 4-10.

Метил 2-[3-(2,2,2-трифторэтоксипропил)]-5-{{[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино}-2H-индазол-6-карбоксилат

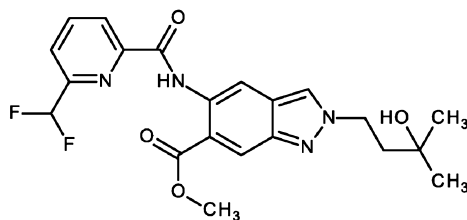


Смесь 250 мг (0.58 ммоль) метил 5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-1H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 3-1), 193 мг (0.88 ммоль) 3-бромпропил 2,2,2-трифторэтилового эфира, 242 мг карбоната калия и 145 мг йодида калия в 3 мл ДМФА перемешивали при 100°C в течение 20 ч. Добавляли воду, смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт промывали раствором хлорида натрия и концентрировали. Очистка с помощью препаративной ВЭРХ давала 52 мг указанного в заголовке соединения.

СВЭЖХ-МС (способ А1): $R_t = 1.39$ мин (УФ-детектор: ТИС), найденная масса 504.12.

Промежуточное соединение 4-11.

Метил 5-({[6-(дифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2H-индазол-6-карбоксилат



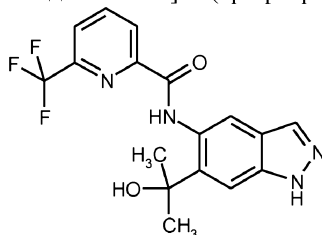
2.00 г метил 5-амино-2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 7-1) сначала загружали в 40 мл ТГФ. Добавляли 1.50 г 6-(дифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты, 2.78 г тетрафторбората O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (ТВТУ, номер CAS 125700-67-6) и 1.5 мл N-этил-N-изопропилпропан-2-амин и смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч. Добавляли воду, смесь три раза экстрагировали этилацетатом и объединенные органические фазы промывали раствором хлорида натрия и фильтровали через гидрофобный фильтр. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат). Это дало 3.05 г указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС (способ А1): $R_t = 1.15$ мин (УФ-детектор ПТС), найденная масса 432.00.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.17 (s, 6H), 2.04-2.11 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.52-4.60 (m, 3H), 7.10 (t, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.28-8.38 (m, 2H), 8.44-8.47 (m, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 12.49 (s, 1H).

Промежуточное соединение 5-1.

N-[6-(2-Гидроксипропан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид

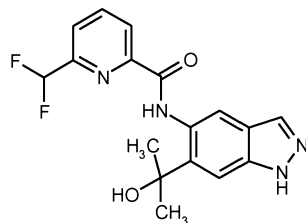


К раствору, охлажденному в охлаждающей бане с ледяной водой, 1.50 г (4.12 ммоль) метил 5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-1H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 3-1) в 20 мл ТГФ осторожно добавляли 6.9 мл (5 экв.) 3 М раствора метилмагнийбромида в диэтиловом эфире. Смесь перемешивали при охлаждении на ледяной бане в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 19.5 ч. Добавляли еще 2 экв. раствора метилмагнийбромида и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 24 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь перемешивали и три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали раствором хлорида натрия, фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат). Получали 763 мг указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.63 (s, 6H), 5.99 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.14-8.19 (m, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.32 (s, 1H), 12.97 (s, 1H).

Промежуточное соединение 5-2.

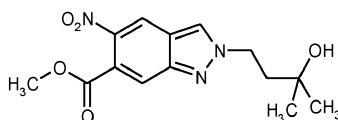
6-(Дифторметил)-N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид



Аналогично получению промежуточного соединения 5-1, 2.40 г (6.93 ммоль) метил 5-({[6-(дифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-1H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 3-2) в 10 мл ТГФ вводили в реакцию с тремя частями 3 М раствора метилмагнийбромида в диэтиловом эфире (6.9 мл, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин; 11.6 мл, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч; 6.9 мл, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч). После выполнения обработки, как для промежуточного соединения 5-1, получали 2.39 г сырого продукта, которые использовали далее без дальнейшей очистки.

Промежуточное соединение 6-1.

Метил 2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-5-нитро-2H-индазол-6-карбоксилат



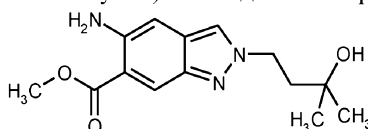
5.00 г (22.6 ммоль) метил 5-нитро-1H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 1-1) сначала загружали в 40 мл ДМФА. Добавляли 5.65 г (33.9 ммоль) 4-бром-2-метилбутан-2-ола, 9.37 г (67.8 ммоль) карбоната калия и 5.63 г (33.9 ммоль) йодида калия и смесь перемешивали при 100°C в течение 20 ч. Добавляли воду, смесь три раза экстрагировали этилацетатом и экстракты промывали раствором хлорида натрия, фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат). Полученные твердые вещества перемешивали с диэтиловым эфиром, отфильтровывали с отсасыванием, промывали диэтиловым эфиром и сушили. Получали 2.49 г указанного в заголовке соединения.

СВЭЖХ-МС (способ А1): $R_t = 0.93$ мин (УФ-детектор: ТГС), найденная масса 307.00.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.15 (s, 6H), 2.02-2.11 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.54 (s, 1H), 4.58-4.65 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.86 (s, 1H).

Промежуточное соединение 7-1.

Метил 5-амино-2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2H-индазол-6-карбоксилат



4.53 г железа и 217 мг хлорида аммония добавляли к 2.49 г (8.10 ммоль) метил 2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-5-нитро-2H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 6-1) в 30 мл этанола и 10 мл воды и смесь перемешивали при 90°C в течение 21.5 ч. Смесь фильтровали через целит и три раза промывали этанолом и фильтрат концентрировали, и к остатку подмешивали воду. Экстракцию трижды осуществляли этилацетатом (добавляли раствор хлорида натрия для улучшения разделения фаз). Объединенные органические фазы промывали раствором хлорида натрия, фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Это давало 1.95 г (85% от теории) указанного в заголовке соединения.

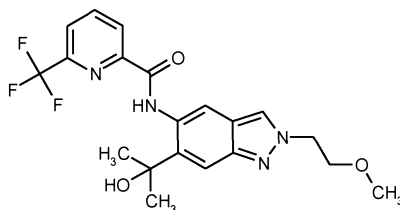
СВЭЖХ-МС (способ А1): $R_t = 0.67$ мин (УФ-детектор: ТГС), найденная масса 277.00.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.14 (s, 6H), 1.96-2.08 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.39-4.51 (m, 3H), 5.81 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.18 (s, 1H).

Рабочие примеры

Пример 1.

N-[6-(2-Гидроксипропан-2-ил)-2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид



75 мг (0.18 ммоль) метил 2-(2-метоксиэтил)-5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-2H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 4-2) растворяли в 500 мкл ТГФ и подмешивали 887 мкл (0.89 ммоль) 1 М раствора метилмагнийбромида в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 60 мин. Затем осторожно добавляли 1 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и смесь фильтровали. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом, и органические фазы объединяли, фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Остаток растворяли в 3 мл ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭРХ. Фракции, содержащие продукт, подвергали лиофилизации. Получали 20 мг указанного в заголовке соединения.

СВЭЖХ-МС (способ А1): $R_t = 1.08$ мин.

МС (ESI-положит.): $m/z = 423$ (M+H) $^+$.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.62 (s, 6H), 3.22 (s, 3H), 3.82 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 5.96 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.29-8.42 (m, 2H), 8.42-8.50 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 12.36 (s, 1H).

Пример 2.

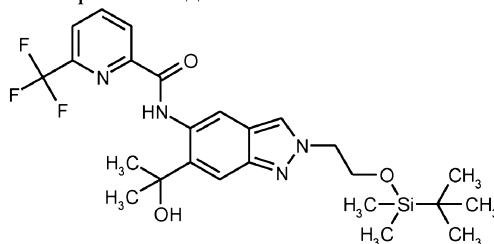
N-[6-(Гидроксиметил)-2-(2-метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид

Пример 5.

N-[2-(2-Гидроксиэтил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид.

Стадия А.

Получение N-[2-(2-{трет-бутил(диметил)силил}окси)этил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид



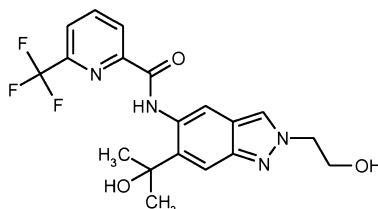
100 мг (0.19 ммоль) метил 2-(2-{трет-бутил(диметил)силил}окси)этил)-5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-2Н-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 4-5) растворяли в 1 мл ТГФ и подмешивали 669 мкл (0.67 ммоль) 1 М раствора метилмагнийбромид в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 60 мин. Добавляли еще 287 мкл (0.29 ммоль) 1 М раствора метилмагнийбромид в ТГФ и смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Затем осторожно добавляли 20 мл насыщенного раствора хлорида аммония и смесь фильтровали. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и сушили при пониженном давлении. Это давало 50 мг N-[2-(2-{трет-бутил(диметил)силил}окси)этил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид.

СВЭЖХ-МС (способ А2): $R_t = 1.51$ мин.

МС (ESI-положит.): $m/z = 523$ (M+H)⁺.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = -0.17-0.09 (m, 6H), 0.78 (s, 9H), 1.62 (s, 6H), 4.04 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 5.98 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 12.38 (s, 1H).

Стадия В.



50 мг (96 мкмоль) N-[2-(2-{трет-бутил(диметил)силил}окси)этил)-6-(гидроксиметил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид растворяли в 1.0 мл ТГФ и подмешивали 144 мкл (0.14 ммоль) 1 М раствора тетрабутилфторида аммония в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия, фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Это давало 36 мг N-[2-(2-гидроксиэтил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (пример 5).

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.62 (s, 6H), 3.86 (q, 2H), 4.43 (t, 2H), 4.95 (t, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 12.36 (s, 1H).

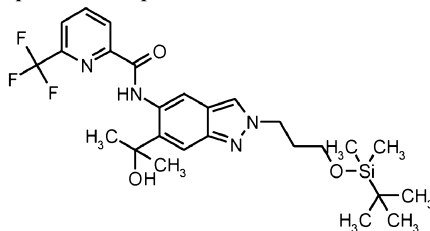
СВЭЖХ-МС (способ А2): $R_t = 0.97$ мин (УФ-детектор: ТИС), найденная масса 408.00.

Пример 6.

N-[6-(2-Гидроксипропан-2-ил)-2-(3-гидроксипропил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид.

Стадия А.

Получение N-[2-(3-{трет-бутил(диметил)силил}окси)пропил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид



50 мг (0.09 ммоль) метил 2-(3-{трет-бутил(диметил)силил}окси)пропил)-5-({[6-

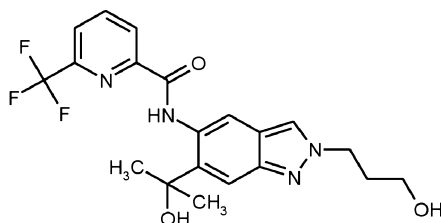
(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-2H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 4-6) растворяли в 500 мкл ТГФ и подмешивали 326 мкл (0.33 ммоль) 1 М раствора метилмагнийбромида в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 60 мин. Затем осторожно добавляли 20 мл насыщенного раствора хлорида аммония и смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали через гидрофобный фильтр, концентрировали и сушили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭРХ. Получали 40 мг N-[2-(3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида.

СВЭЖХ-МС (способ А1): $R_t = 1.58$ мин.

МС (ESI-положит.): $m/z = 537$ (M+H)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.02-0.05 (m, 6H), 0.84-0.91 (m, 9H), 1.62 (s, 6H), 2.02-2.18 (m, 2H), 3.55-3.62 (m, 2H), 4.45 (t, 2H), 5.96 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.33-8.42 (m, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 12.37 (s, 1H).

Стадия В.



37 мг (0.07 ммоль) N-[2-(3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}пропил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида растворяли в 500 мкл ТГФ и подмешивали 207 мкл (0.21 ммоль) 1 М раствора тетрабутилфторида аммония в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия, фильтровали и концентрировали. После очистки с помощью препаративной ВЭРХ получали 10 мг N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-(3-гидроксипропил)-2H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (пример 6, содержащий вторичный компонент).

СВЭЖХ-МС (способ А2): $R_t = 1.00$ мин.

МС (ESI-положит.): $m/z = 423$ (M+H)⁺.

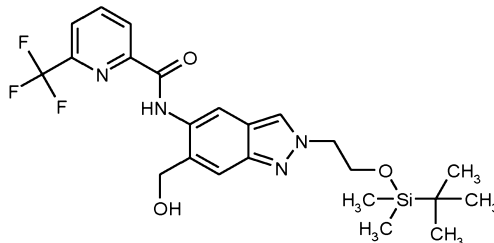
¹H ЯМР выбранные сигналы (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.61 (s), 2.00-2.12 (m), 3.38 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 4.62 (br. s., 1H), 5.93 (br. s., 1H), 7.55 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.27-8.38 (m, 2H), 8.43 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 12.30 (br. s., 1H).

Пример 7.

N-[2-(2-Гидроксиэтил)-6-(гидроксиметил)-2H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида.

Стадия А.

N-[2-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-6-(гидроксиметил)-2H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида



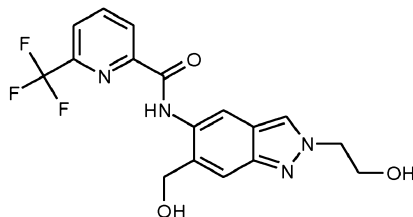
100 мг (0.19 ммоль) метил 2-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-2H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 4-5) растворяли в 1 мл ТГФ и подмешивали 191 мкл (0.38 ммоль) 2 М раствора боргидрида лития. Смесь оставляли перемешиваться при 25°C в течение 24 ч. Добавляли 14 мг (0.38 ммоль) боргидрида натрия и 500 мкл метанола и смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Добавляли еще 14 мг (0.38 ммоль) боргидрида натрия и смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч. К реакционной смеси осторожно добавляли воду и органическую фазу удаляли. Смесь затем дважды экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия, фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Остаток вносили в 2 мл ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭРХ. Это давало 30 мг N-[2-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)-6-(гидроксиметил)-2H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида.

СВЭЖХ-МС (способ А2): $R_t = 1.44$ мин.

МС (ESI-положит.): $m/z = 495$ (M+H)⁺.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = -0.16-0.12 (m, 6H), 0.75-0.79 (m, 9H), 4.05 (t, 2H), 4.48 (t, 2H), 4.69 (d, 2H), 5.75-5.77 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.30-8.33 (m, 1H), 8.38 (t, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 11.20 (s, 1H).

Стадия В.



33 мг (0.07 ммоль) N-[2-(2-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}этил)-6-(гидроксиметил)-2H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида растворяли в 1 мл ТГФ и подмешивали 100 мкл (0.10 ммоль) 1 М раствора тетрабутилфторида аммония в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом и объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия, фильтровали через гидрофобный фильтр, концентрировали и сушили при пониженном давлении. Получали 25 мг N-[2-(2-гидроксиэтил)-6-(гидроксиметил)-2H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (пример 7).

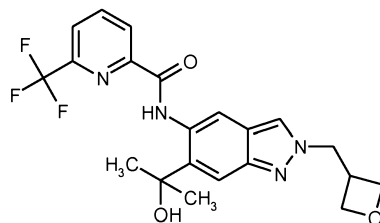
СВЭЖХ-МС (способ А2): $R_t = 0.87$ мин.

МС (ESI-положит.): $m/z = 381$ (M+H) $^+$.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 3.87 (q, 2H), 4.44 (t, 2H), 4.69 (d, 2H), 4.98 (t, 1H), 5.70-5.81 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.11-8.23 (m, 1H), 8.31-8.42 (m, 2H), 8.43-8.49 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 11.20 (s, 1H).

Пример 8.

N-[6-(2-Гидроксипропан-2-ил)-2-(оксетан-3-илметил)-2H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида



50 мг (0.12 ммоль) метил 2-(оксетан-3-илметил)-5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-2H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 4-1) растворяли в 500 мкл ТГФ и подмешивали 576 мкл (0.58 ммоль) 1 М раствора метилмагнийбромида в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 60 мин. Затем осторожно добавляли 20 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и смесь концентрировали. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом, и органические фазы объединяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в 2.0 мл ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭРХ. Фракции, содержащие продукт, подвергали лиофилизации. Получали 30 мг указанного в заголовке соединения.

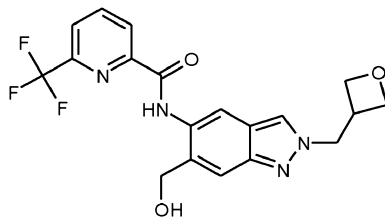
СВЭЖХ-МС (способ А2): $R_t = 1.03$ мин.

МС (ESI-положит.): $m/z = 435$ (M+H) $^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.62 (s, 6H), 3.45-3.61 (m, 1H), 4.48 (t, 2H), 4.66 (dd, 2H), 4.72 (d, 2H), 5.94 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.33-8.42 (m, 2H), 8.42-8.47 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 12.36 (s, 1H).

Пример 9.

N-[6-(Гидроксиметил)-2-(оксетан-3-илметил)-2H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида



75 мг (0.17 ммоль) метил 2-(оксетан-3-илметил)-5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-2H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 4-1) растворяли в 1 мл смеси ТГФ/метанол (1:1), и добавляли 8 мг (0.21 ммоль) боргидрида натрия. Смесь оставляли перемешиваться при 25°C в течение 60 мин. Реакционную смесь концентрировали и к остатку подмешивали воду. Суспензию интенсивно перемешивали в течение 15 мин и твердые вещества отфильтровывали с отсасыванием, дважды промывали водой и дважды диэтиловым эфиром и сушили при пониженном давлении.

Получали 48 мг указанного в заголовке соединения.

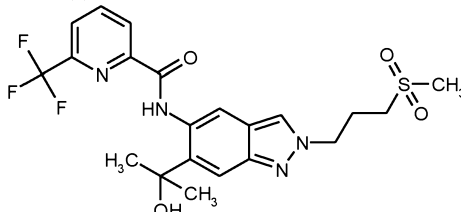
СВЭЖХ-МС (способ А2): $R_t = 0.94$ мин.

МС (ESI-положит.): $m/z = 407$ (M+H)⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.55 (s, 1H), 4.48 (t, 2H), 4.61-4.77 (m, 6H), 7.57 (s, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.33-8.49 (m, 3H), 8.51 (s, 1H), 11.21 (s, 1H).

Пример 10.

N-[6-(2-Гидроксипропан-2-ил)-2-[3-(метилсульфонил)пропил]-2H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид



Смесь 500 мг (1.32 ммоль) N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (промежуточное соединение 5-1), 569 мг карбоната калия и 114 мг йодида калия в 5.0 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли 414 мг 1-бром-3-(метилсульфонил)пропана и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду, смесь дважды экстрагировали этилацетатом и экстракты промывали раствором хлорида натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент дихлорметан/метанол). Фракцию продукта перемешивали с диэтиловым эфиром, фильтровали и сушили. Получали 59 мг указанного в заголовке соединения.

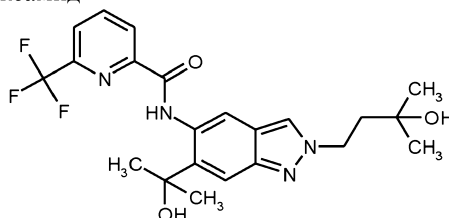
СВЭЖХ-МС (способ А2): $R_t = 1.02$ мин.

МС (ESI-положит.): $m/z = 485$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.63 (s, 6H), 2.26-2.42 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.06-3.16 (m, 2H), 4.55 (t, 2H), 5.96 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.33-8.48 (m, 3H), 8.73 (s, 1H), 12.37 (s, 1H).

Пример 11.

N-[2-(3-Гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид



Способ получения 1.

705 мг (1.57 ммоль) метил 2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-2H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 4-4) сначала загружали в 10 мл ТГФ и охлаждали в охлаждающей бане с ледяной водой. Добавляли 2.6 мл (5.0 экв.) 3 M раствора метилмагнийбромида (в диэтиловом эфире) и смесь оставляли перемешиваться при охлаждении на бане с ледяной водой в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 4.5 ч. Добавляли еще 1 экв. раствора метилмагнийбромида и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 20.5 ч. Снова добавляли еще 1 экв. раствора метилмагнийбромида и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 22 ч. К реакционной смеси подмешивали насыщенный водный раствор хлорида аммония, перемешивали и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали раствором хлорида натрия, фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Это давало 790 мг остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭРХ. Это давало 234 мг указанного в заголовке соединения и 164 мг фракции продукта, которую перемешивали с диэтиловым эфиром. После фильтрования с отсасыванием с последующей сушкой, дополнительно получили 146 мг указанного в заголовке соединения.

СВЭЖХ-МС (способ А1): $R_t = 1.10$ мин (УФ-детектор: ТИС), найденная масса 450.00.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.14 (s, 6H), 1.61 (s, 6H), 1.99-2.08 (m, 2H), 4.42-4.55 (m, 3H), 5.93 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.32-8.39 (m, 2H), 8.41-8.47 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 12.34 (s, 1H).

Способ получения 2.

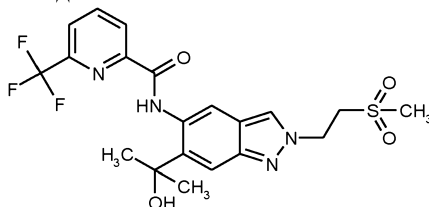
Смесь 500 мг (1.37 ммоль) N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (промежуточное соединение 5-1), 569 мг карбоната калия и 114 мг йодида калия в 5 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли 344 мг (1.5 экв.) 4-бром-2-метилбутан-2-ола и смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч. Добавляли еще 0.5 экв. 4-бром-2-метилбутан-2-ола и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К

смеси подмешивали воду и дважды экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия и фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат). Это давало 100 мг фракции продукта, которую перемешивали с диэтиловым эфиром. Твердое вещество отфильтровывали и сушили. Получали 60 мг указанного в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.14 (s, 6H), 1.61 (s, 6H), 1.99-2.07 (m, 2H), 4.43-4.52 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.33-8.40 (m, 2H), 8.42-8.48 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 12.35 (s, 1H).

Пример 12.

N-{6-(2-Гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2H-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид



160 мг (0.44 ммоль) N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (промежуточное соединение 5-1) суспендировали вместе с 182 мг карбоната калия и 36 мг йодида калия в 1.0 мл ДМФА и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли 123 мг 2-бромэтилметилсульфона (0.66 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду, смесь дважды экстрагировали этилацетатом и экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Очистка остатка с помощью препаративной ВЭРХ давала 20 мг указанного в заголовке соединения.

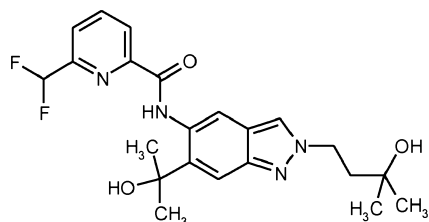
СВЭЖХ (способ А2): R_t = 1.01 мин;

МС (ESI-положит.): m/z = 471 (M+H) $^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.63 (s, 6H), 2.90 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 4.86 (t, 2H), 5.97 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.13-8.19 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.41-8.48 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 12.37 (s, 1H).

Пример 13.

6-(Дифторметил)-N-[2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2H-индазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид



Способ получения 1.

Смесь 250 мг 6-(дифторметил)-N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид (сырой продукт промежуточного соединения 5-2), 144 мг йодида калия и 239 мг карбоната калия в 2.5 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли 145 мг (0.87 ммоль) 4-бром-2-метилбутан-2-ола, смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч, добавляли еще 96 мг 4-бром-2-метилбутан-2-ола и смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч. Добавляли воду, смесь дважды экстрагировали этилацетатом и экстракт промывали полунасыщенным водным раствором хлорида натрия, фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Очистку осуществляли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат). Получали 61 мг указанного в заголовке соединения.

СВЭЖХ-МС (способ А1): R_t = 1.00 мин (УФ-детектор: ТИС), найденная масса 432.00.

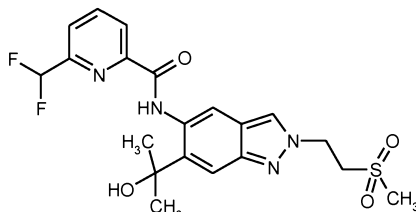
^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.14 (s, 6H), 1.63 (s, 6H), 1.97-2.08 (m, 2H), 4.41-4.55 (m, 3H), 5.99 (s, 1H), 7.03 (t, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.94-8.00 (m, 1H), 8.24-8.38 (m, 3H), 8.71 (s, 1H), 12.49 (s, 1H).

Способ получения 2.

Аналогично получению примера 11 (способ получения 1), 3.00 г метил 5-({6-(дифторметил)пиридин-2-ил}карбонил)амино)-2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 4-11) вводили в реакцию с 3 М раствором метилмагнийбромида (в диэтиловом эфире). После очистки сырого продукта путем перемешивания с диэтиловым эфиром, фильтрования с последующей препаративной ВЭРХ, получали 1.37 г указанного в заголовке соединения.

Пример 14.

6-(Дифторметил)-N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2H-индазол-5-ил}пиридин-2-карбоксамид



Смесь 250 мг 6-(дифторметил)-N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид (сырой продукт промежуточного соединения 5-2), 144 мг йодида калия и 239 мг карбоната калия в 2.5 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли 162 мг 2-бромэтилметилсульфона (0.87 ммоль) и смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Добавляли воду, смесь дважды экстрагировали этилацетатом и экстракт промывали полунасыщенным водным раствором хлорида натрия, фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭРХ и фракции продукта дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат). Получали 40 мг указанного в заголовке соединения.

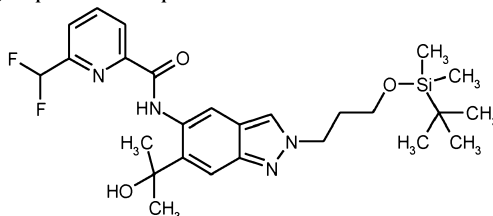
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.65 (s, 6H), 2.90 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 4.85 (t, 2H), 6.03 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.25-8.36 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 12.52 (s, 1H).

Пример 15.

6-(Дифторметил)-N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-(3-гидроксипропил)-2H-индазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид.

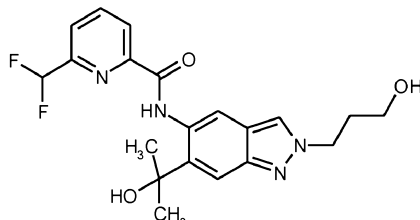
Стадия А.

Получение N-[2-(3-{трет-бутил(диметил)силил}окси)пропил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2H-индазол-5-ил]-6-(дифторметил)пиридин-2-карбоксамид



Смесь 250 мг 6-(дифторметил)-N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид (промежуточное соединение 5-2), 48 мг йодида калия и 239 мг карбоната калия в 2.5 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли 219 мг (0.87 ммоль, 1.5 экв.) (3-бромпропокси)трет-бутилдиметилсилана и смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Добавляли еще 1 экв. (3-бромпропокси)трет-бутилдиметилсилана и смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Добавляли воду, смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт промывали водным раствором хлорида натрия, фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (гексан/этилацетат). Получали 92 мг указанного в заголовке соединения.

Стадия В.



Аналогично получению примера 6, стадия В, 92 мг N-[2-(3-{трет-бутил(диметил)силил}окси)пропил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2H-индазол-5-ил]-6-(дифторметил)пиридин-2-карбоксамид вводили в реакцию с 0.53 мл 1 М раствора тетрабутилфторид аммония в ТГФ в течение 1 ч. Обработка водой, как в примере 6, и очистка с помощью препаративной ВЭРХ давала 46 мг указанного в заголовке соединения.

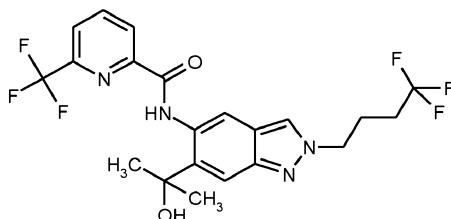
СВЭЖХ-МС (способ А1): R_t = 0.92 мин (УФ-детектор: ТИС), найденная масса 404.00.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.64 (s, 6H), 2.05 (квин, 2H), 3.35-3.46 (m, 2H), 4.45 (t, 2H), 4.64 (t, 1H), 5.99 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.25-8.36 (m, 3H), 8.73 (s, 1H), 12.50 (s, 1H).

Пример 16.

N-[6-(2-Гидроксипропан-2-ил)-2-(4,4,4-трифторбутил)-2H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-

2-карбоксамид



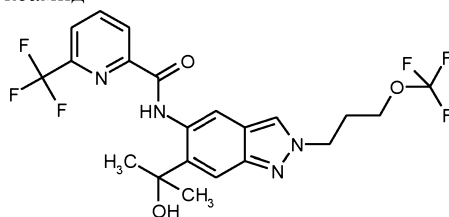
К смеси 210 мг (0.58 ммоль) N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (промежуточное соединение 5-1) в 3 мл ДМФА подмешивали 0.11 мл (0.87 ммоль) 1,1,1-трифтор-4-йодбутана и 239 мг карбоната калия и смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. После добавления воды, смесь экстрагировали три раза этилацетатом, и объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия, фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭРХ. Получали 19 мг указанного в заголовке соединения.

СВЭЖХ-МС (способ А1): $R_t = 1.27$ мин (УФ-детектор: ТГС), найденная масса 474.15.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.62 (s, 6H), 2.10-2.33 (m), 4.49 (t, 2H), 5.94 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.13-8.18 (m, 1H), 8.32-8.41 (m, 2H), 8.41-8.47 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 12.35 (s, 1H).

Пример 17.

N-{6-(2-Гидроксипропан-2-ил)-2-[3-(трифторметокси)пропил]-2H-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид



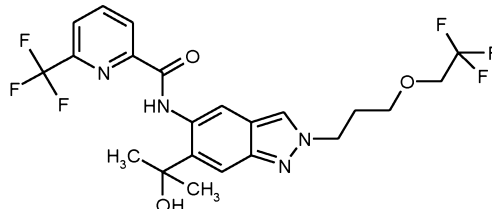
150 мг (0.33 ммоль) N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (промежуточное соединение 5-1) сначала загружали в 2 мл ТГФ. Добавляли 58 мг (0.40 ммоль) 3-(трифторметокси)пропан-1-ола, 131 мг трифенилфосфина и 71 мкл диизопропилазодикарбоксилата (DIAD, CAS 2446-83-5) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. Добавляли 0.83 мл раствора гидроксида натрия (2 М) и смесь перемешивали при 40°C в течение 5 ч. Смесь разбавляли водой и три раза экстрагировали этилацетатом и объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭРХ. Получали 16 мг указанного в заголовке соединения в виде сырого продукта.

СВЭЖХ-МС (способ А2): $R_t = 1.26$ мин (УФ-детектор: ТГС), найденная масса 490.14.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , выбранные сигналы): δ [м.д.] = 1.61 (s, 6H), 1.84 (d, 1H), 2.32 (квинт., 2H), 4.08 (t, 2H), 4.51 (t, 2H), 7.58 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.31-8.39 (m, 2H), 8.44 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 12.35 (s, 1H).

Пример 18.

N-{6-(2-Гидроксипропан-2-ил)-2-[3-(2,2,2-трифторэтокси)пропил]-2H-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид



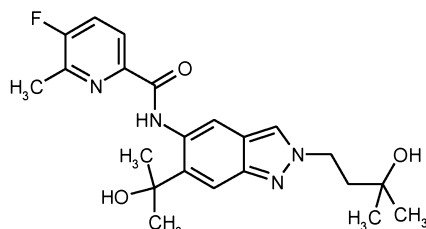
Аналогично получению примера 11 (способ получения 1), 52 мг (0.10 ммоль) метил 2-[3-(2,2,2-трифторэтокси)пропил]-5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-2H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 4-10) в 3 мл ТГФ вводили в реакцию с 2×171 мкл 3 М раствора бромида магния в диэтиловом эфире. Очистка с помощью препаративной ВЭРХ давала 12 мг указанного в заголовке соединения.

СВЭЖХ-МС (способ А1): $R_t = 1.25$ мин (УФ-детектор: ТГС), найденная масса 504.16.

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.63 (s, 6H), 2.20 (квинт., 2H), 3.58 (t, 2H), 4.05 (q, 2H), 4.47 (t, 2H), 5.94 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.36 (t, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 12.36 (s, 1H).

Пример 19.

5-Фтор-N-[2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2H-индазол-5-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамид



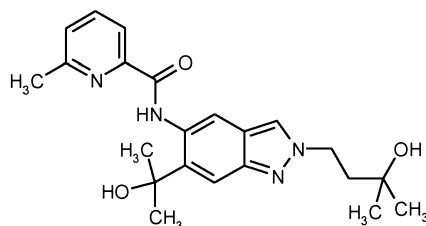
228 мг (0.31 ммоль) метил 5-{{(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)карбонил}амино}-2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 4-8) сначала загружали в 4.5 мл ТГФ и охлаждали в ледяной бане. Добавляли 0.63 мл 3 М раствора метилмагнийбромида (в диэтиловом эфире) и смесь оставляли перемешиваться при охлаждении в ледяной бане в течение 2 ч и при комнатной температуре в течение 21 ч. К реакционной смеси подмешивали насыщенный водный раствор хлорида аммония и три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭРХ. Получали 82 мг указанного в заголовке соединения.

СВЭЖХ-МС (способ А2): $R_t = 1.03$ мин (УФ-детектор: ТГС), найденная масса 414.21.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.13 (s, 6H), 1.63 (s, 6H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.55-2.59 (m, 3H), 4.42-4.50 (m, 3H), 5.95 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 12.33 (s, 1H).

Пример 20.

N-[2-(3-Гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2H-индазол-5-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамида



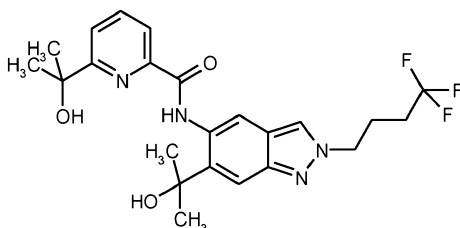
278 мг (0.48 ммоль) метил 2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-5-{{(6-метилпиридин-2-ил)карбонил}амино}-2H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 4-9) сначала загружали в 5.0 мл ТГФ и охлаждали в ледяной бане. Добавляли 0.97 мл 3 М раствора метилмагнийбромида (в диэтиловом эфире) и смесь оставляли перемешиваться при охлаждении на ледяной бане в течение 2 ч и при комнатной температуре в течение 20.5 ч. Добавляли еще 0.48 мл 3 М раствора метилмагнийбромида и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 67 ч. К смеси подмешивали насыщенный водный раствор хлорида аммония и три раза экстрагировали этилацетатом и экстракты промывали раствором хлорида натрия, фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭРХ. Получали 111 мг указанного в заголовке соединения.

СВЭЖХ-МС (способ А2): $R_t = 0.97$ мин (УФ-детектор: ТГС), найденная масса 396.22.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.15 (s, 6H), 1.64 (s, 6H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 4.41-4.59 (m, 3H), 5.92 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.90-7.99 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 12.39 (s, 1H).

Пример 21.

6-(2-Гидроксипропан-2-ил)-N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-(4,4,4-трифторбутил)-2H-индазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамида



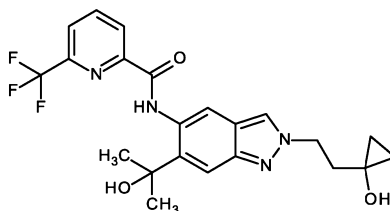
Раствор 72 мг (0.16 ммоль) метил 5-{{(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)карбонил}амино}-2-(4,4,4-трифторбутил)-2H-индазол-6-карбоксилата (промежуточное соединение 4-7) в 10 мл ТГФ охлаждали в бане для охлаждения лед/вода. Добавляли 0.26 мл раствора 3 М метилмагнийбромида в диэтиловом эфире и смесь перемешивали в течение 2 ч, а затем при комнатной температуре в течение 20 ч. Добавляли еще 1 экв. 3 М раствора метилмагнийбромида и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, смесь три раза экстрагировали этилацетатом и экстракты промывали раствором хлорида натрия и концентрировали. Препаративная ВЭРХ давала 22 мг (31% от теории) указанного в заголовке соединения.

СВЭЖХ-МС (способ А2): $R_t = 1.15$ мин (УФ-детектор: ТГС), найденная масса 464.20.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.56 (s, 6H), 1.64 (s, 6H), 2.07-2.34 (m, 4H), 4.49t (, 2H), 5.32 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.99-8.05 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 12.45 (s, 1H).

Пример 22.

N-{2-[2-(1-Гидроксициклопропил)этил]-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2H-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид



250 мг (0.69 ммоль) N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (промежуточное соединение 5-1) сначала загружали в 5 мл ДМСО. Добавляли 159 мг (0.96 ммоль) 1-(2-бромэтил)циклопропанола, 285 мг карбоната калия и 171 мг йодида калия и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Добавляли воду и смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали раствором хлорида натрия, фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭРХ (колонка: Waters XBridge C18 5 мк 100×30мм, элюент А: вода + 0.1% по объему муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил). Лиофилизация давала 45 мг указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.18-0.22 (m, 2H), 0.48-0.52 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 2.08 (t, 2H), 4.54-4.60 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.34-8.39 (m, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 12.36 (s, 1H).

Оценка физиологической эффективности

Анализ IRAK4 киназной активности

IRAK4-ингибирующую активность веществ в соответствии с изобретением измеряли в IRAK4 TR-FRET анализе (TR-FRET = времяразрешенный флуоресцентный индуктивно-резонансный перенос энергии), описанном ниже в данном патенте.

Рекомбинантный белок слияния из N-терминальной GST (глутатион S-трансфераза) и IRAK4 человека, экспрессированный в клетках насекомых, инфицированных бакуловирусом (Hi5, ВТИ-TN-5B1-4, клеточную линию приобретали у Invitrogen, каталожный № B855-02) и очищенных с помощью аффинной хроматографии, использовали в качестве фермента. Субстрат, использованный для киназной реакции, представлял собой биотинилированный пептид биотин-Ahx-KKARFSRFAGSSPSQASFAEPG (С-конец в амидной форме) который можно приобрести, например, у Biosyntan GmbH (Berlin-Buch).

Для анализа получали 11 различных концентраций в диапазоне от 20 мкМ до 0.073 нМ из 2 мМ раствора тестируемого вещества в ДМСО. Для анализа, 50 нл соответствующего раствора пипетировали в черный низкообъемный 384-луночный микротитрационный планшет (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), добавляли 2 мкл раствора IRAK4 в буфере для анализа [50 мМ HEPES pH 7.5, 5 мМ MgCl₂, 1.0 мМ дитиотреитола, 30 мкМ активированный ортованадат натрия, 0.1% (мас./об.) бычьего гамма-глобулина (BGG) 0.04% (об./об.) нонидет-Р40 (Sigma)] и смесь инкубировали в течение 15 мин для обеспечения предварительного связывания веществ с ферментом перед киназной реакцией. Киназную реакцию затем запускали добавлением 3 мкл раствора аденозинтрифосфата (АТФ, 1.67 мМ = конечная концентрация в 5 мкл анализируемого объема: 1 мМ) и пептидного субстрата (0.83 мкМ = конечная концентрация в 5 мкл анализируемого объема: 0.5 мкМ) в буфере для анализа, и полученную в результате смесь инкубировали при 22°C в течение времени реакции 45 мин. Концентрацию IRAK4 регулировали до соответствующей активности фермента и устанавливали такой, которая обеспечивала проведение анализа в линейном диапазоне. Типичные концентрации составляли около 0.2 нМ. Реакцию останавливали добавлением 5 мкл раствора TR-FRET детектирующих реагентов [0.1 мкМ стрептавидин-XL665 (Cisbio Bioassays; France, каталожный № 610SAXLG)] и 1.5 нМ анти-фосфосеринового антитела [Merck Millipore, "STK Antibody", каталожный № 35-002] и 0.6 нМ LANCE EU-W1024-меченого анти-мышинного-IgG антитела (Perkin-Elmer, продукта № AD0077; альтернативно можно использовать меченое криплатом тербия анти-мышинное-IgG антитело от Cisbio Bioassays) в водном растворе ЭДТУ (100 мМ ЭДТУ, 0.4% [мас./об.] бычьего сывороточного альбумина [BSA] в 25 мМ HEPES pH 7.5).

Полученную в результате смесь инкубировали при 22°C в течение 1 ч для обеспечения образования комплекса биотинилированного фосфорилированного субстрата и детектирующих реагентов. Количество фосфорилированного субстрата затем оценивали путем измерения резонансного переноса энергии от меченого хелатом европия анти-мышинного-IgG антитела к стрептавидин-XL665. Для этой цели испускание флуоресценции на длинах волн 620 и 665 нм измеряли после возбуждения на длине волны 350 нм в TR-FRET измерительном приборе, например, Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) или Viewlux (Perkin-Elmer). Соотношение испускания на длинах волн 665 и 622 нм принимали в качестве меры количества фосфорилированного субстрата. Данные нормализовали (ферментативная реакция без

тестируемого вещества = 0% ингибирование; все остальные компоненты анализируемой среды, но без фермента = 100% ингибирование). Типично, тестируемые вещества тестировали на одних и тех же микротитрационных планшетах в 11 различных концентрациях в диапазоне от 20 мкМ до 0.073 нМ (20, 5.7, 1.6, 0.47, 0.13 мкМ, 38, 11, 3.1, 0.89, 0.25 и 0.073 нМ). Серии разбавлений приготавливали перед анализом (от 2 мМ до 7.3 нМ в 100% ДМСО) путем серийных разбавлений. Значения IC_{50} вычисляли с использованием 4-параметрической подгонки.

Таблица 1

Значения IC_{50} иллюстративных соединений в анализе IRAK4 киназной активности

Пример	IC_{50} [нМ]
1	30.6
2	135.6
3	7.2
4	52.7
5	264.5
6	35.7
7	867.3
8	15.0
9	103.8
10	18.5
11	3.4
12	10.7
13	1.3
14	10.8
15	12.3
16	21.5
17	36.0
18	47.5
19	8.9
20	13.3
21	117.2
22	3.7

Ингибирующую активность веществ в соответствии с изобретением общей формулы (III) по отношению к IRAK4 также измеряли в анализе IRAK4 TR-FRET, описанном выше. В качестве примера упоминаются следующие: промежуточное соединение 4-2 с $IC_{50} = 21.7$ нМ, промежуточное соединение 4-3 с $IC_{50} = 13.0$ нМ и промежуточное соединение 4-4 с $IC_{50} = 6.2$ нМ.

Секреция TNF- α в клетках THP-1

Данный тест подходит для тестирования веществ на их способность ингибировать секрецию TNF- α (фактор некроза опухоли-альфа) в клетках THP-1 (линия клеток острого моноцитарного лейкоза человека). TNF- α представляет собой цитокин, вовлеченный в воспалительные процессы. В данном тесте, секрецию TNF- α запускали путем инкубирования с бактериальным липополисахаридом (LPS).

Клетки THP-1 выдерживали в непрерывной суспензионной клеточной культуре [среда RPMI 1460 с L-глутаматом (Gibco, кат. № 61870-044) дополненная 10% фетальной бычьей сывороткой (FCS) (Invitrogen, кат. № 10082-147), 1% смеси пенициллин/стрептомицин (Gibco BRL, кат. № 15140-114)] причем концентрация клеток не должна превышать 1×10^6 клеток/мл. Анализ проводили в среде для культивирования клеток (среда RPMI 1460 с L-глутаматом, дополненная FCS 10%).

В каждом случае 2-2.5 мкл клеточной суспензии (соответствует 4000 клеткам) на лунку распределяли в 384-луночный планшет для тестирования (Greiner, кат. № 784076), в котором в каждом случае находилось 40-50 нл раствора вещества, растворенного в 100% ДМСО. При этом для каждого вещества использовали 10 различных концентраций в диапазоне от 20 мкМ до 0.073 нМ. Клетки инкубировали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем в каждую лунку распределяли 2-2.5 мкл LPS концентрацией 0.1 мкг/мл (Sigma, Escherichia coli 055:B5, кат. № L5418) растворенного в среде для культивирования клеток (конечная концентрация 0.05 мкг/мл). В качестве нейтрального контроля клетки обрабатывали LPS концентрацией 0.05 мкг/мл и 1% ДМСО и, в качестве ингибитор-контроля, один раз обрабатывали 1% ДМСО.

Планшеты центрифугировали при 80 g в течение 30 с и инкубировали при 37°C, 5% CO₂ и атмосферной влажности 95% в течение 17 ч. Количество TNF- α определяли с использованием набора для детектирования TNF-alpha HTRF Detection Kit (Cisbio, кат. № 62TNFPЕВ/С). Для этой цели в каждом случае, 2 мкл детектирующего раствора, в каждом случае, состоящего из конъюгата анти-TNF- α -XL665 и конъюгата анти-TNF- α -криптит, растворенных в соответствии с инструкциями изготовителя в восстанавливаемом буфере, добавляли для проведения теста HTRF (гомогенная флуоресценция с временным разрешением). После добавления смесь инкубировали либо при комнатной температуре в течение 3 ч, либо при 4°C в течение ночи. Сигналы затем считывали на длинах волн 620/665 нм, с использованием HTRF-поддерживаемого измерительного прибора, такого как BMG PheraStar.

Активность веществ выражали в процентах в виде соотношения между нейтральным контролем и ингибитор-контролем. Значения IC₅₀ вычисляли с использованием 4-параметрической подгонки.

Таблица 2

Значения IC₅₀ иллюстративных соединений в отношении секреции TNF- α в клетках THP-1

Пример	IC ₅₀ [мкМ]
1	1.0
2	15.1
3	0.7
4	5.6
5	5.4
6	0.9
7	16.4
8	1.0
9	6.5
10	1.0
11	0.2
12	0.3
13	0.1
14	0.2
15	0.2
16	0.2
17	0.5
18	0.3
19	0.1
20	0.2
21	1.8

In vitro LPS (липополисахарид)-индуцированное продуцирование цитокинов в PBMC (моноклеарные клетки периферической крови) человека

Исследовали влияние соединений в соответствии с изобретением общей формулы (I) на индуцированное продуцирование цитокинов в PBMC человека. В данном случае продуцирование цитокинов индуцировали с помощью LPS, лиганда TLR4, который приводит к активации IRAK4-опосредованного сигнального пути.

PBMC человека получали из антикоагулированной цельной крови человека. Для этой цели, 15 мл среды фиколл-пак (Biochrom, кат. № L6115) изначально пипетировали в пробирки Leucoser и добавляли 20 мл крови человека. После центрифугирования крови при 800 g в течение 15 мин при комнатной температуре, плазму, включая тромбоциты, удаляли и отбрасывали. PBMC переносили в центрифужные пробирки и доливали PBS (фосфатно-солевой буферный раствор) (Gibco, кат. № 14190). Суспензию клеток центрифугировали при комнатной температуре при 250 g в течение 10 мин и супернатант отбрасывали. PBMC ресуспендировали в полной среде (RPMI 1640, без L-глутамин (PAA, кат. № E15-039), 10% FCS; 50 Ед./мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина (PAA, кат. № P11-010) и 1% L-глутамин (Sigma, кат. № G7513)).

Анализ также проводили в полной среде. PBMC высевали в 96-луночные планшеты при плотности клеток 2.5×10^5 клеток/луночку. Соединения в соответствии с изобретением подвергали серийному разбавлению в постоянном объеме 100% ДМСО и использовали в анализе в 8 различных концентрациях в диапазоне от 10 мкМ до 3 нМ таким образом, что конечная концентрация ДМСО составляла 0.4% ДМСО. Перед фактической стимуляцией клетки предварительно инкубировали с ними в течение 30 мин. Для индуцирования секреции цитокинов, клетки стимулировали 0.1 мкг/мл LPS (Sigma, Escherichia coli 0128:B12, кат. № L2887) в течение 24 ч. Жизнеспособность клеток определяли с использованием CellTiter-Glo люминесцентного анализа (Promega, кат. № G7571 (G755/G756A)) в соответствии с инструкциями изготовителя. Количество секретированного TNF- α в супернатанте культуры клеток определяли с использованием набора Human ProInflammatory 9-Plex Tissue Culture Kit (MSD, кат. № K15007B) в соответствии с инструкциями изготовителя. В качестве примера, иллюстративное соединение 11 и иллюстративное соединение 12 обладают активностью ≤ 1 мкМ.

In vitro TLR-4/TLR-7-индуцированная секреция интерлейкина (IL)-23 дендритных клеток (DC) человека

Исследовали влияние соединений в соответствии с изобретением общей формулы (I) на индуцированное продуцирование провоспалительного цитокина IL-23, который играет существенную роль для генерации клеток TH-17 в DC человека. Установлено, что клетки TH-17 играют решающую роль в патогенезе нарушений, таких как ревматоидный артрит, псориатический артрит, болезнь Бехтерева (анкилозирующий спондилоартрит) или рассеянный склероз (Lubberts, Nat. Rev. Rheumatol., 2015; Marinoni и др., Auto. Immun. Highlights, 2014; Isailovic и др., J. Autoimmun., 2015; Staschke и др., J. Immunol., 2009). Для определения влияния соединений в соответствии с изобретением на продуцирование IL-23, первичные человеческие моноциты (выделенные из PBMC человека с использованием магнитного разделения [Mil-

tenyi Biotech, Monocyte Isolation Kit, кат. № 130-091-153] с помощью добавления факторов роста (рекомбинантный человеческий GM-CSF [PeproTech, кат. № 300-03] и IL-4 [PeproTech, кат. № 200-04]) в полной среде (VLE (сверх-низкий эндотоксин) RPMI 1640 [Biochrom AG, кат. № FG1415], 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS) [Gibco, кат. № 10493-106]; 50 мкМ β-меркаптоэтанол (Gibco, кат. № 31350], 50 Ед./мл пенициллина и стрептомицина [Gibco, кат. № 15140-114]) дифференцировали в культуре в течение 6 дней до DC. После того, как DC собирали, их ресуспендировали в полной среде и высевали при плотности клеток 2×10^5 клеток/лунку в 96-луночном планшете (Costar, кат. № 3599). Соединения в соответствии с изобретением подвергали серийному разведению в постоянном объеме 100% ДМСО и использовали в анализе в 9 различных концентрациях в диапазоне от 10 мкМ до 1 нМ. В данном случае обеспечивали, чтобы присутствующая концентрация ДМСО всегда составляла 0.1% ДМСО для каждой из 9 используемых концентраций. Проводили 30-минутную предварительную инкубацию DC с соединениями в соответствии с изобретением. После этого, стимулировали DC продуцирование IL-23 добавлением 10 нг/мл LPS (Sigma, Escherichia coli серотип 0127:B8, кат. № L3129) (лиганд TLR4) и 2.5 мкг/мл лиганда TLR-7/8 R848 (Invivogen, кат. № tlrl-r848-5), оба активирующие IRAK4-опосредованный сигнальный путь, в инкубаторе (37°C, 95%RH, 5% CO₂) в течение 24 ч. По истечении этого времени инкубации в течение 24 ч, супернатанты собирали и анализировали с использованием коммерчески доступного hIL-23 ELISA (eBiosciences, кат. № 88-7237-88), который проводили в соответствии с инструкциями производителя. Результаты ингибирования IL-23 в DC человека показаны в качестве примера для иллюстративного соединения 12 на фиг. 1.

In vitro TLR-7/8- или TLR-9-индуцированное IFNα продуцирование плазмоцитоподобных дендритных клеток человека (pDC)

С помощью этого теста можно изучить влияние соединений в соответствии с изобретением общей формулы (I) на продуцирование IFNα (интерферон-альфа) в pDC человека, ключевом цитокине в патогенезе системной красной волчанки (Mathian и др., Arthritis Rheum, 2009; Crow M.K., Rheum Dis Clin N Am, 2010). Для этой цели, PBMC человека выделяли из цельной крови, как описано выше, и плазмоцитоподобные DC (pDC) выделяли из них с использованием коммерчески доступного набора для разделения клеток (Miltenyi Biotech, Plasmacytoid Dendritic Cell Isolation Kit II, кат. № 130-097-415). Полученные pDC ресуспендировали в полной среде (RPMI 1640 + глутамакс [Gibco, кат. № 61870-010] дополненной 10% FBS [Gibco, кат. № 10493-106] и 50 Ед. пенициллин/стрептомицин [Gibco, кат. № 15140-114]) и высевали при плотности клеток 5×10^4 клеток/лунку в 96-луночном микротитрационном планшете (Costar, кат. № 3599). Соединения в соответствии с изобретением подвергали серийному разведению в постоянном объеме 100% ДМСО и использовали в анализе при 9 различных концентрациях в диапазоне от 10 мкМ до 1 нМ. Обеспечивали, чтобы присутствующая концентрация ДМСО всегда составляла 0.1% ДМСО для каждой из 9 тестируемых концентраций. Проводили 30-минутную предварительную инкубацию pDC с соединениями в соответствии с изобретением. Стимулировали pDC или с лигандом TLR7/8 (имиквимод, R837, Invivogen, кат. № tlrl-irmq) или с лигандом TLR-9 (CPG-A, ODN2216, Invivogen, кат. № tlrl-2216-1), что приводило к активации IRAK4-опосредованных сигнальных путей. После инкубации в течение 24 ч супернатанты клеточной культуры удаляли и анализировали с использованием коммерчески доступного человеческого IFNα ELISA (IFNalpha Multi-Subtype ELISA Kit, pbl Assay Science, кат. № 41105-1). Результаты ингибирования IFNα в плазмоцитоподобных DC человека показаны в качестве примера для иллюстративного соединения 12 на фиг. 2.

In vivo модель TLR-опосредованного воспаления

Исследовали соединения в соответствии с изобретением общей формулы (I) в отношении их in vivo эффективности в модели in vivo TLR-опосредованного воспаления. Эта механистическая модель в частности показывает потенциальное влияние соединений в соответствии с изобретением на TLR4-опосредованные нарушения, ввиду использования модели LPS-опосредованного воспаления. В данной модели, самки Balb/c мышей (в возрасте приблизительно 8 недель; Charles River Laboratories, Germany) распределяли на группы по 5 животных каждая. Контрольная группа получала несущую среду, в которой было растворено вещество (среда для вещества) а также несущую среду, в которой был растворен LPS. Группы, получавшие вещества, а также положительная контрольная группа получали 0.2 мг LPS/kg массы тела (Sigma, кат. № L4391) (липополисахариды из E. coli 0111:B4) внутривентрально (в/б.). Кроме того, группа положительного контроля получала среду для вещества, описанную выше. Вещество вводили перорально за 16 ч до индукции воспаления путем введения LPS. Для исследования влияния соединений в соответствии с изобретением на воспаление, образцы крови брали у животных через 1.5 часа. Концентрацию определенных цитокинов в плазме определяли с использованием набора Mouse ProInflammatory 7-Plex Tissue Culture Kit (MSD, кат. № K15012B) в соответствии с инструкциями изготовителя. Ингибиторы IRAK4 являются эффективными в TLR-опосредованной модели воспаления. Фиг. 3 показывает количество TNF-α в плазме, которое уменьшается дозозависимым образом с помощью введения иллюстративного соединения 11 в сравнении с LPS-индуцированной концентрацией.

In vivo модель IL-1 β -опосредованного воспаления

Для оценки потенциальной эффективности соединений в соответствии с изобретением общей формулы (I) в IL-1 β -опосредованных нарушениях, IL-1 β вводили в/б самкам Balb/c мышей (в возрасте приблизительно 8 недель, Charles River Laboratories, Germany) и исследовали влияние соединений в соответствии с изобретением на IL-1 β -опосредованную секрецию цитокинов. Каждая группа насчитывала 5 животных. Контрольная группа получала несущие среды, используемые для растворения вещества и IL-1 β . В каждом случае 90 мкг IL-1 β /кг массы тела вводили в/б группам получавшим вещество, и группе положительного контроля (R&D, кат. № 401-ML/CF). Вещество или его несущую среду группе положительного контроля вводили за 6 ч перед введением IL-1 β . Через 2 часа после введения IL-1 β , определяли TNF- α в плазме, выделенной из крови, используя набор Mouse ProInflammatory 7-Plex Tissue Culture Kit (MSD, кат. № K15012B) в соответствии с инструкциями изготовителя. Введение IL-1 β привело к повышению концентрации TNF- α в плазме, которую ингибировали обработкой иллюстративным соединением 11 и 12. Это проиллюстрировано на фиг. 4.

In vivo модель адьювант-индуцированного артрита

Для определения противовоспалительной активности соединений в соответствии с изобретением общей формулы (I), исследовали их *in vivo* эффективность в модели артрита. Для этой цели каждому самцу крыс Льюиса (около 100-125 г, Charles River Laboratories, Germany) вводили 100 мкл полного раствора адьюванта Фрейнда (CFA) (M. tuberculosis H37Ra [Difco Lab, кат. № -231141] растворенного в неполном адьюванте Фрейнда [Difco Lab, кат. № -263910]) в основание хвоста подкожно в день 0. Каждая группа насчитывала n = 8 крыс. В исследование включали как здоровую контрольную группу, так и контрольную группу заболевания. Каждая контрольная группа получала п.о. в качестве лечения только несущую среду тестируемого вещества. Обработку различными дозировками тестируемого вещества проводили превентивным образом, т.е. начиная с 0-го дня, путем перорального введения. В день 0 начальное состояние животных дополнительно определяли с помощью показателей активности заболевания (оценка тяжести артрита на основе системы баллов). В данном тесте, отмечали и суммировали баллы в зависимости от степени воспаления суставов от 0 до 4 при наличии эритемы, включая опухание сустава (0 = нет; 1 = незначительное; 2 = умеренное; 3 = выраженное; 4 = тяжелое) для обеих задних лап. Для определения противовоспалительной эффективности соединений, активность болезни животных оценивали путем подсчета активности болезни начиная с 8-го дня, когда у животных впервые появились признаки артрита, а затем 3 раза в неделю до конца (день 20). Статистический анализ проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и путем сравнения с контрольной группой с помощью множественного сравнительного анализа (тест Даннетта).

Подкожное введение CFA у крыс приводит к острому артриту с выраженным воспалением суставов у крыс. Такой индуцированный артрит ингибировали с помощью лечения иллюстративным соединением 11. Это проиллюстрировано на фиг. 5.

In vivo модель коллагеновое антитело-индуцированного артрита у мышей

Исследовали противовоспалительное влияние соединений в соответствии с изобретением общей формулы (I) в еще одной мышинной модели артрита. Для этой цели, самкам Balb/c мышей (в возрасте приблизительно 9 недель, Charles River Laboratories, Kingston, Canada) в день 0, каждой вводили внутривенно 200 мкл коктейля коллагенового антитела (10 мг/мл; ArthritoMab, MD Bioproducts) в хвостовую вену (за исключением здоровой контрольной группы, включенной в исследование). На 6-й день эти мыши получали каждая дополнительную внутрибрюшинную инъекцию 200 мкл LPS. Каждая группа насчитывала n = 10 мышей. В исследование включали как здоровую контрольную группу, так и контрольную группу заболевания. Каждая контрольная группа получала п.о. в качестве лечения только несущую среду тестируемого вещества. Обработку различными дозировками тестируемого вещества проводили превентивным образом, т.е. начиная с 0-го дня, путем перорального введения. В течение эксперимента, степень заболевания оценивали на основе системы баллов для оценки активности заболевания на всех четырех лапах. В такой системе начисления баллов за здоровую лапу баллы не начисляли, тогда как баллы с 1 [легкого воспаления, например, пальца лапы] до 4 [сильное воспаление, распространяющееся по всей лапе] начисляли в каждом случае за определенную степень воспаления суставов, возникшую от пальцев лап через плюсневый сустав к голеностопному суставу, как описано ниже:

0 = норма;

1 = эритема или слабое опухание, ограниченное предплюсной или голеностопным суставом или пальцами лапы;

2 = эритема или слабое опухание, простирающееся от голеностопного сустава до плюсневой кости (2 сегмента);

3 = эритема и умеренное опухание, простирающееся от голеностопного сустава аж до плюсневых суставов;

4 = эритема и сильное опухание, охватывающее плюсневые суставы, стопы и пальцы лап.

Для этого параметра начальное условие определяли заранее за один день до начала эксперимента (день -1), и этот показатель активности заболевания впоследствии оценивали три раза в неделю, начиная

с 8-го дня. Статистический анализ проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и путем сравнения с контрольной группой с помощью множественного сравнительного анализа (тест Даннетта).

В.в. введение коктейля коллагена антитела, включая последующее в/б. введение LPS у мышей приводит к острому артриту с выраженным воспалением суставов. Такой индуцированный артрит ингибировали с помощью обработки иллюстративным соединением 12. Это проиллюстрировано на фиг. 6.

In vivo NASH мышьяная модель

Для экспериментального индуцирования NASH, 200 мкг стрептозотоцина (STZ; Sigma-Aldrich, USA) каждый вводили подкожно 45 самцам мышей в возрасте 2 дней C57BL/6. Начиная с 4-недельного возраста, животные питались неограниченно в соответствии со специальной диетой с высоким содержанием жиров (HFD; 57 ккал% жира, #HFD32 от CLEA, Japan). В возрасте 6 недель животных распределяли случайным образом на 3 группы (по 15 животных в группе). В течение 4 недель одна из групп не получала никакого лечения, в то время как другие 2 группы ежедневно получали лечение перорально либо с помощью несущей среды, либо с тестируемым веществом. После 4-недельного лечения, всех животных умерщвляли под анестезией, и печень удаляли и фиксировали для гистологического исследования в растворе Боуина (H. Denk, "Fixierung histologischer Präparate" [Fixing of Histological Preparations], в: P. Böck (ред.): "Romeis Mikroskopische Technik" [Romei's Microscopy Techniques], Urban & Schwarzenberg, Munich-Vienna-Baltimore 1989, 17-е издание, стр. 97, ISBN 3-541-11227-1). После этого образцы печени заливали в парафин и получали парафиновые срезы толщиной 5 мкм. Гистологические срезы каждой печени окрашивали а) для определения NAFLD показателя активности (NAS) - с помощью гематоксилин-эозина (НС), и б) для определения фиброза печени - с помощью пикросириуса красного (Waldeck, Germany). Определяли показатель активности NAFLD в срезах гематоксилин-эозина на основе критериев, рекомендованных D.E. Kleiner и др., Hepatology 41 (2005), 1313-1321 (табл. 1). Для гистологической количественной оценки фиброзных областей для каждой секции под 200-кратным увеличением микроскопа делали 5 цифровых фотографий (DFC280; Leica, Germany) и процент фиброза определяли с помощью программного обеспечения ImageJ Software (National Institute of Health, USA).

In vivo db/db мышьяная модель.

Использовали 30 самцов мышей db/db в возрасте 8 недель. Эта модель является общепринятой моделью для ожирения, резистентности к инсулину и диабету типа 2 (Aileen JF King; The use of animal models in diabetes research; British Journal of Pharmacology 166 (2012), 877-894). На протяжении эксперимента животные питались в соответствии со стандартной диетой (RM1(E) 801492, SDS) и неограниченно получали водопроводную воду. Животных распределяли случайным образом на 3 группы (по 10 животных в группе) и лечили перорально тестируемым веществом в течение 6 недель. В течение периода исследования у животных в разные моменты отбирали кровь (до начала лечения, через 3 недели после начала лечения и за 2 дня до окончания лечения) для определения параметров чувствительности к инсулину (например, HbA1c, содержание глюкозы, содержание инсулина). Кроме того, проводили OGTT (тест на толерантность к глюкозе) в качестве параметра для определения чувствительности к инсулину за 1 день до начала лечения и через 2 дня после окончания лечения. Кроме того, рассчитывали индекс HOMA-IR (уровень глюкозы натощак (мЕд/л) × уровень инсулина натощак (ммоль/л)/22.5).

In vivo В-клеточная лимфома-ассоциированная модель ксенотрансплантации

Изучали противоопухолевую активность соединений в соответствии с изобретением общей формулы (I) в мышьяных моделях ксенотрансплантации. Для этой цели, самкам мышей C.B-17 SCID имплантировали подкожно клеточные линии В-клеточной лимфомы человека, например, TMD-8. При среднем размере опухоли 20-30 мм², пероральное монотерапевтическое лечение начинали с соединения в соответствии с изобретением или путем введения соединения в соответствии с изобретением в комбинации со стандартной терапией, причем каждое лекарственное вещество вводили перорально. При этом животных заранее выбирали случайным образом. Лечение заканчивали, как только необработанная контрольная группа имела большие опухоли. Размер опухоли и массу тела определяли три раза в неделю. Снижение массы тела является мерой токсичности, связанной с лечением (> 10% = критическая, остановка в лечении до выздоровления, > 20% = токсичность, прекращение). Площадь опухоли определяли электронным штангенциркулем [длина (мм) × ширина (м)]. В конце исследования также определяли массу опухоли. Противоопухолевая эффективность определяется отношением массы опухоли, подвергавшейся лечению, по сравнению с контролем (Т/С) [масса опухоли группы, получавшей лечение в день x / масса опухоли контрольной группы в день x] или отношением площади опухоли, подвергавшейся лечению vs. контроля [площадь опухоли группы, получавшей лечение в день x / площадь опухоли контрольной группы в день x]. Соединение, имеющее Т/С более 0.5 определяли как активное (эффективное). Статистический анализ выполняли с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и путем сравнения с контрольной группой с помощью сравнительного анализа "пары к паре" (тест Даннетта).

Фиг. 1: ингибирование IL-23 в генерируемых моноцитами DC человека для иллюстративного соединения 12. Данные показаны как средние значения со стандартными отклонениями.

Фиг. 2: ингибирование INF-α в (А) имиквимоме (R837)- или (В) CpG-A-стимулированных плазмо-

цитоидных DC человека для иллюстративного соединения 12. Данные показаны как средние значения со стандартными отклонениями.

Фиг. 3: лечение LPS-индуцированного воспаления с помощью иллюстративного соединения 11 приводит к уменьшению количества секретируемого TNF- α . Данные показаны как средние значения со стандартными отклонениями.

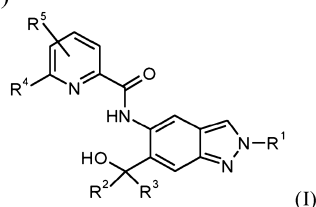
Фиг. 4: лечение IL-1 β -индуцированного воспаления с помощью иллюстративных соединений 11 (слева) и 12 (справа) приводит к дозозависимому уменьшению в количестве секретируемого TNF- α . Данные показаны как средние значения со стандартными отклонениями.

Фиг. 5: противовоспалительное действие иллюстративного соединения 11 на животной модели ревматоидного артрита (адъювант-индуцированная крысиная модель). Значительное и дозозависимое ингибирование ревматического воспаления суставов, измеренное на основании показателя активности заболевания. Данные соответствуют средним значениям + стандартные отклонения. Однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с последующим многократным сравнительным анализом с контрольной группой CFA с помощью теста Даннета; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$.

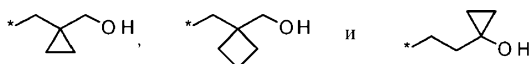
Фиг. 6: противовоспалительное действие иллюстративного соединения 12 на животной модели ревматоидного артрита (коллагеновое антитело-индуцированная мышьяная модель). Значительное и дозозависимое ингибирование ревматического воспаления суставов, измеренное на основании показателя активности заболевания. Данные соответствуют средним значениям + стандартные отклонения. Статистические значения между контролем коллагеновым антителом (АК) и группами, получавшими лечение рассчитывали с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с последующим множественным сравнительным анализом (тест Даннета) (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединения общей формулы (I)



в которой R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил, где C₁-C₆-алкильная группа является незамещенной или моно- или полизамещенной одинаково или по-разному галогеном, гидроксилом, незамещенным или моно- или полигалогензамещенным C₃-C₆-циклоалкилом или группой R⁷SO₂, R⁷SO или R⁸O, или группу, выбранную из:



где * означает место присоединения группы к остальной части молекулы;

R² и R³ всегда имеют одинаковое значение и оба представляют собой либо водород, либо C₁-C₆-алкил;

R⁴ представляет собой галоген, незамещенный или однократно или многократно, одинаково или по-разному замещенный C₁-C₆-алкил, где заместители выбраны из галогена и гидроксила;

R⁵ представляет собой водород, галоген или незамещенный или моно- или полигалогензамещенный C₁-C₆-алкил;

R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил, где C₁-C₆-алкильная группа является незамещенной или моно- или полизамещенной одинаково или по-разному галогеном, гидроксилом или C₃-C₆-циклоалкилом, или

R⁷ представляет собой C₃-C₆-циклоалкил;

R⁸ представляет собой C₁-C₆-алкил, где C₁-C₆-алкильная группа является незамещенной или моно- или полизамещенной одинаково или по-разному галогеном;

и их диастереомеры, энантиомеры, соли, сольваты или сольваты солей.

2. Соединения по п.1, где

R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил, где C₁-C₆-алкильная группа является незамещенной или моно- или полизамещенной одинаково или по-разному фтором, гидроксилом или группой R⁷SO₂, R⁷SO или R⁸O;

R² и R³ всегда имеют одинаковое значение и оба представляют собой либо водород, либо C₁-C₃-алкил;

R⁴ представляет собой галоген или C₁-C₃-алкил, где C₁-C₃-алкильная группа является незамещенной или моно- или полизамещенной одинаково или по-разному галогеном или гидроксилом;

R⁵ представляет собой водород, фтор, хлор или C₁-C₃-алкил;

R⁷ представляет собой C₁-C₄-алкил, где C₁-C₄-алкильная группа является незамещенной или моно- или полизамещенной гидроксилом или циклопропилем или замещена тремя атомами фтора;

R⁸ представляет собой незамещенную C₁-C₄-алкильную группу или трифторзамещенную C₁-C₄-алкильную группу.

3. Соединения по п.1 или 2, где R⁴ представляет собой дифторметил, трифторметил или метил.

4. Соединения по пп.1, 2 или 3, где R⁵ представляет собой водород или фтор.

5. Соединения по пп.1-3 или 4, где R² и R³, оба, представляют собой либо водород, либо метил.

6. Соединения по п.2, где

R¹ представляет собой C₂-C₆-алкил, где C₂-C₆-алкильная группа является незамещенной, или C₂-C₆-алкильная группа является моно-, ди- или трифторзамещенной, или C₂-C₆-алкильная группа является монозамещенной гидроксилем, R⁷SO₂ или R⁸O, или

R¹ представляет собой оксетанилзамещенную C₁-C₃-алкильную группу;

R² и R³ всегда имеют одинаковое значение и оба представляют собой либо водород, либо метил;

R⁴ представляет собой незамещенную или моно- или полигалогензамещенную C₁-C₃-алкильную группу или C₁-C₃-алкильную группу, замещенную одной гидроксильной группой, или C₁-C₃-алкильную группу, замещенную одной гидроксильной группой и тремя атомами фтора;

R⁵ представляет собой водород, фтор или C₁-C₃-алкил;

R⁷ представляет собой C₁-C₃-алкил;

R⁸ представляет собой C₁-C₄-алкил, где C₁-C₄-алкильная группа является незамещенной или моно-, ди- или трифторзамещенной.

7. Соединения по п.6, где

R¹ представляет собой

C₂-C₅-алкильную группу, замещенную гидроксилем, или C₁-C₃-алкокси, или трифторметокси, или 2,2,2-трифторэтокси, или трифторметилом, или

метил-SO₂-замещенную C₂-C₄-алкильную группу, или

оксетан-3-ил-замещенную C₁-C₂-алкильную группу;

R² и R³ всегда имеют одинаковое значение и оба представляют собой либо водород, либо метил;

R⁴ представляет собой метил, этил, трифтор-C₁-C₃-алкил, дифтор-C₁-C₃-алкил, гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксипропан-2-ил и 2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил;

R⁵ представляет собой водород, фтор или метил.

8. Соединения по п.7, где

R¹ представляет собой 4,4,4-трифторбутил, 3-гидрокси-3-метилбутил, 3-гидроксибутил, 3-метоксипропил, 3-гидроксипропил, 3-гидрокси-2-метилпропил, 3-гидрокси-2,2-диметилпропил, 3-трифторметоксипропил, 2-метоксиэтил, 2-гидроксиэтил, 2-(метилсульфонил)этил или 3-(метилсульфонил)пропил;

R² и R³, оба, представляют собой метил или водород;

R⁴ представляет собой дифторметил, трифторметил или метил;

R⁵ представляет собой водород или фтор.

9. Соединения по п.8, где

R¹ представляет собой 3-гидрокси-3-метилбутил, 3-гидроксибутил, 3-гидрокси-2-метилпропил, 3-гидрокси-2,2-диметилпропил, 3-(метилсульфонил)пропил или 2-(метилсульфонил)этил;

R² и R³, оба, представляют собой метил;

R⁴ представляет собой дифторметил или трифторметил;

R⁵ представляет собой водород.

10. Соединения по п.8, где

R¹ представляет собой 3-гидрокси-3-метилбутил, 3-гидроксибутил, 3-гидрокси-2-метилпропил, 3-гидрокси-2,2-диметилпропил, 3-(метилсульфонил)пропил или 2-(метилсульфонил)этил;

R² и R³, оба, представляют собой метил;

R⁴ представляет собой метил;

R⁵ представляет собой фтор, где R⁵ находится в орто-положении к R⁴.

11. Соединения по пп.1-10, выбранные из следующих соединений:

1) N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-(2-метоксиэтил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид;

2) N-[6-(гидроксиметил)-2-(2-метоксиэтил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид;

3) N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-(3-метоксипропил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид;

4) N-[6-(гидроксиметил)-2-(3-метоксипропил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид;

5) N-[2-(2-гидроксиэтил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид;

6) N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-(3-гидроксипропил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид;

7) N-[2-(2-гидроксиэтил)-6-(гидроксиметил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-

карбоксамид;

8) N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-(оксетан-3-илметил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид;

9) N-[6-(гидроксиметил)-2-(оксетан-3-илметил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид;

10) N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[3-(метилсульфонил)пропил]-2Н-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид;

11) N-[2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид;

12) N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2Н-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид;

13) 6-(дифторметил)-N-[2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид;

14) 6-(дифторметил)-N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2Н-индазол-5-ил}пиридин-2-карбоксамид;

15) 6-(дифторметил)-N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-(3-гидроксипропил)-2Н-индазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид;

16) N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-(4,4,4-трифторбутил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид;

17) N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[3-(трифторметокси)пропил]-2Н-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид;

18) N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[3-(2,2,2-трифторэтокси)пропил]-2Н-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид;

19) 5-фтор-N-[2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамид;

20) N-[2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-метилпиридин-2-карбоксамид;

21) 6-(2-гидроксипропан-2-ил)-N-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-(4,4,4-трифторбутил)-2Н-индазол-5-ил]пиридин-2-карбоксамид;

22) N-{2-[2-(1-гидроксициклопропил)этил]-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид.

12. Соединение, которое представляет собой N-[2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид.

13. Соединение, которое представляет собой N-{6-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-[2-(метилсульфонил)этил]-2Н-индазол-5-ил}-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид.

14. Применение соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-13 для лечения и/или профилактики IRAK4-связанных заболеваний.

15. Применение соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-13 для лечения и/или профилактики неопластических нарушений, дерматологических нарушений, гинекологических нарушений, сердечно-сосудистых нарушений, легочных нарушений, офтальмологических нарушений, неврологических нарушений, нарушений обмена веществ, печеночных нарушений, воспалительных нарушений, аутоиммунных нарушений и боли.

16. Применение соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-13 для лечения и/или профилактики лимфомы, дегенерации желтого пятна, псориаза, красной волчанки, рассеянного склероза, ХОЗЛ, подагры, НАСГ, фиброза печени, резистентности к инсулину, метаболического синдрома, спондилоартрита и ревматоидного артрита, эндометриоза и связанной с эндометриозом боли и других эндометриоз-ассоциированных симптомов, таких как дисменорея, диспареуния, дизурия и дисхезия.

17. Применение соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-13 для лечения и/или профилактики боли, включая острую, хроническую, воспалительную и невропатическую боль, предпочтительно гипералгезии, аллодинии, боли при артритах (таких как остеоартрит, ревматоидный артрит и спондилоартрит), предменструальной боли, эндометриоз-ассоциированной боли, послеоперационной боли, боли при интерстициальном цистите, CRPS (комплексный региональный болевой синдром), невралгии тройничного нерва, боли при простатите, боли, вызванной повреждениями спинного мозга, боли, вызванной воспалением, боли в пояснице, боли при раке, боли, связанной с химиотерапией, индуцированной лечением ВИЧ невропатии, боли, вызванной ожогом, и хронической боли.

18. Применение соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-13, где соединение действует в качестве ингибитора ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 киназы-4 (IRAK4), для изготовления лекарственного средства.

19. Применение по п.18, где лекарственное средство используют для лечения и/или профилактики неопластических нарушений, дерматологических нарушений, гинекологических нарушений, сердечно-сосудистых нарушений, легочных нарушений, офтальмологических нарушений, неврологических нарушений, нарушений обмена веществ, нарушений печени, воспалительных нарушений, аутоиммунных на-

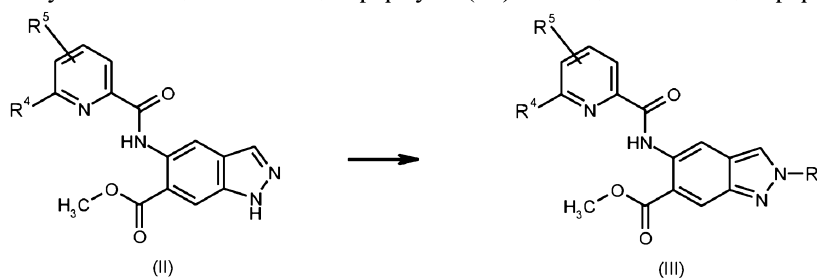
рушений и боли.

20. Применение по пп.18 и 19 для лечения и/или профилактики лимфомы, дегенерации желтого пятна, псориаза, красной волчанки, рассеянного склероза, ХОЗЛ, подагры, НАСГ, фиброза печени, резистентности к инсулину, метаболического синдрома, спондилоартрита и ревматоидного артрита, эндометриоза и связанной с эндометриозом боли и других эндометриоз-ассоциированных симптомов, таких как дисменорея, диспареуния, дизурия и дисхезия.

21. Применение по пп.18 и 19 для лечения и/или профилактики боли, включая острую, хроническую, воспалительную и невропатическую боль, предпочтительно при гипералгезии, аллодинии, боли при артритах (таких как остеоартрит, ревматоидный артрит и спондилоартрит), предменструальной боли, эндометриоз-ассоциированной боли, послеоперационной боли, боли при интерстициальном цистите, CRPS (комплексный региональный болевой синдром), невралгии тройничного нерва, боли при простатите, боли, вызванной повреждениями спинного мозга, боли, вызванной воспалением, боли в пояснице, боли при раке, боли, связанной с химиотерапией, индуцированной лечением ВИЧ невропатии, боли, вызванной ожогом, и хронической боли.

22. Лекарственное средство, содержащее соединение формулы (I) по любому из пп.1-13, где соединение действует в качестве ингибитора ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 киназы-4 (IRAK4), в комбинации с инертным, нетоксичным фармацевтически приемлемым эксципиентом.

23. Способ получения соединений общей формулы (III) из соединений общей формулы (II)



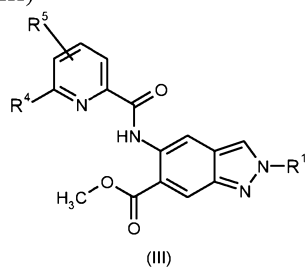
где R¹ представляет собой 4,4,4-трифторбутил, 3-гидрокси-3-метилбутил, 3-метоксипропил, 3-гидроксипропил, 3-гидрокси-2-метилпропил, 3-гидрокси-2,2-диметилпропил, 3-трифторметоксипропил, 2-метоксиэтил, 2-гидроксиэтил, 2-(метилсульфонил)этил или 3-(метилсульфонил)пропил;

R⁴ представляет собой дифторметил, трифторметил или метил;

R⁵ представляет собой водород или фтор;

путем взаимодействия соединения формулы (II) с соответствующим образом замещенными алкилгалогенидами или алкил 4-метилбензолсульфонатами в присутствии карбоната калия.

24. Соединения общей формулы (III)



в которой R¹ представляет собой 4,4,4-трифторбутил, 3-гидрокси-3-метилбутил, 3-метоксипропил, 3-гидроксипропил, 3-гидроксибутил, 3-гидрокси-2-метилпропил, 3-гидрокси-2,2-диметилпропил, 3-трифторметоксипропил, 2-метоксиэтил, 2-гидроксиэтил, 2-(метилсульфонил)этил, 3-(метилсульфонил)пропил или 2-(1-гидроксициклопропил)этил;

R⁴ представляет собой дифторметил, трифторметил или метил и

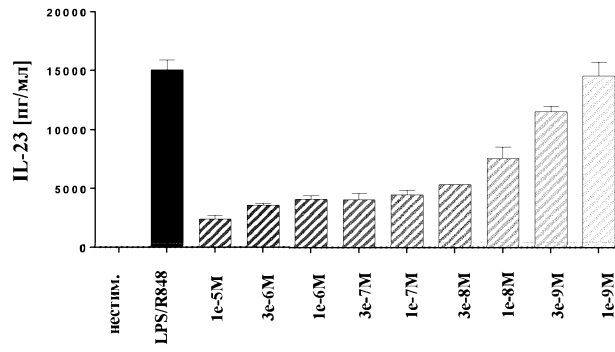
R⁵ представляет собой водород или фтор;

и их диастереомеры, энантиомеры, соли, сольваты или сольваты солей.

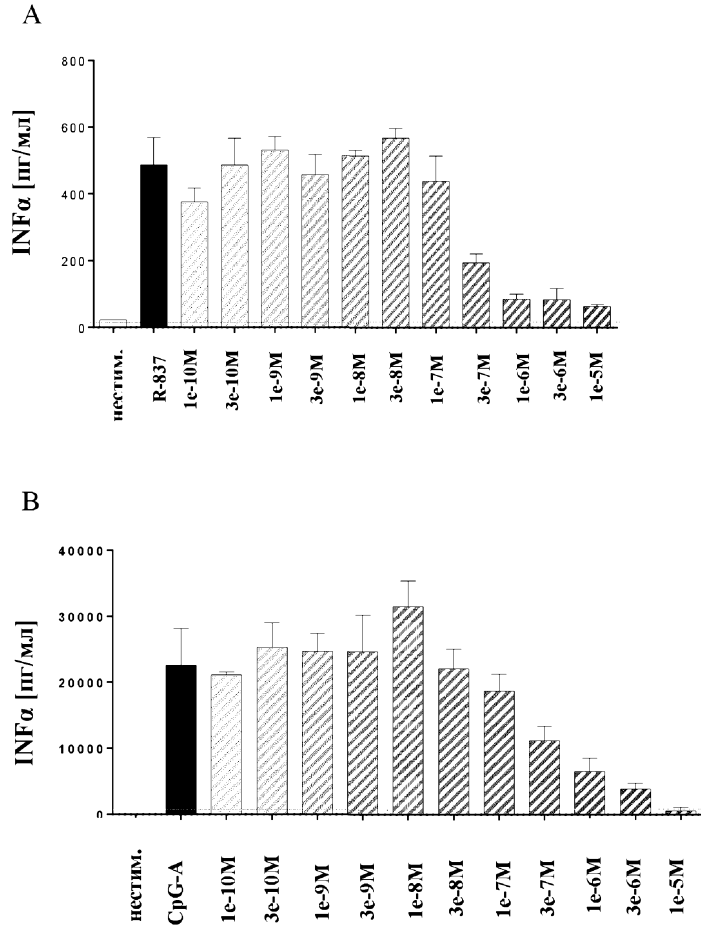
25. Соединения общей формулы (III), выбранные из

метил 5-{{(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)карбонил}амино}-2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2Н-индазол-6-карбоксилата и

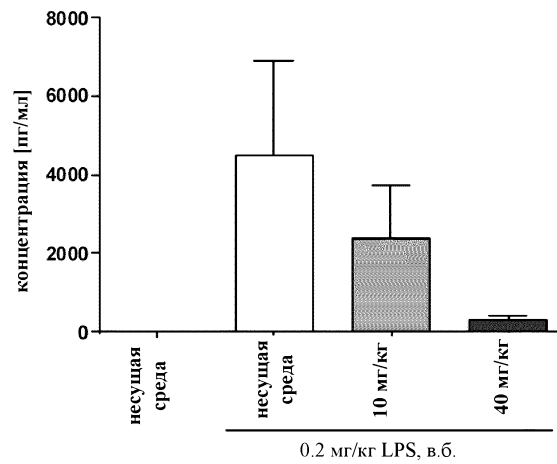
метил 2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-5-({[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}амино)-2Н-индазол-6-карбоксилата.



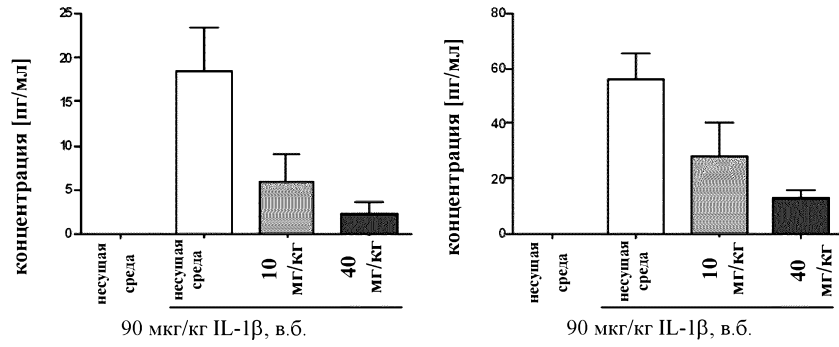
Фиг. 1



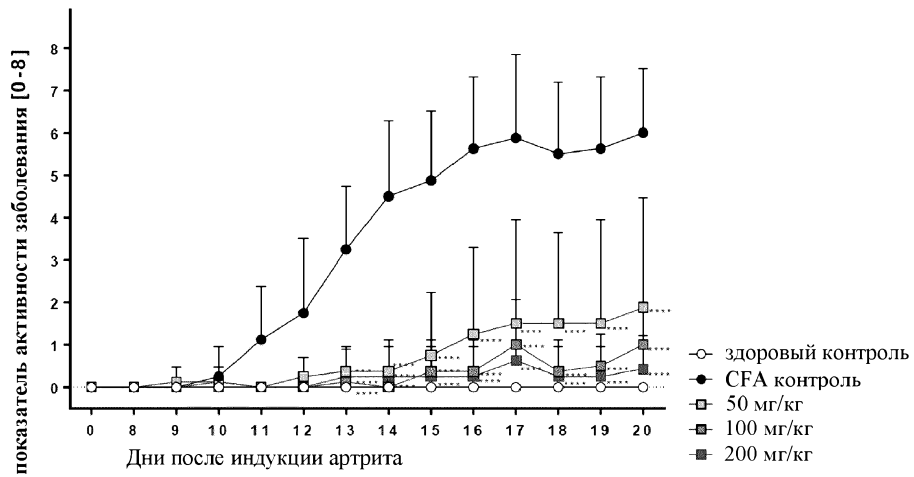
Фиг. 2



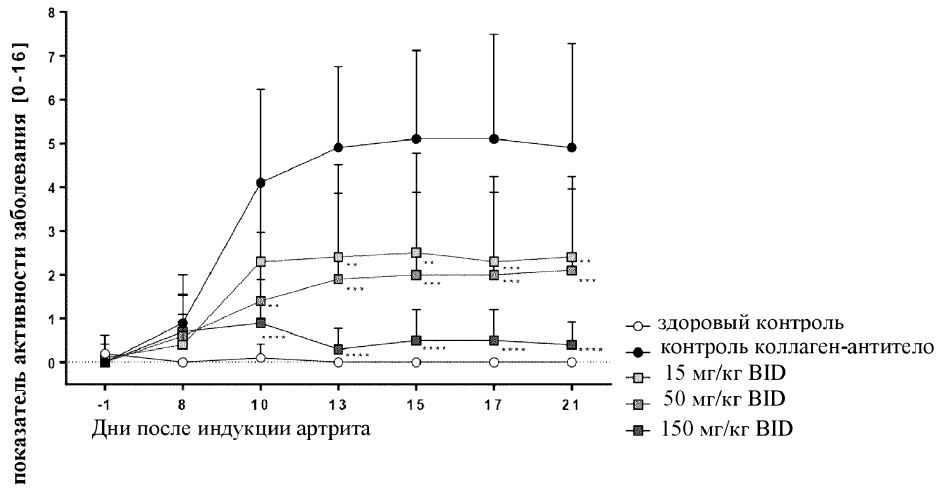
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

