

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **032314**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.05.31

(21) Номер заявки
201792025

(22) Дата подачи заявки
2016.03.17

(51) Int. Cl. *C07D 487/06* (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИМЕНИМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TNF

(31) 62/134,779

(32) 2015.03.18

(33) US

(43) 2018.01.31

(86) PCT/US2016/022738

(87) WO 2016/149437 2016.09.22

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

(56) WO-A1-2014009295

VIKAS CHAUDHARY, SARITA DAS,
ANMADA NAYAK, SANKAR K. GUCHHAIT,
CHANAKYA N. KUNDU: "Scaffold-hopping and
hybridization based design and building block
strategic synthesis of pyridineannulated purines:
discovery of novel apoptotic anticancer agents", RSC
ADVANCES, vol. 5, 4 March 2015 (2015-03-04),
pages 26051-26060, XP002757555, DOI: 10.1039/
c5ra00052a, page 26053, scheme 2, compound V

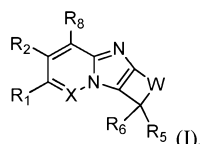
(72) Изобретатель:

**Вроблески Стивен Т., Браун Грегори
Д., Линь Шуцунь, Дуань Цзиньву, Лу
Чжуньхуэй, Дхар Т.Г. Мурали, Сяо
Хай-Юнь, Теббен Эндрю Дж. (US)**

(74) Представитель:

Угрюмов В.М. (RU)

(57) Раскрывается соединение формулы (I)



или его соль. Также раскрывается применение соединения для лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания, применение соединения в изготовлении лекарственного средства для лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания, а также фармацевтическая композиция, содержащая соединение.

032314 B1

032314 B1

Ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с заявкой на выдачу патента США с серийным № 62/134779, поданной 18 марта 2015 г., которая включена в настоящий документ во всей своей полноте.

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение, в целом, относится к трициклическим гетероциклическим соединениям, применимым в качестве модуляторов сигнализации $\text{TNF}\alpha$. В настоящем документе представлены трициклические гетероциклические соединения, композиции, содержащие такие соединения, и способы их применения. Изобретение, кроме того, относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение в соответствии с настоящим изобретением, которое применимо для лечения состояний, связанных с активностью $\text{TNF}\alpha$, в том числе воспалительных и аутоиммунных нарушений.

$\text{TNF}\alpha$ является первым и архетипичным представителем надсемейства TNF (TNFSF) лигандов. Лиганды TNFSF вовлекаются в регуляцию некоторых ключевых биологических процессов, в том числе в дифференцировку клеток, выживаемость клеток, клеточную смерть и воспаление. Лиганды надсемейства TNF играют основную роль в регуляции иммунных и воспалительных ответов и управлении ими на многих уровнях. Общим структурным признаком лигандов TNFSF является образование трехмерных комплексов, которые могут связываться со специфическими рецепторами TNFSF и активировать их. Подобно некоторым другим представителям семейства $\text{TNF}\alpha$ представляет собой трансмембранный белок II типа, который может быть секретирован в растворимой форме после протеолитического расщепления металлопротеазой. Как трансмембранная, так и растворимая формы $\text{TNF}\alpha$ образуют биологически активные трехмерные комплексы, которые передают сигнал через рецепторы TNF 1 и 2. $\text{TNF}\alpha$ может действовать на несколько типов клеток (Т-клетки, моноциты, эндотелиальные клетки) через TNFR с индукцией активации иммунной системы, продуцирования воспалительных цитокинов, остеокластогенеза и клеточной смерти.

Из-за их физиологических и патофизиологических функций лиганды TNF и TNFSF вовлекаются в патогенез ряда воспалительных и аутоиммунных нарушений (см., например, Keystone E.C. et al., J. Rheumatol., 37:27-39 (2010); и Sedger L.M. et al., Cytokine Growth Factor Rev., 25(4):453-472 (2014)). На сегодняшний день был разработан и имеется на рынке ряд модулирующих $\text{TNF}\alpha$ средств. Механизм действия клинически подтвержденных терапевтических средств на основе белка, направленных против $\text{TNF}\alpha$, заключается в действии в качестве конкурентных антагонистов с ингибированием связывания $\text{TNF}\alpha$ с TNFR1 и TNFR2. Эти средства включают в себя антитела, специфические по отношению к $\text{TNF}\alpha$, в том числе адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пего и инфликсимаб. Другим одобренным средством для лечения опосредованных $\text{TNF}\alpha$ нарушений является этанерцепт, химера молекулы иммуноглобулина и эктодомена TNFR2, который также предотвращает связывание $\text{TNF}\alpha$ с клеточными рецепторами.

Будучи модуляторами активности человеческого $\text{TNF}\alpha$, гетероциклические соединения полезны в лечении и/или предупреждении ряда болезней человека. Они включают в себя воспалительные и аутоиммунные нарушения, неврологические и нейродегенеративные нарушения, боль и ноцицептивные нарушения, сердечно-сосудистые нарушения, метаболические нарушения, глазные нарушения и онкологические нарушения.

В WO 2013/186229, WO 2014/009295 и WO 2014/009296 раскрываются соединения, применимые в качестве модуляторов $\text{TNF}\alpha$.

С учетом многочисленных состояний, при которых, как предполагается, принесет пользу лечение, предусматривающее модуляцию TNF, сразу становится очевидным, что новые соединения, способные модулировать сигнализацию $\text{TNF}\alpha$, и способы применения этих соединений должны обеспечивать значительные терапевтические преимущества для широкого круга больных.

Изобретение относится к новому классу трициклических гетероциклических соединений, которые, как выяснили, являются эффективными ингибиторами активности $\text{TNF}\alpha$. Эти соединения представлены для применения в качестве фармацевтических средств с желаемыми значениями стабильности, биодоступности, терапевтического индекса и токсичности, которые важны для их лекарственной способности.

Краткое раскрытие изобретения

Изобретение относится к соединениям формулы (I), которые применимы в качестве ингибиторов $\text{TNF}\alpha$, а также применимы для лечения воспалительных и аутоиммунных нарушений, неврологических и нейродегенеративных нарушений, сердечно-сосудистых нарушений, метаболических нарушений, глазных нарушений и онкологических нарушений, или к их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений формулы (I) или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Настоящее изобретение также относится к способу модуляции $\text{TNF}\alpha$, предусматривающему введение реципиенту при необходимости такого лечения терапевтически эффективного количества по мень-

шей мере одного из соединений формулы (I) или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения пролиферативных, метаболических, аллергических, аутоиммунных и воспалительных заболеваний, предусматривающему введение реципиенту при необходимости такого лечения терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений формулы (I) или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Один вариант осуществления относится к способу лечения воспалительных и аутоиммунных заболеваний. В частности, воспалительные и аутоиммунные заболевания включают в себя без ограничения системную красную волчанку, псориаз, болезнь Крона, язвенный колит, астму, болезнь "трансплантат против хозяина", отторжение аллотрансплантата, хроническое обструктивное заболевание легких, болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, волчаночный нефрит, кожную красную волчанку, анкилозирующий спондилит, ассоциированные с криопирином периодические синдромы (CAPS), ассоциированные с рецептором TNF периодические синдромы (TRAPS), гранулематоз Вегенера, саркоидоз, семейную средиземноморскую лихорадку (FMF), развившуюся у взрослых болезнь Стилла, ювенильный идиопатический артрит с системным началом, псориазический артрит, множественный склероз, невропатическую боль, подагру и подагрический артрит.

Настоящее изобретение также относится к соединениям в соответствии с настоящим изобретением или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам для применения в терапии.

Изобретение также относится к применению соединений в соответствии с настоящим изобретением или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств для изготовления лекарственного средства для лечения воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I) или к фармацевтической композиции в наборе с инструкциями по применению соединения или композиции.

Настоящее изобретение также относится к процессам и промежуточным соединениям для изготовления соединений в соответствии с настоящим изобретением или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Эти и другие признаки настоящего изобретения будут излагаться в подробной форме по мере продолжения раскрытия.

Краткое описание графических материалов

Изобретение иллюстрируется со ссылкой на сопровождающие графические материалы, описываемые ниже.

На фиг. 1 показаны структуры соединений формулы (I), формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h), формулы (I-i), формулы (I-j) и формулы (I-k);

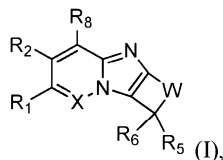
на фиг. 2 - структуры соединений формулы (II-a), формулы (II-b) и формулы (II-c), а также соединений формулы (III-a), формулы (III-b), формулы (III-c) и формулы (III-d);

на фиг. 3 - структуры соединений формулы (IV-a), формулы (IV-b), формулы (IV-c), формулы (IV-d), формулы (IV-e) и формулы (IV-f);

на фиг. 4 - структуры соединений формулы (V-a), формулы (V-b), формулы (V-c), формулы (V-d), формулы (V-e), формулы (V-f), формулы (V-g), формулы (V-h) и формулы (V-i).

Подробное раскрытие изобретения

Первый аспект изобретения относится по меньшей мере к одному соединению формулы (I)



или его соли, в которых

X представляет собой N;

W представляет собой:

(i) $-(CR_3R_3)_{2-5}-$;

(ii) $-(CR_3R_3)_x-Y-(CR_3R_3)_y-$ или

(iii) $-Y-(CR_3R_3)_{2-3}-Y-$, $-CR_3R_3-Y-(CR_3R_3)_2-Y-$ или $-Y-(CR_3R_3)_2-Y-CR_3R_3-$;

каждый Y независимо представляет собой O, NR_4 или $S(O)_p$;

X равняется нулю, 1, 2, 3 или 4;

y равняется нулю, 1, 2, 3 или 4, при условии, что (x+y) равняется 1, 2, 3 или 4;

R_1 представляет собой H, R_{1a} , C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, замещенный от 0 до 6 R_{1a} , C_{2-6} алкинил, замещенный от нуля до 4 R_{1a} , $-(CR_gR_g)_r(3-14\text{-членный карбоцикл, замещенный от 0 до 3 } R_{1a})$, $-(CR_gR_g)_r(\text{арил, замещенный от 0 до 3 } R_{1a})$, $-(CR_gR_g)_r(5-7\text{-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 3 } R_{1a})$;

R_{1a}) или $-(CR_gR_g)_r$ (моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R_{1a});

R_2 представляет собой H, галоген, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, C_{1-6} алкил, замещенный от 0 до 6 R_{1a} , $-(CR_gR_g)_rOR_c$, $-(CR_gR_g)_rNR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b$, $-(CR_gR_g)_r(3-14$ -членный карбоцикл, замещенный от 0 до 3 R_{1a}), $-(CR_gR_g)_r$ (арил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}), $-(CR_gR_g)_r(5-7$ -членный гетероцикл, замещенный от 0 до 3 $R_{1a})$ или $-(CR_gR_g)_r$ (моноциклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R_{1a});

каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OCF_3$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, $-(CR_gR_g)_rC(O)R_b$, $-(CR_gR_g)_rC(O)OR_b$, $-(CR_gR_g)_rC(O)NR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rOR_c$, $-(CR_gR_g)_rOC(O)R_b$, $-(CR_gR_g)_rOC(O)NR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rOC(O)OR_d$, $-(CR_gR_g)_rNR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)R_d$, $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)OR_d$, $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)NR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rNR_bS(O)_pR_d$, $-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b$, $-(CR_gR_g)_rS(O)_pNR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_r(3-14$ -членный карбоцикл, замещенный от 0 до 3 R_{1a}), $-(CR_gR_g)_r$ (арил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}), $-(CR_gR_g)_r(5-7$ -членный гетероцикл, замещенный от 0 до 3 $R_{1a})$ или $-(CR_gR_g)_r$ (моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}); или два R_3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, образуют $C=O$, $C=NOR_b$, спирокарбоциклическую группу или спирогетероциклическую группу;

каждый R_4 независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, замещенный от 0 до 6 R_{1a} , C_{3-7} циклоалкил, замещенный от 0 до 6 R_{1a} , $-C(O)R_b$, $-C(O)NR_cR_c$, $-C(O)OR_b$, $-S(O)_2R_b$, $-S(O)_2NR_cR_c$, $-S(O)_2OR_b$, $-(CR_gR_g)_r(3-14$ -членный карбоцикл, замещенный от 0 до 3 $R_{1a})$, $-(CR_gR_g)_r$ (арил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}), $-(CR_gR_g)_r(5-7$ -членный гетероцикл, замещенный от 0 до 3 $R_{1a})$ или $-(CR_gR_g)_r$ (моноциклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R_{1a});

R_5 представляет собой $-(CR_gR_g)_r(3-14$ -членный карбоцикл, замещенный от 0 до 3 $R_{1a})$, $-(CR_gR_g)_r$ (арил, замещенный от 0 до 3 $R_{1a})$, $-(CR_gR_g)_r(5-10$ -членный гетероцикл, замещенный от 0 до 3 $R_{1a})$ или $-(CR_gR_g)_r$ (моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R_{1a});

R_6 представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

R_6 представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

или R_5 и R_6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, образуют 5-6-членное спирокарбоциклическое кольцо или спирогетероциклическое кольцо, при этом каждое замещено от 0 до 6 R_{5a} ;

каждый R_{5a} независимо выбран из H, галогена, $-CN$, $-OH$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} фторалкила и C_{1-3} алкокси; или два R_{5a} , присоединенные к соседним атомам углерода спирокарбоциклического или спирогетероциклического кольца, образуют бензое кольцо вместе с атомами углерода, к которым они присоединяются, при этом указанный бензо замещен от нуля до 4 R_6 ; или два R_{5a} , присоединенные к одному и тому же атому углерода спирокарбоциклического кольца или спирогетероциклического кольца, образуют $=O$;

R_8 представляет собой H, галоген, $-CN$, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-3} алкокси;

каждый R_{1a} независимо представляет собой F, Cl, $-CN$, C_{1-6} алкил, замещенный от 0 до 6 R_a , C_{3-6} циклоалкил, замещенный от 0 до 6 R_a , C_{1-6} алкокси, замещенный от 0 до 6 R_a , C_{1-3} галогеналкокси, гетероциклоалкил, замещенный от 0 до 6 R_a , арил, замещенный от 0 до 6 R_a , моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 6 R_a , $-OCH_2$ (арил, замещенный от 0 до 6 R_a), $-C(O)R_b$, $-C(O)OR_b$, $-C(O)NR_cR_c$, $-OC(O)R_b$, $-OC(O)NR_cR_c$, $-OC(O)OR_d$, $-NR_cR_c$, $-NR_bC(O)R_d$, $-NR_bC(O)OR_d$, $-NR_bS(O)_pR_d$, $-NR_bC(O)NR_cR_c$, $-NR_bS(O)_pNR_cR_c$, $-S(O)_pR_b$, $-S(O)_pNR_cR_c$ или $-C(O)NR_b(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$;

каждый R_a независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, $-NH_2$, C_{1-3} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} фторалкокси, $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)(C_{1-3}алкил)$, $-C(O)O(C_{1-4}алкил)$, $-OC(O)(C_{1-3}алкил)$, $-NH(C_{1-3}алкил)$, $-N(C_{1-3}алкил)_2$, $-C(O)NH(C_{1-3}алкил)$, $-OC(O)NH(C_{1-3}алкил)$, $-NHC(O)NH(C_{1-3}алкил)$, $-C(=NH)(NH_2)$, C_{3-7} карбоцикл, арил, 5-7-членный гетероцикл, моно- или бициклический гетероарил, $-O$ (арил), $-O$ (бензил), $-O$ (гетероцикл), $-S(C_{1-3}алкил)$, $-S$ (арил), $-S$ (гетероцикл), $-S(O)$ (арил), $-S(O)$ (гетероцикл), $S(O)_2$ (арил), $-S(O)_2$ (гетероцикл), $-NHS(O)_2$ (арил), $-NHS(O)_2$ (гетероцикл), $-NHS(O)_2NH$ (арил), $-NHS(O)_2NH$ (гетероцикл), $-NH$ (арил), $-NH$ (гетероцикл), $-NHC(O)$ (арил), $-NHC(O)(C_{1-3}алкил)$, $-NHC(O)$ (гетероцикл), $-OC(O)$ (арил), $-OC(O)$ (гетероцикл), $-NHC(O)NH$ (арил), $-NHC(O)NH$ (гетероцикл), $-OC(O)O(C_{1-3}алкил)$, $-OC(O)O$ (арил), $-OC(O)O$ (гетероцикл), $-OC(O)NH$ (арил), $-OC(O)NH$ (гетероцикл), $-NHC(O)O$ (арил), $-NHC(O)O$ (гетероцикл), $-NHC(O)O(C_{1-3}алкил)$, $-C(O)NH$ (арил), $-C(O)NH$ (гетероцикл), $-C(O)O$ (арил), $-C(O)O$ (гетероцикл), $-N(C_{1-3}алкил)S(O)_2$ (арил), $-N(C_{1-3}алкил)S(O)_2$ (гетероцикл), $-N(C_{1-3}алкил)S(O)_2NH$ (арил), $-N(C_{1-3}алкил)S(O)_2NH$ (гетероцикл), $-N(C_{1-3}алкил)$ (арил), $-N(C_{1-3}алкил)$ (гетероцикл), $-N(C_{1-3}алкил)C(O)$ (арил), $-N(C_{1-3}алкил)C(O)$ (гетероцикл), $-N(C_{1-3}алкил)C(O)NH$ (арил), $-(CH_2)_{0-3}C(O)NH$ (гетероцикл), $-OC(O)N(C_{1-3}алкил)$ (арил), $-OC(O)N(C_{1-3}алкил)$ (гетероцикл), $-N(C_{1-3}алкил)C(O)O$ (арил), $-N(C_{1-3}алкил)C(O)O$ (гетероцикл), $-C(O)N(C_{1-3}алкил)$ (арил), $-C(O)N(C_{1-3}алкил)$ (гетероцикл), $-NHS(O)_2N(C_{1-3}алкил)$ (арил), $-NHS(O)_2N(C_{1-3}алкил)$ (гетероцикл), $-NHP(O)_2N(C_{1-3}алкил)$ (арил), $-NHC(O)N(C_{1-3}алкил)$ (арил), $-NHC(O)N(C_{1-3}алкил)$ (гетероцикл), $-N(C_{1-3}алкил)S(O)_2N(C_{1-3}алкил)$ (арил), $-N(C_{1-3}алкил)S(O)_2N(C_{1-3}алкил)$ (гетероцикл), $-N(C_{1-3}алкил)-C(O)N(C_{1-3}алкил)$ (арил), $-N(C_{1-3}алкил)C(O)N(C_{1-3}алкил)$ (гетероцикл) или $-Si(C_{1-3}алкил)_3$;

каждый R_b независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, замещенный от 0 до 6 R_f , C_{3-7} циклоалкил, замещенный от 0 до 6 R_f , гетероциклоалкил, замещенный от 0 до 6 R_f , арил, замещенный от 0 до 3 R_f , или моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R_f ;

каждый R_c независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, замещенный от 0 до 6 R_f , C_{3-7} циклоалкил,

от 0 до 3 R_{1a}), -CH₂(5-7-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 3 R_{1a}) или -CH₂(моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R₁ представляет собой 3-14-членный карбоцикл, замещенный от 0 до 3 R_{1a}, арил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}, 5-7-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 3 R_{1a}, или моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}; а X, W, R_{1a}, R₂, R₃, R₅, R₆ и R₈ определяются в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R₁ представляет собой -(CR_gR_g)_r(арил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}) или -(CR_gR_g)_r(моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}); а X, W, R_{1a}, R₂, R₃, R₅, R₈, R_g и r определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых r равняется 1. Также данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R₁ представляет собой -CH₂(арил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}) или -CH₂(моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R₁ представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил, при этом каждый замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из Cl, -CH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₂CH₃)₂OH, -C(CH₃)(CH₂CH₃)OH, -CH(CH₃)OCH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂C(CH₃)₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂(метоксифенила), -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(CH₃), -C(O)NH₂, -C(O)(морфолинила), -C(O)(метоксиазетидинила), -C(O)NH(циклопропила), гидроксциклопропила, морфолинила и карбоксиметилпиперазинила; а X, W, R₂, R₃, R₅, R₆ и R₈ определяются в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R₁ представляет собой фенил, замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из Cl, -CH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₂CH₃)₂OH, -C(CH₃)(CH₂CH₃)OH, -CH(CH₃)OCH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂C(CH₃)₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂(метоксифенила), -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(CH₃), -C(O)NH₂, -C(O)(морфолинила), -C(O)(метоксиазетидинила), -C(O)NH(циклопропила), гидроксциклопропила, морфолинила и карбоксиметилпиперазинила; а X, W, R₂, R₃, R₅, R₆ и R₈ определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R₁ представляет собой фенил, замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из Cl, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₂CH₃)₂OH, -C(CH₃)(CH₂CH₃)OH, -CH(CH₃)OCH₂CH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂C(CH₃)₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂(метоксифенила), -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(CH₃), -C(O)NH₂, -C(O)(морфолинила), -C(O)(метоксиазетидинила), -C(O)NH(циклопропила), гидроксциклопропила и морфолинила.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R₁ представляет собой пиридинил или пиримидинил, при этом каждый замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из Cl, -CH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₂CH₃)₂OH, -C(CH₃)(CH₂CH₃)OH, -CH(CH₃)OCH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂C(CH₃)₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂(метоксифенила), -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(CH₃), -C(O)NH₂, -C(O)(морфолинила), -C(O)(метоксиазетидинила), -C(O)NH(циклопропила), гидроксциклопропила, морфолинила и карбоксиметилпиперазинила; а X, W, R₂, R₃, R₅, R₆ и R₈ определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R₁ представляет собой пиридинил или пиримидинил, при этом каждый замещен заместителем, выбранным из -CH₃, -OCH₃, -C(O)NH(циклопропила) и карбоксиметилпиперазинила.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R₂ представляет собой H, галоген, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCF₃, -NO₂ или C₁₋₆алкил, замещенный от 0 до 6 R_{1a}; а X, W, R_{1a}, R₁, R₃, R₅, R₆ и R₈ определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R₂ представляет собой H, галоген, -CN, -CH₃, -CF₃ или -OCF₃. Также данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R₂ представляет собой H или F.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R₂ представляет собой -(CR_gR_g)OR_e, -(CR_gR_g)NR_cR_c, -(CR_gR_g)S(O)_pR_b, -(CR_gR_g)_r(3-14-членный карбоцикл, замещенный от 0 до 3 R_{1a}), -(CR_gR_g)_r(арил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}), -(CR_gR_g)_r(5-7-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 3 R_{1a}) или -(CR_gR_g)_r(моноциклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}); а X, W, R₁, R₃, R₅, R₆, R₈, R_{1a}, R_b, R_c, R_e, R_g, p и r определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых r равняется 1. Также данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R₁ представляет собой -CH₂(3-14-членный карбоцикл, замещенный от 0 до 3 R_{1a}), -CH₂(арил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}), -CH₂(5-7-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 3 R_{1a}) или -CH₂(моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых каждый R₃ независимо представляет собой H, галоген, -CN, -OH, -OCF₃, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₂₋₆алкинил, -(CR_gR_g)C(O)R_b, -(CR_gR_g)C(O)OR_b, -(CR_gR_g)C(O)NR_cR_c, -(CR_gR_g)OR_e, -(CR_gR_g)OC(O)R_b, -(CR_gR_g)OC(O)NR_cR_c, -(CR_gR_g)OC(O)OR_d, -(CR_gR_g)NR_cR_c, -(CR_gR_g)NR_bC(O)R_d, -(CR_gR_g)NR_bC(O)OR_d, -(CR_gR_g)NR_bC(O)NR_cR_c, -(CR_gR_g)NR_bS(O)_pR_d, -(CR_gR_g)S(O)_pR_b, -(CR_gR_g)S(O)_pNR_cR_c, -(CR_gR_g)_r(3-14-

членный карбоцикл, замещенный от 0 до 3 R_{1a}), $-(CR_gR_g)_r$ (арил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}), $-(CR_gR_g)_r$ (5-7-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 3 R_{1a}) или $-(CR_gR_g)_r$ (моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}); а X, W, R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_8 , R_{1a} , R_b , R_c , R_d , R_e , R_g , p и g определяются в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, -CN, -OH, -OCF₃, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил; а X, W, R_1 , R_2 , R_5 , R_6 и R_8 определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R_3 представляет собой H, -OH, -CN, -OCF₃, C_{1-3} алкил или C_{1-3} фторалкил. Также данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R_3 представляет собой H, -OH, -CN, -OCF₃, -CH₃ и -CF₃.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых каждый R_3 независимо представляет собой H, $-(CR_gR_g)_rC(O)R_b$, $-(CR_gR_g)_rC(O)OR_b$, $-(CR_gR_g)_rC(O)NR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rOR_e$, $-(CR_gR_g)_rOC(O)R_b$, $-(CR_gR_g)_rOC(O)NR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rOC(O)OR_d$, $-(CR_gR_g)_rNR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)R_d$, $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)OR_d$, $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)NR_cR_c$, $-(CR_gR_g)_rNR_bS(O)_pR_d$, $-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b$ или $-(CR_gR_g)_rS(O)_pNR_cR_c$; а X, W, R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_8 , R_b , R_c , R_d , R_e , R_g , p и g определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых каждый R_g представляет собой H или -CH₃.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых каждый R_3 независимо представляет собой H, $-(CR_gR_g)_r$ (3-14-членный карбоцикл, замещенный от 0 до 3 R_{1a}), $-(CR_gR_g)_r$ (арил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}), $-(CR_gR_g)_r$ (5-7-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 3 R_{1a}) или $-(CR_gR_g)_r$ (моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}); а X, W, R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_8 , R_{1a} , R_g и g определяются в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых каждый R_3 независимо представляет собой H, галоген, -CN, -OH, -OCF₃, -CH₃, -CF₃ или $-(CR_gR_g)_r$ (моноциклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}); а X, W, R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_8 , R_{1a} , R_g и g определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых каждый R_3 независимо представляет собой H, F, -OH, -CH₃ или пиридинил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых два R_3 вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, образуют C = O, C = NOR_b, спирокарбоциклическую группу или спирогетероциклическую группу; остальные R_3 представляют собой H, -OH или -CH₃; а X, W, R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_8 и R_b определяются в первом аспекте.

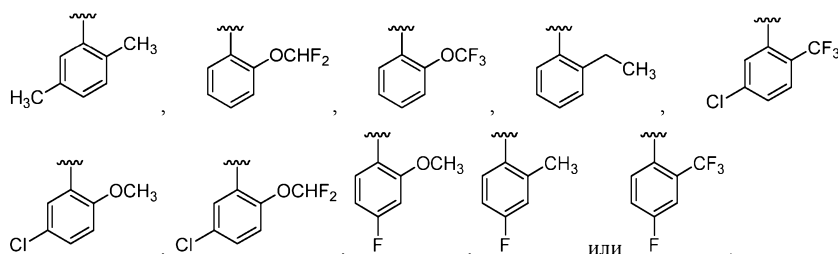
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых каждый R_3 независимо представляет собой H, -OH или -CH₃; а X, W, R_1 , R_2 , R_5 , R_6 и R_8 определяются в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R_5 представляет собой $-(CR_gR_g)_r$ (3-14-членный карбоцикл, замещенный от 0 до 3 R_{1a}) или $-(CR_gR_g)_r$ (арил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}); а X, W, R_1 , R_{1a} , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_8 , R_g и g определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R_5 представляет собой $-(CR_gR_g)_r$ (арил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}). Также данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых каждый R_g представляет собой H или -OH.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R_6 представляет собой $-(CR_gR_g)_r$ (фенил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}); а X, W, R_1 , R_{1a} , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_8 , R_g и g определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R_5 представляет собой $-(CH_2)_r$ (фенил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}). Также данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R_5 представляет собой фенил, замещенный от 0 до 3 R_{1a} .

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R_5 представляет собой фенил, замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-2} фторалкила, C_{1-2} алкокси и C_{1-2} фторалкокси; а X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 и R_8 определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R_5 представляет собой фенил, замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃, -OCHF₂ и -OCF₃.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R_5 представляет собой диметилфенил, дифторметоксифенил, трифторметоксифенил, этилфенил, хлор, трифторфенил, хлор, метоксифенил, хлор, диформетилфенил, фтор, метоксифенил, фтор, метилфенил или фтор, трифторметилфенил; а W, X, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_8 определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R_5 представляет собой



Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R_5 представляет собой $-(CR_gR_g)_r$ (5-10-членный гетероцикл, замещенный от 0 до 3 R_{1a}) или $-(CR_gR_g)_r$ (моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}); а X , W , R_1 , R_{1a} , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_8 , R_g и r определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R_5 представляет собой $-(CR_gR_g)_r$ (моно- или бициклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}). Также данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых каждый R_g представляет собой H .

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R_6 представляет собой H или C_{1-6} -алкил; а X , W , R_1 , R_2 , R_3 , R_5 и R_8 определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R_6 представляет собой H или C_{1-3} -алкил. Также данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R_6 представляет собой H или $-CH_3$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R_6 представляет собой H или C_{1-6} -галогеналкил; а X , W , R_1 , R_2 , R_3 , R_5 и R_8 определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R_6 представляет собой H или C_{1-3} -фторалкил. Также данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R_6 представляет собой H или $-CF_3$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R_6 представляет собой H или $-CH_3$; а X , W , R_1 , R_2 , R_3 , R_5 и R_8 определяются в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R_6 представляет собой H ; а X , W , R_1 , R_2 , R_3 , R_5 и R_8 определяются в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R_6 представляет собой $-CH_3$; а X , W , R_1 , R_2 , R_3 , R_5 и R_8 определяются в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R_5 и R_6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, образуют 5-6-членное спирокарбоциклическое кольцо или спирогетероциклическое кольцо, при этом каждое замещено от 0 до 6 R_{5a} ; а X , W , Y , R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} и R_6 определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения со структурой формулы (I-a), формулы (I-b) и формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f), формулы (I-g), формулы (I-h), формулы (I-i), формулы (I-j) и формулы (I-k).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R_5 и R_6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, образуют 5-6-членное спирокарбоциклическое кольцо, замещенное от 0 до 6 R_{5a} ; а X , W , R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} и R_8 определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения со структурой формулы (I-a), формулы (I-b), формулы (I-d), формулы (I-f) и формулы (I-i).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R_5 и R_6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, образуют 5-6-членное спирокарбоциклическое кольцо, замещенное от 0 до 6 R_{5a} , в котором два R_{5a} присоединены к соседним атомам углерода спирокарбоциклического кольца, образуя бензочетку вместе с атомами углерода, к которым они присоединяются, и указанный бензо замещен от нуля до 4 R_f ; а X , W , R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} , R_8 и R_f определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения со структурой формулы (I-d) и формулы (I-i).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R_5 и R_6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, образуют 5-6-членное спирогетероциклическое кольцо, замещенное от 0 до 6 R_{5a} ; а X , W , Y , R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} и R_6 определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых спирогетероциклическое кольцо включает в себя гетероатом, выбранный из кислорода или азота. Также данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых спирогетероциклическое кольцо включает в себя кислородный гетероатом. Данный вариант осуществления предусматривает соединения со структурой формулы (I-c), формулы (I-e), формулы (I-g), формулы (I-h), формулы (I-j) и формулы (I-k).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R_5 и R_6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, образуют 5-6-членное спирогетероциклическое кольцо, замещенное от 0 до 6 R_{5a} , в котором два R_{5a} присоединены к соседним атомам углерода спирогетероциклического кольца, образуя бензочетку вместе с атомами углерода, к которым они при-

соединяются, и указанный бензо замещен от нуля до 4 R_f ; а X, W, Y, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} , R_8 и R_f определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых спирогетероциклическое кольцо включает в себя гетероатом, выбранный из кислорода или азота. Также данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых спирогетероциклическое кольцо включает в себя кислородный гетероатом. Данный вариант осуществления предусматривает соединения со структурой формулы (I-e), формулы (I-j) и формулы (I-k).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R_8 представляет собой H, галоген или -CN; а X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 и R_6 определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R_8 представляет собой H, F, Cl или -CN. Также данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R_8 представляет собой H, F или -CN.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R_8 представляет собой H, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-3} алкокси; а X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 и R_6 определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R_8 представляет собой H, C_{1-3} галогеналкил или C_{1-3} алкокси. Также данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R_8 представляет собой C_{1-6} галогеналкил или C_{1-3} алкокси.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R_8 представляет собой H, C_{1-6} фторалкил или C_{1-3} алкокси; а X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 и R_6 определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R_8 представляет собой H, C_{1-3} фторалкил или C_{1-3} алкокси. Также данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R_8 представляет собой C_{1-6} фторалкил или C_{1-3} алкокси.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R_8 представляет собой H, F, Cl, -CN, C_{1-2} фторалкил или C_{1-3} алкокси; а X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 и R_6 определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R_8 представляет собой H, F, -CN, -CF₃ или -OCH₃. Также данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R_6 представляет собой H, F или -CF₃.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I-a) или его соли, в которых X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} и R_8 определяются в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I-b) или его соли, в которых X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} и R_8 определяются в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I-c) или его соли, в которых X, W, Y, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} и R_8 определяются в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I-d) или его соли, в которых X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} , R_8 и R_f определяются в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I-e) или его соли, в которых X, W, Y, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} , R_8 и R_f определяются в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I-f) или его соли, в которых X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} и R_8 определяются в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I-g) или его соли, в которых X, W, Y, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} и R_8 определяются в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I-h) или его соли, в которых X, W, Y, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} и R_8 определяются в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I-i) или его соли, в которых X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} , R_8 и R_f определяются в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I-j) или его соли, в которых X, W, Y, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} , R_8 и R_f определяются в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I-k) или его соли, в которых X, W, Y, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} , R_8 и R_f определяются в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых R_5 и R_6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, образуют 5-6-членное спирокарбоциклическое кольцо, замещенное от 0 до 6 R_{5a} , в котором два R_{5a} , присоединенные к одному и тому же атому углерода спирокарбоциклического кольца или спирогетероциклического кольца, образуют = O; а X, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_{5a} и R_8 определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения формулы (I-b), формулы (I-c), формулы (I-d), формулы (I-e), формулы (I-f) и формулы (I-g).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых W представляет собой $-(CR_3R_3)_2-$; R_1 представляет собой $-(CR_gR_g)_1$ (моноциклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}); а X, R_{1a} , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_8 , R_g и g определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R_1 представляет собой пирозолил, имидазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил или пиазинил, при этом каждый замещен от 0 до 3 R_{1a}). Также данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых W представляет собой $-CH_2CH_2-$; R_1 представляет собой метоксипиридинил; R_2 представляет собой H; каждый R_3 представляет собой H; и R_5 представляет собой диметилфенил, диформетоксифенил или триформетоксифенил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых W представляет собой $-(CR_3R_3)_2-Y-$; Y представляет собой NR_4 ; R_1 представляет собой $-(CR_gR_g)_1$ (моноциклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}); а X, R_{1a} , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_8 , R_g и г определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R_1 представляет собой пиразолил, имидазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил, каждый, замещенный от 0 до 3 R_{1a}). Также данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых W представляет собой $-CH_2CH_2NH-$; R_1 представляет собой метоксипиридинил или гидроксипропилпиримидинил; R_2 представляет собой H; R_3 представляет собой H; R_4 представляет собой H; R_5 представляет собой диформетоксифенил или трифторметоксифенил; и R_6 представляет собой H или $-CH_3$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых W представляет собой $-(CR_3R_3)_2-Y-$; Y представляет собой O; R_1 представляет собой $-(CR_gR_g)_1$ (моноциклический гетероарил, замещенный от 0 до 3 R_{1a}); а X, R_{1a} , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_8 , R_g и г определяются в первом аспекте. Данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых R_1 представляет собой пиразолил, имидазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил, при этом каждый замещен от 0 до 3 R_{1a}). Также данный вариант осуществления предусматривает соединения, в которых W представляет собой $-CH_2CH_2O-$; R_1 представляет собой пиридинил или пиримидинил, при этом каждый замещен $-CH_3$, $-OCH_3$ или $-C(CH_3)_2OH$; R_2 представляет собой H; R_3 представляет собой H; и R_5 представляет собой диметилфенил или диформетоксифенил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, в которых W представляет собой $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH(OH)CH_2O-$, $-C(CH_3)(OH)CH_2O-$, $-C(OH)(\text{пиридинил})CH_2O-$, $-CH_2CH_2NH-$, $-CHFCH_2NH-$ или $-CH(OH)CH_2NH-$; X представляет собой N; R_1 представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил, при этом каждый замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из Cl, $-CH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_2CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)(CH_2CH_3)OH$, $-CH(CH_3)OCH_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2C(CH_3)_3$, $-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2(\text{метоксифенил})$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NH(CH_3)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)(\text{морфолинила})$, $-C(O)(\text{метоксиазетидинила})$, $-C(O)NH(\text{циклопропила})$, гидроксциклопропила, морфолинила и карбоксиметилпиперазина; R_2 представляет собой H; R_5 представляет собой фенил, замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$ и $-OCF_3$; R_6 представляет собой H или $-CH_3$; и R_8 представляет собой H.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, при этом указанное соединение представляет собой (+/-)-9-(2-(диформетокси)фенил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин (1); (+/-)-2-(4-(9-(2-(диформетокси)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)фенил)пропан-2-ол (2); (+/-)-2-(5-(9-(2-(диформетокси)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (3); (+/-)-цис- и транс-9-(2-(диформетокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол (4 и 5); цис-(6R,9R)-9-(2-(диформетокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол (6); цис-(6S,9S)-9-(2-(диформетокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол (7); (+/-)-цис-2-(4-((6S,9S)-9-(2-(диформетокси)фенил)-6-фтор-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)фенил)пропан-2-ол (8); (+/-)-транс-2-(4-(9-(2-(диформетокси)фенил)-6-фтор-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)фенил)пропан-2-ол (9); (+/-)-цис-2-(5-(9-(2-(диформетокси)фенил)-6-фтор-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (10); (+/-)-цис-9-(2-(диформетокси)фенил)-6-фтор-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин (11); цис-(1S,4S)-2-(4-(9-(2-(диформетокси)фенил)-6-фтор-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)фенил)пропан-2-ол (12); цис-(1R,4R)-2-(4-(9-(2-(диформетокси)фенил)-6-фтор-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)фенил)пропан-2-ол (13); транс-(6R,9S)-9-(2-(диформетокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол (14); транс-(6S,9R)-9-(2-(диформетокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол (15); цис-(6R,9S)-9-(2-(диформетокси)фенил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол (16); 9-(2-(диформетокси)фенил)-2-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол (17); (4-(9-(2-(диформетокси)фенил)-6-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)фенил(3-метоксиазетидин-1-ил)метанон (18); (4-(9-(2-(диформетокси)фенил)-6-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)фенил(морфолино)метанон (19); N-циклопропил-4-(9-(2-(диформетокси)фенил)-6-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)бензамид (20); N-циклопропил-5-(9-(2-(диформетокси)фенил)-6-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)пиколинамид (21); 2-(4-(5-(9-(2-(диформетокси)фенил)-6-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)пиперазин-1-ил)уксусную

[illegible]

Определения

Признаки и преимущества изобретения станут более понятны специалистам в данной области после прочтения подробного описания. Следует принимать во внимание, что некоторые признаки настоящего изобретения, которые по соображениям ясности, описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть объединены с образованием одного варианта осуществления. И наоборот, разные признаки настоящего изобретения, которые по причинам краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть объединены с образованием их подкомбинации. Варианты осуществления, указанные в настоящем документе как типичные или предпочтительные, предназначены для иллюстрации, а не для ограничения.

Если в настоящем документе не указано иное, ссылки на форму единственного числа также могут предусматривать множественное число. Например, единственное число может относиться либо к одному объекту, либо к одному или нескольким.

Используемая в настоящем документе фраза "соединения" относится по меньшей мере к одному соединению. Например, соединение формулы (I) включает в себя соединение формулы (I) и два или более соединения формулы (I).

Если не указано иное, любой гетероатом с ненасыщенными валентностями, как предполагается, имеет атомы водорода, достаточные, чтобы удовлетворять валентностям.

Определения, изложенные в настоящем документе, имеют приоритет над определениями, изложенными в каких-либо патенте, заявке на выдачу патента и/или публикации заявки на выдачу патента, включенных в настоящий документ посредством ссылки.

Ниже изложены определения различных терминов, используемых для описания настоящего изобретения. Эти определения применяются к терминам, поскольку они используются во всем описании (если только они не ограничены в отдельных случаях) либо индивидуально, либо как часть большей группы.

Группы и их заместители согласно настоящему описанию могут быть выбраны специалистом в данной области для обеспечения стабильных фрагментов и соединений.

В соответствии с правилами, используемыми в уровне техники, ξ — используют в структурных формулах в настоящем документе для изображения связи, которая представляет собой точку присоединения фрагмента или заместителя к ядру или к каркасной структуре.

Используемые в настоящем документе термины "галоген" и "галогенный" относятся к F, Cl, Br и I.

Термин "циано" относится к группе -CN.

Термин "амино" относится к группе -NH₂.

Термин "оксо" относится к группе =O.

Используемый в настоящем документе термин "алкил" относится как к разветвленным, так и к прямоцепочечным насыщенным алифатическим углеводородным группам, содержащим, например, от 1 до 12 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают в себя без ограничения метил (Me), этил (Et), пропил (например, n-пропил и изопропил), бутил (например, n-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил) и пентил (например, n-пентил, изопентил, неопентил), n-гексил, 2-метилпентил, 2-этилбутил, 3-метилпентил и 4-метилпентил. Если цифры представлены в индексе после символа "C", то индекс с большей специфичностью определяет количество атомов углерода, которые может содержать конкретная группа. Например, "C₁₋₆алкил" означает прямые и с разветвленной цепью алкильные группы с одним-шестью атомами углерода.

Используемый в настоящем документе термин "галогеналкил" предусматривает как разветвленные, так и прямоцепочечные насыщенные алифатические углеводородные группы, замещенные одним или несколькими атомами галогена. Например, "C₁₋₄галогеналкил" предусматривает C₁, C₂, C₃ и C₄ алкильные группы, замещенные одним или несколькими атомами галогена. Типичные примеры галогеналкильных групп включают в себя без ограничения -CF₃, -CCl₃, -CFCl₂ и -CH₂CF₃.

Используемый в настоящем документе термин "фторалкил" предусматривает как разветвленные, так и прямоцепочечные насыщенные алифатические углеводородные группы, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Например, "C₁₋₄фторалкил" предусматривает C₁, C₂, C₃ и C₄ алкильные группы, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Типичные примеры фторалкильных групп включают в себя без ограничения -CF₃ и -CH₂CF₃.

Термин "цианоалкил" включает в себя как разветвленные, так и прямоцепочечные насыщенные алкильные группы, замещенные одним или несколькими цианогруппами. Например, "цианоалкил" включает в себя -CH₂CN, -CH₂CH₂CN и C₁₋₄цианоалкил.

Термин "гидроксиалкил" включает в себя как разветвленные, так и прямоцепочечные насыщенные алкильные группы, замещенные одним или несколькими гидроксильными группами. Например, "гидроксиалкил" включает в себя -CH₂OH, -CH₂CH₂OH и C₁₋₄гидроксиалкил.

Термин "алкенил" относится к прямому или с разветвленной цепью углеводородному радикалу, содержащему от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. Примеры таких групп включают в себя этенил или аллил. Например, "C₂₋₆алкенил" означает прямые и с разветвленной цепью алкенильные группы с двумя-шестью атомами углерода.

Термин "алкинил" относится к прямому или с разветвленной цепью углеводородному радикалу, содержащему от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углерод тройную связь. Примеры таких групп включают в себя этинил. Например, "C₂₋₆алкинил" означает прямые и с разветвленной цепью алкинильные группы с двумя-шестью атомами углерода.

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкил" относится к группе, полученной из неароматической моноциклической или полициклической углеводородной молекулы путем удаления одного атома водорода от насыщенного кольцевого атома углерода. Типичные примеры циклоалкильных групп включают в себя без ограничения циклопропил, циклопентил и циклогексил. Если цифры представлены в индексе после символа "C", то индекс с большей специфичностью определяет количество атомов углерода, которое может содержать конкретная циклоалкильная группа. Например, "C₃₋₆циклоалкил" означает циклоалкильные группы с тремя-шестью атомами углерода.

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкенил" относится к неароматическому циклическому углеводородному кольцу с одной двойной связью. Например, C₅₋₆циклоалкенил означает циклопентенил и циклогексенил.

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкинил" относится к неароматическому циклическому углеводородному кольцу с одной тройной связью. Например, C₅₋₆циклоалкинил означает циклопентинил и циклогексинил.

Используемый в настоящем документе термин "алкокси" относится к алкильной группе, присоединенной к родительскому молекулярному фрагменту через атом кислорода, например метоксигруппе (-OCH₃). Например, "C₁₋₃алкокси" означает алкоксигруппу с одним-тремя атомами углерода.

Термины "галогеналкокси" и "-О(галогеналкил)" представляют галогеналкильную группу, определяемую выше, присоединенную через кислородную связь (-O-). Например, "C₁₋₄галогеналкокси" предусматривает C₁, C₂, C₃ и C₄ галогеналкоксигруппы.

Термины "фторалкокси" и "-О(фторалкил)" представляют фторалкильную группу, определяемую выше, присоединенную через кислородную связь (-O-). Например, "C₁₋₄фторалкокси" предусматривает C₁, C₂, C₃ и C₄ фторалкоксигруппы.

Термин "карбоцикло" или "карбоциклил" могут быть использованы взаимозаменяемо и относятся к циклическим группам по меньшей мере с одним насыщенным или частично насыщенным неароматическим кольцом, в котором все атомы кольца представляют собой углерод. Карбоциклильное кольцо может быть незамещенным или может содержать один или несколько заместителей, как позволяет валентность. Таким образом, термин включает в себя неароматические кольца, такие как, например, циклоалкильные, циклоалкенильные и циклоалкинильные кольца. Типичные бициклические карбоциклильные группы включают в себя инданил, инденил, дигидронафталенил, тетрагидронафтенил, гексагидронафталенил, октагидронафталенил, декагидронафталенил, бициклогептанил, бициклооктанил и бициклононанил.

Используемый в настоящем документе термин "арил" относится к группе атомов, полученной из молекулы, содержащей ароматическое кольцо(а) путем удаления одного водорода, который соединяется с ароматическим кольцом(ами). Гетероарильные группы, которые имеют два или более колец, должны включать в себя только ароматические кольца. Типичные примеры арильных групп включают в себя без ограничения фенил и нафтил. Арильное кольцо может быть незамещенным или может содержать один или несколько заместителей, как позволяет валентность.

Используемый в настоящем документе термин "бензил" относится к метильной группе, в которой один из атомов водорода замещается фенильной группой. Фенильное кольцо может быть незамещенным или может содержать один или несколько заместителей, как позволяет валентность.

Термин "гетероатом" относится к кислороду (O), сере (S) и азоту (N).

Термины "гетероцикло" или "гетероциклил" могут быть использованы взаимозаменяемо и относятся к циклическим группам, имеющим, по меньшей мере, насыщенное или частично насыщенное неароматическое кольцо, и в которых одно или несколько колец имеют по меньшей мере один гетероатом (O, S или N), при этом указанное содержащее гетероатом кольцо предпочтительно имеет 1-3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и/или N. Кольцо такой группы, содержащее гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота, при условии, что суммарное число гетероатомов в каждом кольце равняется четырем или меньше, и, кроме того, при условии, что кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. Атомы азота и серы необязательно могут быть окислены, а атомы азота необязательно могут быть кватернизованы. Гетероциклогруппа может быть присоединена по любому доступному атому азота или углерода. Гетероциклическое кольцо может быть незамещенным или может содержать один или несколько заместителей, как позволяет валентность.

Типичные моноциклические гетероциклильные группы включают в себя пирролидинил, имидазолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролодинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 4-пиперидонил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфон, 1,3-диоксолан, тетрагидро-1,1-диоксотииенил, дигидроизоиндолил и тетрагидрохинолинил.

Термин "гетероарил" относится к замещенным и незамещенным ароматическим 5- или 6-членным

моноциклическим группам и 9- или 10-членным бициклическим группам, которые имеют по меньшей мере один гетероатом (O, S или N) по меньшей мере в одном из колец, при этом указанное содержащее гетероатом кольцо предпочтительно имеет 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из O, S и/или N. Каждое кольцо гетероарильной группы, содержащее гетероатом, может содержать один или два атома кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота, при условии, что суммарное число гетероатомов в каждом кольце равняется четырем или меньше, и каждое кольцо имеет по меньшей мере один атом углерода. Слитые кольца, формирующие бициклическую группу, являются ароматическими и могут содержать только атомы углерода. Атомы азота и серы необязательно могут быть окислены, а атомы азота необязательно могут быть кватернизованы. Бициклические гетероарильные группы должны включать в себя только ароматические кольца. Гетероарильная группа может быть присоединена по любому доступному атому азота или углерода любого кольца. Гетероарильная кольцевая система может быть незамещенной или может содержать один или несколько заместителей.

Типичные моноциклические гетероарильные группы включают в себя пирролил, пиразолил, пиразолинил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, изотиазолил, фуранил, тиофенил, оксадиазолил, пиридилил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил и триазинил.

Типичные бициклические гетероарильные группы включают в себя индолил, бензотиазолил, бензодиоксилил, бензоксазолил, бензотисенил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофуранил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил и пирролопиридил.

Термин "спирокарбоцикло" или "спирокарбоцикл" относится к карбоциклической группе, присоединенной к молекулярному фрагменту с помощью атома углерода в карбоциклическом кольце, общего с молекулярным фрагментом.

Термин "спирогетероцикло" или "спирогетероцикл" относится к гетероциклической группе, присоединенной к молекулярному фрагменту с помощью атома углерода в гетероциклическом кольце, общего с молекулярным фрагментом.

Используемая в настоящем документе фраза "фармацевтически приемлемый" относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или дозированным формам, которые с медицинской точки зрения являются приемлемыми для применения в контакте с тканью людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа или другой проблемы, или осложнения, в соответствии с разумным отношением пользы к риску.

Соединения формулы (I) могут быть обеспечены в виде аморфных твердых веществ или кристаллических твердых веществ. Может быть использована лиофилизация для обеспечения соединений формулы (I) в виде аморфных твердых веществ.

Кроме того, следует учитывать, что сольваты (например, гидраты) соединений формулы (I) также попадают в объем настоящего изобретения. Термин "сольват" означает физическую ассоциацию соединения формулы (I) с одной или несколькими молекулами растворителя, либо органического, либо неорганического. Эта физическая ассоциация включает в себя водородную связь. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, если одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Термин "сольват" предусматривает как фазу в растворе, так и выделяемые сольваты. Типичные сольваты включают в себя гидраты, этанолаты, метанолаты, изопропанолаты, сольваты ацетонитрила и сольваты этилацетата. Способы сольватации известны в уровне техники.

Различные формы пролекарств хорошо известны в уровне техники и описаны в:

- a) Wermuth C.G. et al., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Chapter 31, Academic Press (1996);
- b) Bundgaard H. ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985);
- c) Bundgaard H., Chapter 5: "Design and Application of Prodrugs", *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Krogsgaard-Larsen P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991); и
- d) Testa B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Wiley-VCH (2003). Кроме того, соединения формулы (I) после их получения могут быть выделены и очищены с получением композиции, содержащей количество по массе, равное или превышающее 99% соединения формулы (I) ("по сути чистого"), которое затем используют или составляют, как описывается в настоящем документе. Такие "по сути чистые" соединения формулы (I) также предусматриваются в настоящем документе как часть настоящего изобретения.

Термины "стабильное соединение" и "стабильная структура" обозначают соединение, которое является достаточно устойчивым для сохранности при выделении из реакционной смеси до применимой степени чистоты и составления в эффективное терапевтическое средство. Настоящее изобретение предусматривает обеспечение стабильных соединений.

Фраза "терапевтически эффективное количество" предусматривает количество соединения в соответствии с настоящим изобретением отдельно или количество комбинации заявляемых соединений, или количество соединения в соответствии с настоящим изобретением в комбинации с другими активными ингредиентами, эффективными при действии в качестве ингибитора TNF α или эффективными для лечения или предупреждения аутоиммунных и/или воспалительных болезненных состояний, таких как мно-

жественный склероз и ревматоидный артрит.

Используемый в настоящем документе термин "процесс лечения" или "лечение" охватывает лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности у человека, и предусматривает: (a) предупреждение появления болезненного состояния у млекопитающего, в частности, если такое млекопитающее предрасположено к болезненному состоянию, но оно еще у него не диагностировано; (b) ингибирование болезненного состояния, т.е. прекращение его развития; и/или (c) ослабление болезненного состояния, т.е. обеспечение регрессии болезненного состояния.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением включают в себя все изотопы атомов, встречающихся в соединениях в соответствии с настоящим изобретением. Изотопы включают в себя такие атомы, которые имеют одно и то же атомное число, но разные атомные массы. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают в себя дейтерий (D) и тритий (T). Изотопы углерода включают в себя ^{13}C и ^{14}C . Меченные изотопом соединения в соответствии с настоящим изобретением, как правило, могут быть получены традиционными методиками, известными специалистам в данной области, или с помощью процессов, аналогичных описываемым в настоящем документе, с использованием соответствующего меченного изотопом реагента вместо немеченого реагента, используемого в противном случае. Например, метил ($-\text{CH}_3$) также включает в себя дейтерированные метальные группы, такие как $-\text{CD}_3$.

Соединения формулы (I) могут быть введены с помощью каких-либо средств, приемлемых для состояния, подлежащего лечению, что может зависеть от необходимости специфического для участка лечения или количества соединения формулы (I), подлежащего доставке.

Также настоящее изобретение предусматривает класс фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы (I) и один или несколько нетоксических фармацевтически приемлемых носителей и/или разбавителей, и/или вспомогательных средств (совместно называемых в настоящем документе материалами "носителя") и, при необходимости, другие активные ингредиенты. Соединения формулы (I) могут быть введены любым приемлемым путем, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, приспособленной для такого пути, и в дозе, эффективной для предусматриваемого лечения. Соединения и композиции в соответствии с настоящим изобретением, например, могут быть введены перорально, через слизистую или парентерально, в том числе внутрь сосуда, внутривенно, внутриперитонеально, подкожно, внутримышечно и внутригрудно в составах единичной дозировки, содержащих традиционные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные средства и среды-носители. Например, фармацевтический носитель может содержать смесь маннита или лактозы и микрокристаллической целлюлозы. Смесь может содержать дополнительные компоненты, такие как смазывающее средство, например, магния стеарат, и разрыхлитель, такой как кросповидон. Смесь носителей может быть наполнена желатиновая капсула, или она может быть спрессована в виде таблетки. Фармацевтическая композиция может быть введена в виде пероральной дозированной формы или инфузии, например.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может иметь форму, например, таблетки, капсулы, жидкой капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическую композицию предпочтительно выполняют в форме единичной дозировки, содержащей определенное количество активного ингредиента. Например, фармацевтическая композиция может быть представлена в виде таблетки или капсулы, содержащей количество активного ингредиента в диапазоне от приблизительно 0,1 до 1000 мг, предпочтительно от приблизительно 0,25 до 250 мг и более предпочтительно от приблизительно 0,5 до 100 мг. Приемлемая суточная доза для человека или другого млекопитающего может широко варьировать в зависимости от состояния больного и других факторов, но может быть определена с использованием рутинных способов.

Любая фармацевтическая композиция, предусматриваемая в настоящем документе, например, может быть доставлена перорально любыми приемлемыми и подходящими пероральными препаратами. Типичные пероральные препараты включают в себя без ограничения, например, таблетки, пастилки, лепешки, водные и масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые и мягкие капсулы, жидкие капсулы, сиропы и эликсиры. Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут быть получены согласно любым способом, известным в уровне техники для изготовления фармацевтических композиций, предназначенных для перорального введения. Для обеспечения фармацевтически приятных на вкус препаратов фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может содержать по меньшей мере одно средство, выбранное из подсластителей, ароматизаторов, красителей, успокоительных средств, антиоксидантов и консервантов.

Таблетка, например, может быть получена путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним нетоксическим фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, подходящим для изготовления таблеток. Типичные вспомогательные вещества включают в себя без ограничения, например, инертные разбавители, такие как, например, кальция карбонат, натрия карбонат, лактоза, кальция фосфат и натрия фосфат; гранулирующие средства и разрыхлители, такие как, например, микрокристаллическая целлюлоза, натрия кроскармеллоза, кукурузный крахмал и альгиновая кислота; связующие средства, такие как, например, крахмал, желатин, поливинил-пирролидон и акациевая камедь; а также смазывающие средства, такие как, например, магния стеарат, стеариновая кислота и

табл. Кроме того, таблетка может быть либо непокрытой, либо покрытой с помощью известных методов, либо для маскировки неприятного вкуса лекарственного средства с неприятным вкусом, либо для задерживания разложения и абсорбции активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте с обеспечением тем самым эффектов активного ингредиента в течение более длительного периода. Типичные растворимые в воде маскирующие вкус материалы включают в себя без ограничения гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу. Типичные материалы временной задержки включают в себя без ограничения этилцеллюлозу и целлюлозу ацетатбутират.

Твердые желатиновые капсулы, например, могут быть получены путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним инертным твердым разбавителем, таким как, например, кальция карбонат, кальция фосфат и каолин.

Мягкие желатиновые капсулы, например, могут быть получены путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним растворимым в воде носителем, такие как, например, полиэтиленгликоль; и по меньшей мере одной масляной средой, такой как, например, арахисовое масло, жидкий парафин и оливковое масло.

Водная суспензия может быть получена, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним вспомогательным веществом, подходящим для изготовления водной суспензии. Типичные вспомогательные вещества, подходящие для изготовления водной суспензии, включают в себя без ограничения, например, суспендирующие средства, такие как, например, натрия карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрия альгинат, альгиновая кислота, поливинил-пирролидон, трагакантовая камедь и акациевая камедь; диспергирующие или увлажняющие средства, такие как, например, встречающийся в природе фосфатид, например, лецитин; продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, такие как, например, полиоксиэтилена стеарат; продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, такими как, например, гептадекаэтилен-оксицетанол; продукты конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гекситола, такие как, например, полиоксиэтиленсорбитола моноолеат; а также продукты конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гекситола, такие как, например, полиэтиленсорбитана моноолеат. Водная суспензия также может содержать по меньшей мере один консервант, такой как, например, этил-и н-пропил-п-гидроксibenзоат; по меньшей мере один краситель; по меньшей мере один ароматизатор и/или по меньшей мере один подсластитель, в том числе без ограничения, например, сахарозу, сахарин и аспартам.

Масляные суспензии, например, могут быть получены путем суспендирования по меньшей мере одного соединения формулы (I) либо в растительном масле, таком как, например, арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло и кокосовое масло, либо в минеральном масле, таком как, например, жидкий парафин. Масляная суспензия также может содержать по меньшей мере один загуститель, такой как, например, пчелиный воск, твердый парафин и цетиловый спирт. Для обеспечения приятной на вкус масляной суспензии в масляную суспензию может быть добавлен по меньшей мере один из подсластителей, уже описанных выше, и/или по меньшей мере один ароматизатор. Масляная суспензия, кроме того, может содержать по меньшей мере один консервант, в том числе без ограничения, например, антиоксидант, такой как, например, бутилированный гидроксианизол и альфа-токоферол.

Диспергируемые порошки и гранулы, например, могут быть получены путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним диспергирующим и/или увлажняющим средством, по меньшей мере одним суспендирующим средством и/или по меньшей мере одним консервантом. Приемлемые диспергирующие средства, увлажняющие средства и суспендирующие средства уже описывались выше. Типичные консерванты включают в себя без ограничения, например, антиоксиданты, например аскорбиновую кислоту. Кроме того, диспергируемые порошки и гранулы также могут содержать по меньшей мере одно вспомогательное вещество, в том числе без ограничения, например, подсластители, ароматизаторы и красители.

Эмульсия по меньшей мере одного соединения формулы (I), например, может быть получена в виде эмульсии масло-в-воде. Масляная фаза эмульсий, содержащих соединения формулы (I), может быть составлена из известных ингредиентов известным способом. Масляная фаза может быть представлена без ограничения, например, растительным маслом, таким как, например, оливковое масло и арахисовое масло; минеральным маслом, таким как, например, жидкий парафин; и их смесями. Несмотря на то что фаза может содержать только эмульгатор, она может содержать смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом, или и с жиром, и с маслом. Приемлемые эмульгирующие средства включают в себя без ограничения, например, встречающиеся в природе фосфатиды, например, соевый лецитин; сложные эфиры или частичные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гекситола, такие как, например, сорбитана моноолеат; а также продукты конденсации частичных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как, например, полиоксиэтиленсорбитана моноолеат. Предпочтительно, гидрофильный эмульгатор предусматривается вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. Также предпочтительно включать как масло, так и жир. Эмульгатор(ы) вместе со стабилизатором(ами) или без такового составляет так называемый эмульгирующий воск, а воск вместе с маслом и

жиром составляет так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая образует масляную дисперсионную фазу кремообразных составов. Эмульсия также может содержать подсластитель, ароматизатор, консервант и/или антиоксидант. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, приемлемые для применения в составе в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя Tween 60, Span 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, глицерил моностеарат, натрия лаурилсульфат, глицерилдистеарат отдельно или с воском либо другие материалы, хорошо известные в уровне техники.

Соединения формулы (I), например, также могут быть доставлены внутривенно, подкожно и/или внутримышечно посредством любой фармацевтически приемлемой и подходящей инъекционной формы. Типичные инъекционные формы включают в себя без ограничения, например, стерильные водные растворы, содержащие приемлемые среды-носители и растворители, такие как, например, вода, раствор Рингера и изотонический раствор натрия хлорида; стерильные микроэмульсии масло-в-воде, а также водные или маслянистые суспензии.

Составы для парентерального введения могут иметь форму водных или неводных изотонических стерильных инъекционных растворов или суспензий. Эти растворы и суспензии могут быть получены из стерильных порошков или гранул с использованием одного или нескольких из носителей или разбавителей, упомянутых для применения в составах для перорального введения, или с использованием других приемлемых диспергирующих или увлажняющих средств и суспендирующих средств. Соединения могут быть растворены в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, натрия хлориде, трагакантовой камеди и/или различных буферах. Другие вспомогательные средства и способы введения хорошо и широко известны в области фармацевтики. Активный ингредиент также может быть введен с помощью инъекции в виде композиции с приемлемыми носителями, в том числе с солевым раствором, декстрозой или водой, или с циклодекстрином (т.е. CAPTISOL®), совместным растворителем для увеличения растворимости (т.е. пропиленгликолем) или для придания растворимости мицеллам (т.е. Tween 80).

Стерильным инъекционным препаратом также могут быть стерильные инъекционные раствор или суспензия в нетоксическом парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых сред-носителей и растворителей могут быть использованы вода, раствор Рингера и изотонический раствор натрия хлорида. Кроме того, стерильные, нелетучие масла традиционно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели может быть использовано любое безвкусное нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение в получении инъекционных препаратов.

Стерильная инъекционная микроэмульсия масло-в-воде, например, может быть получена путем 1) растворения по меньшей мере одного соединения формулы (I) в масляной фазе, такой как, например, смесь соевого масла и лецитина; 2) объединения содержащей соединение формулы (I) масляной фазы со смесью воды и глицерина и 3) обработки комбинации с образованием микроэмульсии.

Стерильная водная или маслянистая суспензия может быть получена согласно способам, уже известным в уровне техники. Например, стерильные водные раствор или суспензия могут быть получены с нетоксическим парентерально приемлемым разбавителем или растворителем, таким как, например, 1,3-бутандиол; а стерильная маслянистая суспензия может быть получена со стерильными нетоксическими приемлемыми растворителем или суспендирующей средой, такой как, например, стерильные нелетучие масла, например синтетические моно- или диглицериды; и жирные кислоты, такие как, например, олеиновая кислота.

Фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные средства и среды-носители, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя без ограничения ионообменные средства, оксид алюминия, алюминия стеарат, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственного средства (SEDDS), такие как d-альфа-токоферол-полиэтиленгликоля 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических дозированных формах, такие как Tween, полиэтиоксилированное касторовое масло, такое как поверхностно-активное вещество CREMOPHOR® (BASF), или другие подобные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, калия сорбат, смеси частичного глицерида с насыщенными растительными жирными кислотами, воду, соли или электролиты, такие как протамина сульфат, динатрия гидрофосфат, калия гидрофосфат, натрия хлорид, соли цинка, коллоидный кремнезем, магния трисиликат, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрия карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин. циклодекстрины, такие как альфа-, бета- и гамма-циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксикалциклодекстрины, в том числе 2- и 3-гидроксипропилциклодекстрины, или другие солюбилизованные производные также могут быть успешно использованы для улучшения доставки соединений формул, описываемых в документе.

Фармацевтические композиции могут быть представлены в упаковке или в дозирующем устройстве.

ве, которые могут содержать одну или несколько единичных дозированных форм, в том числе соединения формулы (I). Упаковка, например, может содержать металлическую или пластиковую фольгу, такая как блистерная упаковка. Упаковка или дозирующее устройство могут быть снабжены инструкциями по введению.

Фармацевтически активные соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть обработаны согласно традиционным фармацевтическим способам с получением медицинских средств для введения больным, в том числе людям и другим млекопитающим. Фармацевтические композиции могут быть подвергнуты традиционным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или они могут содержать традиционные вспомогательные средства, такие как консерванты, стабилизаторы, увлажняющие средства, эмульгаторы, буферы и т.д. Таблетки и пилюли, кроме того, могут быть получены с энтеросолюбильными покрытиями. Такие композиции также могут содержать вспомогательные средства, такие как увлажняющие, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

Количества соединений, которые вводят, и режим дозирования для лечения состояния заболевания соединениями и/или композициями в соответствии с настоящим изобретением зависят от ряда факторов, в том числе от возраста, массы, пола, медицинского состояния субъекта, типа заболевания, тяжести заболевания, пути и частоты введения, а также от конкретного используемого соединения. Таким образом, режим дозирования может широко варьировать, но может быть определен согласно общим правилам с использованием стандартных способов. Может быть подходящей суточная доза от приблизительно 0,001 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно от приблизительно 0,0025 до приблизительно 50 мг/кг массы тела и наиболее предпочтительно от приблизительно 0,005 до 10 мг/кг массы тела. Суточную дозу можно вводить одной-четырьмя дозами в сутки. Другие схемы введения дозы предусматривают одну дозу в неделю и одну дозу на двухсуточный цикл.

Для терапевтических целей активные соединения в соответствии с настоящим изобретением обычно объединяют с одним или несколькими вспомогательными средствами, соответствующими показанному пути введения. При пероральном введении соединения могут быть смешаны с лактозой, сахарозой, порошком крахмала, сложными эфирами целлюлозы и алкановых кислот, сложными алкиловыми эфирами целлюлозы, тальком, стеариновой кислотой, магния стеаратом, магния оксидом, натриевыми и кальциевыми солями фосфорной и серной кислот, желатином, акациевой камедью, натрия альгинатом, поливинилпирролидоном и/или поливиниловым спиртом, а затем таблетированы или инкапсулированы для подходящего введения. Такие капсулы или таблетки могут содержать состав контролируемого высвобождения, который может быть обеспечен в виде дисперсии активного соединения в гидроксипропилметилцеллюлозе.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I) и необязательно дополнительное средство, выбранное из какого-либо фармацевтически приемлемого носителя, вспомогательного средства и среды-носителя. Альтернативные композиции в соответствии с настоящим изобретением содержат соединение формулы (I), описываемое в настоящем документе, или его пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное средство или среду-носитель.

Фармацевтические композиции могут содержать другие терапевтические средства и могут быть составлены, например, с использованием традиционных твердых или жидких сред-носителей или разбавителей, а также фармацевтических добавок типа, соответствующего способу желаемого введения (например, вспомогательные вещества, связующие, консерванты, стабилизаторы, ароматизаторы и т.д.), согласно методикам, таким как методики, хорошо известные в уровне техники, касающемся фармацевтического состава.

Применимость.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением модулируют активность $\text{TNF}\alpha$. Следовательно, соединения формулы (I) находят применимость в лечении состояний, ассоциированных с модуляцией $\text{TNF}\alpha$.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением полезны в лечении и/или предупреждении различных болезней человека. Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть применимы либо в виде самостоятельного терапевтического средства, либо в комбинации с другими терапевтическими средствами, которые могут обеспечивать лучший терапевтический эффект. Болезни, при которых могут быть полезными соединения в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя аутоиммунные и воспалительные нарушения, неврологические и нейродегенеративные нарушения, боль и ноцицептивные нарушения, сердечно-сосудистые нарушения, метаболические нарушения, глазные нарушения и онкологические нарушения.

Воспалительные и аутоиммунные нарушения включают в себя системные аутоиммунные нарушения, аутоиммунные эндокринные нарушения и специфические в отношении органа аутоиммунные нарушения. Системные аутоиммунные нарушения включают в себя системную красную волчанку, псориаз, псориатическую артропатию, васкулит, полимиозит, склеродермию, множественный склероз, системный склероз, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, псориатический артрит, неспецифический

воспалительный артрит, ювенильный воспалительный артрит, ювенильный идиопатический артрит (в том числе его олигоартикулярную и полиартикулярную формы), анемию хронических заболеваний, болезнь Стилла (ювенильную и/или приобретенную), болезнь Бехчета и синдром Шегрена. Аутоиммунные эндокринные нарушения включают в себя тиреоидит. Специфические в отношении органа аутоиммунные нарушения включают в себя болезнь Аддисона, гематолитическую или пернициозную анемию, острую почечную недостаточность, диабетическую нефропатию, обструктивную уропатию (в том числе индуцированную цисплатином обструктивную уропатию), гломерулонефрит (в том числе синдром Гудпасчера, иммуннокомплексный гломерулонефрит и ассоциированный с антителами против цитоплазмы нейтрофилов (ANCA) гломерулонефрит), волчаночный нефрит, болезнь минимальных изменений, болезнь Грейвса, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, воспалительное заболевание кишечника (в том числе болезнь Крона, язвенный колит, неопределенный колит и паучит), пемфигус, атопический дерматит, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный пневмонит, аутоиммунный кардит, миастению гравис, спонтанное бесплодие, остеопороз, остеопению, эрозивное заболевание кости, хондрит, дегенерацию и/или разрушение хрящей, фиброзирующие нарушения (в том числе различные формы фиброза печени и легкого), астму, ринит, хроническое обструктивное заболевание легких, синдром дыхательной недостаточности, сепсис, лихорадку, мышечную дистрофию (в том числе мышечную дистрофию Дюшенна) и отторжение трансплантированного органа (в том числе отторжение почечного аллотрансплантата).

Неврологические и нейродегенеративные нарушения включают в себя болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, ишемию, инсульт, амиотрофический латеральный склероз, повреждение спинного мозга, травму головы, припадки и эпилепсию.

Сердечно-сосудистые нарушения включают в себя тромбоз, гипертрофию сердца, гипертензию, нерегулярную сократимость сердца (например, во время сердечной недостаточности) и инфаркт миокарда.

Метаболические нарушения включают в себя диабет (в том числе инсулин-зависимый сахарный диабет и ювенильный диабет), дислипидемию и метаболический синдром.

Глазные нарушения включают в себя ретинопатию (в том числе диабетическую ретинопатию, пролиферативную ретинопатию, непролиферативную ретинопатию и ретинопатию недоношенных), макулярный отек (в том числе диабетический макулярный отек), возрастную макулярную дегенерацию, васкуляризацию (в том числе роговичную васкуляризацию и неоваскуляризацию), окклюзию вены сетчатки и различные формы увеита и кератита.

Онкологические нарушения, которые могут быть острыми или хроническими, включают в себя пролиферативные нарушения, особенно злокачественную опухоль и ассоциированные со злокачественной опухолью осложнения (в том числе скелетные осложнения, кахексию и анемию). Конкретные категории злокачественной опухоли включают в себя злокачественные заболевания системы крови (в том числе лейкоз и лимфому) и злокачественные заболевания, не связанные с системой крови (в том числе солидную злокачественную опухоль, саркому, менингиому, мультиформную гиобластому, нейробластому, меланому, желудочную карциному и почечно-клеточную карциному). Хронический лейкоз может быть миелоидным или лимфоидным.

Один вариант осуществления относится к способу лечения нарушения, выбранного из аутоиммунных и воспалительных нарушений, неврологических и нейродегенеративных нарушений, боли и ноцицептивных нарушений, сердечно-сосудистых нарушений, метаболических нарушений, глазных нарушений и онкологических нарушений, предусматривающему введение больному млекопитающему при необходимости лечения соединения по пункту 1 или его фармацевтически приемлемой соли. Предпочтительно, больным является человек. Например, терапевтически эффективное количество для лечения нарушения может быть введено способом согласно данному варианту осуществления.

Один вариант осуществления относится к способу лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью $TNF\alpha$, предусматривающему введение больному млекопитающему при необходимости лечения соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли. Предпочтительно, больным является человек. Например, терапевтически эффективное количество для лечения нарушения может быть введено способом согласно данному варианту осуществления.

Один вариант осуществления относится к соединениям формулы (I) для применения в терапии. Согласно данному варианту осуществления применение в терапии может предусматривать введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики аллергического нарушения, и/или аутоиммунного, и/или воспалительного заболевания. Согласно данному варианту осуществления применение для изготовления лекарственного средства может предусматривать введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) для лечения или профилактики аллергического нарушения, и/или аутоиммунного, и/или воспалительного заболевания.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) для изготовления лекарственного средства для лечения злокачественной опухоли. Данный вариант осуществления может относиться к применению для изготовления лекарственного средства, предусматривающему введение

терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) для лечения или профилактики аллергического нарушения, и/или аутоиммунного, и/или воспалительного заболевания.

Настоящее изобретение относится к применению соединений формулы (I) в качестве фармакологического инструмента в исследовании новых фармакологических средств или в разработке новых биологических анализов. Согласно одному варианту осуществления соединения формулы (I) применимы в качестве радиолигандов или могут быть присоединены к флуорофору и использованы в анализах для идентификации фармакологически активных соединений.

Согласно одному варианту осуществления соединения формулы (I) ингибируют функциональную активность $\text{TNF}\alpha$ со значениями IC_{50} менее 10 мкМ, например от 0,001 до менее 10 мкМ, как измерено с помощью анализа индуцированной TNF реакции в системе HEK-Blue. Предпочтительно соединения формулы (I) ингибируют функциональную активность $\text{TNF}\alpha$ со значениями IC_{50} менее 1 мкМ, например от 0,001 до менее 1 мкМ. Другие предпочтительные соединения ингибируют функциональную активность $\text{TNF}\alpha$ со значениями IC_{50} 100 нМ и меньше, например от 1 до 100 нМ.

Примеры соединений формулы (I), определяемые в приведенном ниже разделе "Примеры", тестировали в одном или нескольких из анализов, описанных ниже.

Способы получения.

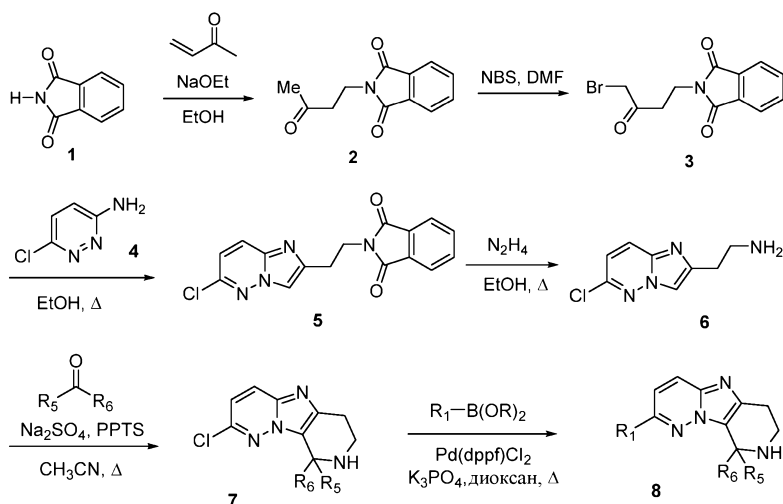
Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть синтезированы многими способами, доступными специалистам в области органической химии. Ниже описываются общие схемы синтеза для получения соединений в соответствии с настоящим изобретением. Данные схемы являются иллюстративными и не предназначены для ограничения применения возможных методик специалистом в данной области с целью получения соединений, раскрываемых в настоящем документе. Различные способы получения соединений в соответствии с настоящим изобретением будут очевидны специалистам в данной области. Кроме того, разные стадии в синтезе могут быть выполнены в альтернативной последовательности для получения желаемого соединения или соединений. Примеры соединений в соответствии с настоящим изобретением, полученных способами, описанными в общих схемах, изложены в разделе "Способы получения" и разделе "Примеры", приведенном ниже. Получение гомохиральных примеров может быть выполнено с помощью методик, известных специалисту в данной области. Например, гомохиральные соединения могут быть получены путем разделения рацемических продуктов с помощью препаративной HPLC с применением хиральной фазы. В качестве альтернативы, типичные соединения могут быть получены способами, известными для получения энантиомерно обогащенных продуктов.

Реакции и методики, описываемые в данном разделе, выполняют в растворителях, подходящих для используемых реагентов и материалов, а также приемлемых для осуществления превращений. Также в описании способов синтеза, описанных ниже, следует понимать, что все предлагаемые условия реакции, в том числе выбор растворителя, реакционная атмосфера, температура реакции, длительность эксперимента и процедуры обработки, выбирают как условия, стандартные для этой реакции, которые должны быть хорошо известны специалисту в данной области. Специалисту в области органического синтеза понятно, что функциональная группа, присутствующая на разных частях молекулы, должна быть совместима с предлагаемыми реагентами и реакциями. Такие ограничения по отношению к заместителям, которые совместимы с условиями реакции, будут очевидны специалисту в данной области, и тогда должны быть использованы альтернативные способы. Иногда требуется решение по поводу модификации порядка стадий синтеза или выбора одной конкретной технологической схемы, а не другой для получения желаемого соединения в соответствии с настоящим изобретением. Также будет понятно, что еще одним важным соображением при планировании какого-либо пути синтеза в данной области является разумный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описываемых в настоящем изобретении. Получивший признание обзор, описывающий множество альтернатив для подготовленного практикующего специалиста, принадлежит Greene et al. (Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley and Sons (1999)).

На схеме 1 иллюстрируется общий синтез имидазо[1,2-b]пиридазинов общей структуры 8. Реакция фталимида (1) с метилвинилкетонem в присутствии основания, такого как натрия этоксид, в приемлемом растворителе, таком как этанол, при повышенных температурах дает продукт 2 сочетания. Бромирование соединения 2 с получением соединения 3 может быть достигнуто с использованием приемлемого бромирующего реагента, такого как N-бромсукцинимид (NBS), в приемлемом растворителе, таком как DMF, при окружающей температуре. Конденсация бромида 3 с 6-хлорпиридазин-3-амином (4) в приемлемом растворителе, таком как этанол, при повышенной температуре дает имидазо[1,2-b]пиридазин 5. Удаление фталимидной защитной группы может быть достигнуто с помощью реакции с гидразином в приемлемом растворителе, таком как этанол, при повышенных температурах с получением амина 6. Циклизация амина 6 в присутствии избыточного количества альдегида или кетона $\text{R}_5\text{-C(O)-R}_6$ и кислотного катализатора, такого как пиридиния пара-толуолсульфонат (PPT), в приемлемом растворителе, таком как ацетонитрил, содержащем дегидратирующий реагент, такой как безводный натрия сульфат, дает соединение 7. Затем можно осуществлять реагирование полученных в результате соединений 7 с различными бороновыми кислотами или сложными эфирами бороновой кислоты ($\text{R}_1\text{-B(OR)}_2$) при стандартных условиях сочетания

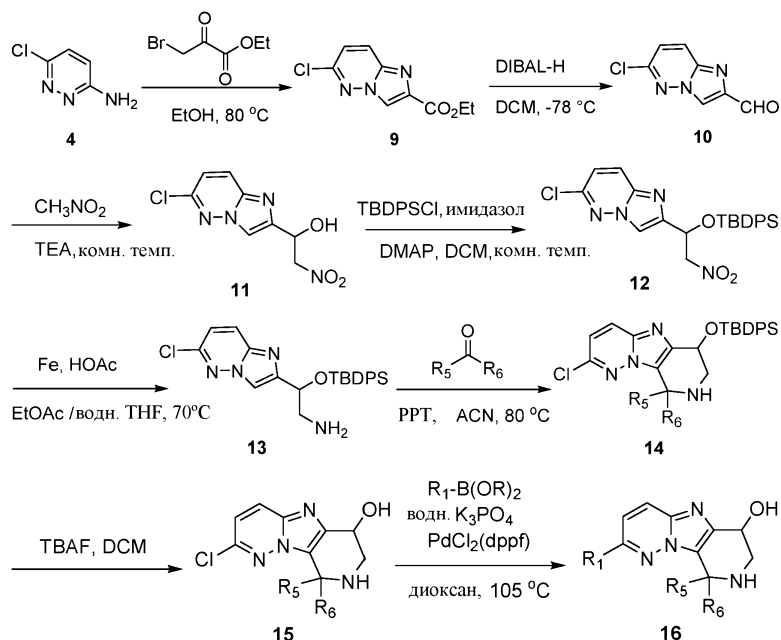
Сузуки с использованием палладиевого катализатора, такого как Pd(dppf)Cl_2 , для синтеза соединений 8, в которых R_1 представляет собой различные арильные и гетероарильные группы.

Схема 1



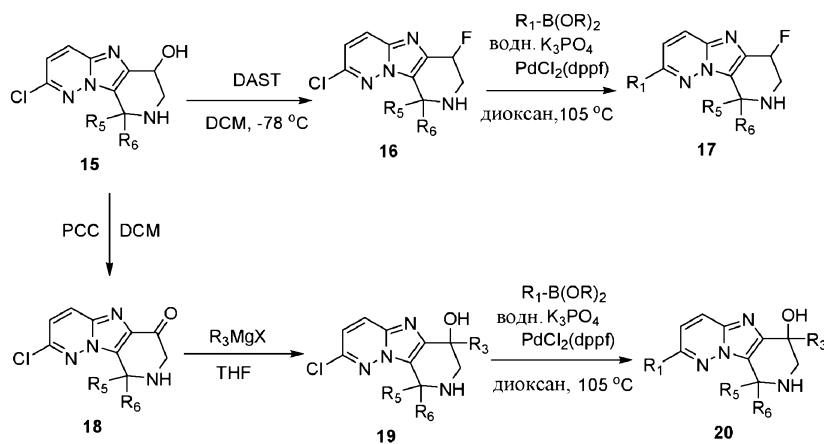
На схеме 2 иллюстрируется общий синтез имидазо[1,2-*b*]пиридазинов общей структуры 16. Исходя из 6-хлорпиридазин-3-амин (4) и осуществляя реагирование с этил-3-бром-2-оксипропаноатом в приемлемом растворителе, таком как этанол, при повышенной температуре, получают циклизированный продукт 9. Восстановление сложного эфира в продукте 9 с получением альдегида 10 может быть достигнуто с использованием приемлемого восстановителя, такого как диизобутилалюминия гидрид (DIBAL-H), в приемлемом растворителе, таком как дихлорметан (DCM), при -78°C . Альдегид 10 может быть подвергнут реагированию с нитрометаном, в присутствии приемлемого основания, такого как триэтиламин, с получением спирта 12. С полученного в результате спирта 11 затем может быть удалена защитная группа с помощью реагента, такого как трет-бутилдифенилсилилхлорид (TBDPSCI), в присутствии приемлемого основания, такого как имидазол, в растворителе, таком как дихлорметан, с получением защищенного спирта 12. Восстановление соединения 12 с использованием восстановителя, такого как железо, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, в растворителях, таких как этилацетат/водный THF, в условиях нагревания дает аминный продукт 13. Сочетание амина 13 с кетонами типа $\text{R}_5\text{-C(=O)-R}_6$ и *in situ* циклизация могут быть выполнены в присутствии кислотного катализатора, такого как PPT, в растворителе, таком как ацетонитрил, в условиях нагревания с получением трициклических соединений 14. Последующее снятие защитной группы с соединения 14 с использованием тетрабутиламмония фторида (TBAF) в приемлемом растворителе, таком как THF, дает спирт 15, который затем может вступать в реакцию сочетания с бороновыми кислотами или сложными эфирами бороновой кислоты ($\text{R}_1\text{-B(OR)}_2$) при стандартных условиях сочетания Сузуки при использовании палладиевого катализатора, такого как $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, для синтеза соединений 16, в которых R_1 представляет собой различные арильные и гетероарильные группы.

Схема 2



На схеме 3 иллюстрируется общий синтез имидазо[1,2-*b*]пиридазинов общей структуры 18 и 21. Спиртовое промежуточное соединение 15 может быть подвергнуто реагированию с приемлемыми фторирующим реагентом, таким как диэтиламиносеры трифторид (DAST), в приемлемом растворителе, таком как DCM, с получением фторированного промежуточного соединения 17. Промежуточное соединение 17 затем может вступать в реакцию сочетания с бороновыми кислотами или сложными эфирами бороновой кислоты ($R_1-B(OR)_2$) при стандартных условиях сочетания Сузуки с использованием палладиевого катализатора, такого как $PdCl_2(dppf)$, для синтеза соединений 18, в которых R_1 представляет собой различные арильные и гетероарильные группы. В качестве альтернативы, спиртовое промежуточное соединение 15 может быть подвергнуто реагированию с приемлемым окислителем, таким как пиридиния хлорхромат (PCC), с получением кетонного промежуточного соединения 19, которое затем может быть подвергнуто конденсации с приемлемыми металлоорганическими реагентами, такими как реагенты Гриньяра, представленные R_3MgX , в приемлемом растворителе, таком как THF, с получением третичного спиртового промежуточного соединения 20. Промежуточное соединение 20 затем может вступать в реакцию сочетания с бороновыми кислотами или сложными эфирами бороновой кислоты ($R_1-B(OR)_2$) при стандартных условиях сочетания Сузуки с использованием палладиевого катализатора, такого как $Pd(dppf)Cl_2$, для синтеза соединений 21, в которых R_1 представляет собой различные арильные и гетероарильные группы.

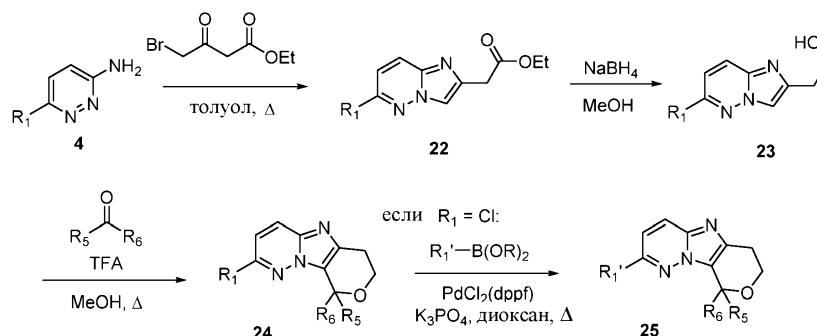
Схема 3



На схеме 4 иллюстрируется общий синтез имидазо[1,2-*b*]пиридазинов общей структуры 24 и 25. Реакция соединения 4 с этил-4-бром-3-оксобутанатом в приемлемом растворителе, таком как толуол, при повышенных температурах дает имидазо[1,2-*b*]пиридазин 22. Восстановление соединения 22 с получением спирта 23 может быть достигнуто с использованием приемлемого восстановителя, такого как натрия борогидрид, в приемлемом растворителе, таком как метанол, при окружающей температуре. Реакция спирта 23 с избытком альдегида или кетона [$R_5-C(O)-R_6$] в присутствии кислотного катализатора, такого как трифторуксусная кислота (TFA), в приемлемом растворителе, таком как метанол, при повы-

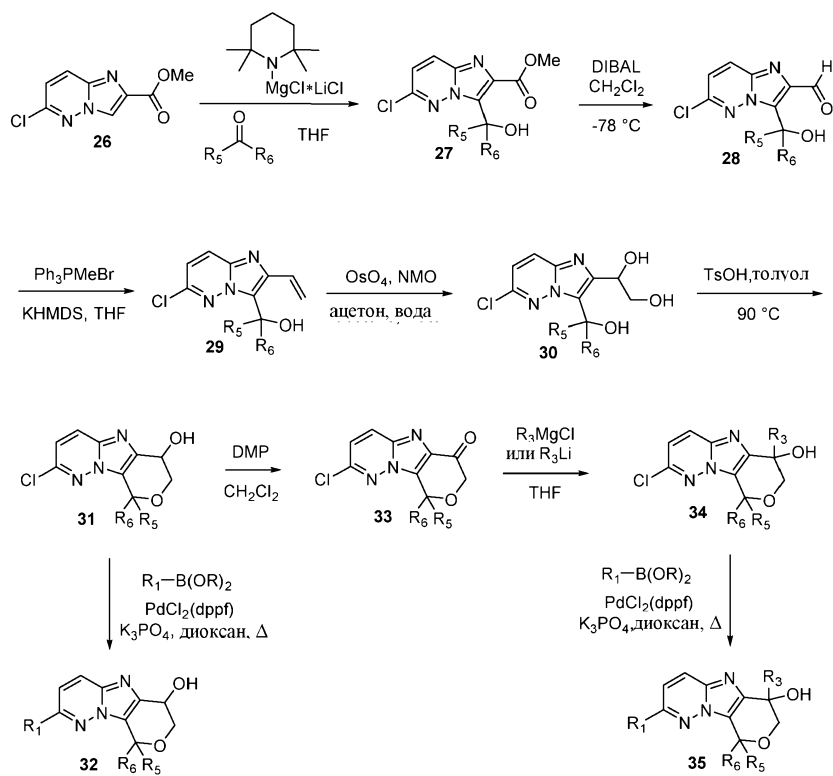
шенных температурах дает циклизированные продукты 24. Если R_1 представляет собой группу хлора, то полученные в результате соединения 24 затем можно подвергать реагированию с различными бороновыми кислотами или сложными эфирами бороновой кислоты ($R_1'-B(OR)_2$) при стандартных условиях сочетания Сузуки с использованием палладиевого катализатора, такого как $PdCl_2(dppf)$, для синтеза соединений 25, в которых R_1' представляет собой различные арильные и гетероарильные группы.

Схема 4



На схеме 5 иллюстрируется общий синтез имидазо[1,2-*b*]пиридазинов общей структуры 32 и 35. Обработка метил-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксилата (26) литий-магний-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ина дихлоридом приводит к региоселективному магнизированию (Clososki G.C. et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46:7681 (2007)). Последующее *in situ* сочетание с альдегидом или кетоном [$R_5-C(O)-R_6$] может обеспечивать соединение 27. Сложноэфирная группа в соединении 27 может быть восстановлена с получением альдегида 28 с использованием условий, таких как диизобутилалюминия гидрид в дихлорметане. Альдегид 28 может реагировать с илидом, который может быть получен путем обработки метилтрифенилфосфония бромидом основанием, таким как калия бис(триметилсилил)амид (KHMDS), в растворителе, таком как THF, с обеспечением алкена 29. Дигидроксилирование соединения 29 может быть достигнуто с использованием условий, таких как осмия тетроксид и *N*-метилморфолин-*N*-оксид, в растворителях, таких как ацетон и вода. Обработка полученного в результате диола 30 кислотой, такой как *p*-толуолсульфоновая кислота, в растворителе, таком как толуол, при повышенной температуре может обеспечивать трициклическое соединение 31. Полученное в результате соединение 31 можно подвергать реагированию с различными бороновыми кислотами или сложными эфирами бороновой кислоты ($R_1'-B(OR)_2$) при стандартных условиях сочетания Сузуки с использованием палладиевого катализатора, такого как $PdCl_2(dppf)$, для синтеза соединений 32, если R_1 представляет собой различные арильные и гетероарильные группы. Спирт 31 также может быть окислен до кетона 33 при условиях, таких как периодинан Десса-Мартина в дихлорметане. Обработка соединения 33 реагентом Гриньяра (R_3MgCl) или литийорганическим реагентом (RLi) дает третичный спирт 34, который может быть превращен в соединение 35 при условиях сочетания Сузуки подобно синтезу соединения 32.

Схема 5



Сокращения

AcOH	уксусная кислота
водн.	водный
BOP	бензотриазол-1-илокситрис-(диметиламино)-фосфония гексафторфосфат
DAST	диэтиламиносеры трифторид
DCM	дихлорметан
DIBAL-H	диизобутилалюминия гидрид
DIEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMAP	<i>N,N</i> -диметиламинопиридин
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EtOAc	этилацетат
Et ₂ O	диэтиловый эфир
ч.	час(ы)
HPLC	жидкостная хроматография высокого давления
LC/MS	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
MeOH	метанол
мин.	минута(ы)
ммоль	миллимоль(и)
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
NMO	<i>N</i> -метилморфолин- <i>N</i> -оксид
ЯМР	спектроскопия ядерного магнитного резонанса
PCC	пиридиния хлорхромат
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II),
Pd(Ph ₃ P) ₄	<i>тетракис</i> (трифенилфосфин)палладий
PPT	пиридиния <i>пара</i> -толуолсульфонаты
TBAF	тетрабутиламмония фторид
TBDPSCI	<i>трет</i> -бутилдифенилсилилхлорид
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран

Примеры

Следующие примеры иллюстрируют конкретные и предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, но не ограничивают объем настоящего изобретения. Химические сокращения и символы, а также научные сокращения и символы имеют свои обычные и общепринятые значения, если не указано иное. Дополнительные сокращения, используемые в примерах и где-либо еще в настоящей заявке, определяются ниже. Общие промежуточные соединения, как правило, применимые для получения более чем одного примера, определяются последовательно (например, промежуточное соединение 1, промежуточное соединение 2 и т.д.) и сокращаются как пром. 1, пром. 2 и т.д. Соединения примеров идентифицируют по примеру и стадии, в которых их получают (например, "1-A" означает пример 1, стадия A), или только по примеру, если соединение является указанным в заголовке соединением примера (например, "1" означает указанное в заголовке соединение примера 1). В некоторых случаях описывают альтернативные получения промежуточных соединений или соединений примеров. Зачастую химики в данной области синтеза могут разработать альтернативные получения, которые могут быть желаемыми по одной или нескольким причинам, таким как меньшая продолжительность реакции, менее дорогие исходные материалы, легкость в обработке, склонность к катализу, избегание токсических реагентов, доступность специализированной аппаратуры, сниженное количество линейных стадий и т.д. Цель описания альтернативных получений заключается в том, чтобы дополнительно облегчить получение соединений примеров в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых случаях некоторые функциональные группы в описанных примерах и формуле изобретения могут быть заменены хорошо известными биозостерическими заменами, известными в уровне техники, например замещение группы карбоновой ки-

слоты тетразолом или фосфатным фрагментом.

Условия HPLC.

Условие А: колонка: YMC COMBISCREEN® ODS-A 4,6×50 мм (4 мин); линейный градиент от 0 до 100% растворителя В за 4 мин с 1-минутным удерживанием при 100% В; UV визуализация при 220 нм; растворитель А = 10% MeOH, 90% H₂O, 0,2% H₃PO₄; растворитель В = 90% MeOH, 10% H₂O, 0,2% H₃PO₄; поток: 4 мл/мин.

Условие В: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7-мкм частицы; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM аммония ацетата; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM аммония ацетата; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин, затем 0,75-минутное удерживание при 100% В; поток: 1,11 мл/мин.

Условие С: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7-мкм частицы; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,05% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин, затем 0,75-минутное удерживание при 100% В; поток: 1,11 мл/мин.

Условие D: колонка: XBridge Phenyl, 4,6×150 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,05% TFA; градиент: 10-100% В за 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; поток: 1 мл/мин.

Условие E: колонка: ZORBAX® CN, 4,6×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM аммония ацетата; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM аммония ацетата; градиент: 10-100% В за 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; поток: 1 мл/мин.

Условие F: колонка: SunFire C18, 4,6×150 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,05% TFA; градиент: 10-100% В за 25 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; поток: 1 мл/мин.

Условие G: колонка: Ascentis Express C18 (4,6×50) мм, 2,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM аммония ацетата; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM аммония ацетата; температура: 45°C; градиент: 0-100% В за 4 мин; поток: 4,00 мл/мин.

Условие H: колонка: Ascentis Express C18 (2,1×50) мм, 2,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM аммония ацетата; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM аммония ацетата; градиент: 0-100% В за 3,4 мин; поток: 1,11 мл/мин.

Условие I: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2,1×50) мм, 1,7-мкм частицы; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,05% TFA; температура: 50°C; градиент: 2-98% В за 1 мин, затем 0,5-минутное удерживание при 98% В; поток: 0,80 мл/мин.

Условие J: колонка: XBridge Phenyl, 3,0×150 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,05% TFA; градиент: 10-100% В за 12 мин, затем 3-минутное удерживание при 100% В; поток: 1 мл/мин.

Условие K: колонка: PHENOMENEX® Kinetex, C18 (2,1×50) мм, 2,6 мкм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; градиент: 0-100% В за 1,5 мин, затем 0,5-минутное удерживание при 100% В; поток: 1 мл/мин.

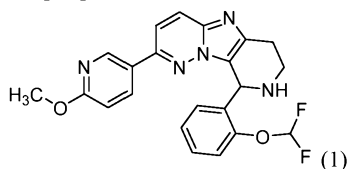
Условие L: колонка: SunFire C18, 3,0×150 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,05% TFA; градиент: 10-100% В за 12 мин, затем 3-минутное удерживание при 100% В; поток: 1 мл/мин.

Условие M: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7-мкм частицы; подвижная фаза А: вода; подвижная фаза В: ацетонитрил; температура: 50°C; градиент: 2-98% В за 1 мин, затем 0,75-минутное удерживание при 98% В; поток: 0,8 мл/мин.

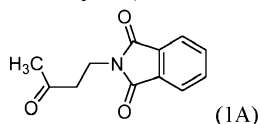
Условие N: колонка: YMC Pro C18 S5 ODS 4,6×50 мм; линейный градиент от 0 до 100% растворителя В за 4 мин с 1-минутным удерживанием при 100% В; UV визуализация при 220 нм; растворитель А = 10% MeOH, 90% H₂O, 0,2% H₃PO₄; растворитель В = 90% MeOH, 10% H₂O, 0,2% H₃PO₄; поток: 4 мл/мин.

Условие O: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7-мкм частицы; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; температура: 50°C; градиент: 0-100% В за 3 мин, затем 0,75-минутное удерживание при 100% В; поток: 1,0 мл/мин.

Пример 1. (+/-)-9-(2-(Дифторметокси)фенил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин

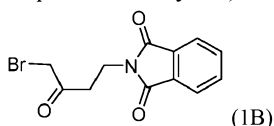


Промежуточное соединение 1A: 2-(3-оксобутил)изоиндолин-1,3-дион



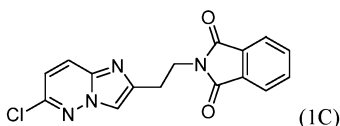
Во взвесь изоиндолин-1,3-диона (5,00 г, 34,0 ммоль) и бут-3-ен-2-она (2,38 г, 34 ммоль) в этилацетате (40 мл) добавляли натрия этоксид (0,116 г, 1,699 ммоль) в этаноле (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 2 ч и нагревали при 80°C в масляной бане в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха, помещали в DCM (300 мл) и промывали водным 1N NaOH (50 мл×6). Органические вещества сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2-(3-оксобутил)изоиндолин-1,3-диона (2,15 г, 9,90 ммоль, 29% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. LC/MS (M+H): 218,2; время удерживания LC: 1,857 мин (способ аналитической HPLC N); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 7,85 (dd, J=5,4, 3,0 Гц, 2H), 7,77-7,70 (m, 2H), 4,07-3,89 (m, 2H), 2,98-2,77 (m, 2H), 2,19 (s, 3H).

Промежуточное соединение 1B: 2-(4-бром-3-оксобутил)изоиндолин-1,3-дион



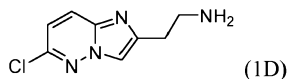
В холодную взвесь 2-(3-оксобутил)изоиндолин-1,3-диона (2,12 г, 9,76 ммоль) в MeOH (25 мл) при 0°C добавляли бром (1,006 мл, 19,52 ммоль). Обеспечивали медленное нагревание реакционной смеси до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь сначала гасили 10M водн. H₂SO₄ (15 мл). После того, как промежуточный метиловый эфир больше не наблюдали с помощью LCMS, реакционную смесь разбавляли дополнительной водой (20 мл). Твердое вещество собирали, ополаскивали водой и сушили воздухом на фильтре с получением 2-(4-бром-3-оксобутил)изоиндолин-1,3-диона (2,13 г, 7,19 ммоль, 73,7% выход) в виде белого твердого вещества. LC/MS (слабый M+H): 295,9; время удерживания LC: 2,148 мин (способ аналитической HPLC N); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 7,86 (dd, J=5,5, 3,1 Гц, 2H), 7,73 (dd, J=5,5, 3,1 Гц, 2H), 4,02 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,13 (t, J=7,2 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 1C: 2-(2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)этил)изоиндолин-1,3-дион



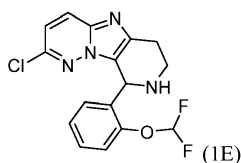
Взвесь 2-(4-бром-3-оксобутил)изоиндолин-1,3-диона (1,0 г, 3,38 ммоль) и 6-хлорпиридазин-3-амин (0,437 г, 0,43 ммоль) в этаноле (5 мл) в реакционном сосуде нагревали при 75°C за взрывозащитным экраном. Через 3 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и твердое вещество собирали путем фильтрации, ополаскивали этанолом с получением белого твердого вещества, из которого готовили взвесь с водным NaHCO₃ в течение 1 ч. Твердое вещество собирали и ополаскивали водой и сушили в вакууме с получением 2-(2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)этил)изоиндолин-1,3-диона (0,962 г, 2,94 ммоль, 87% выход). Время удерживания LC 2,55 мин (способ аналитической HPLC A). LC/MS (M+H): 327.

Промежуточное соединение 1D: 2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)этан-1-амин



Во взвесь 2-(2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)этил)изоиндолин-1,3-диона (960 мг, 2,94 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли гидразина гидрат (735 мг, 14,7 ммоль) и полученную в результате смесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 2 ч, в течение которых раствор сначала становился прозрачным, а затем образовывался белый остаток. Полученную в результате взвесь фильтровали, а фильтровальный осадок промывали дополнительным этанолом. Фильтрат, содержащий продукт, концентрировали с получением светлого-коричневого масла, которое растирали с DCM и фильтровали, снова промывая фильтровальный осадок дополнительным DCM. Фильтрат концентрировали с получением почти белого твердого вещества в виде чистого продукта 2-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)этан-1-амин (356 мг, 1,810 ммоль, 62% выход). Время удерживания LC 0,39 мин (способ аналитической HPLC A). LC/MS (M+H): 197.

Промежуточное соединение 1E: (+/-)-2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин



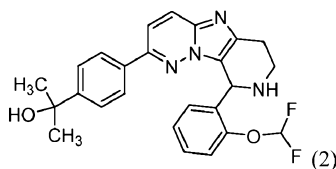
В раствор 2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этан-1-амина (100 мг, 0,509 ммоль), 2-(дифторметокси)бензальдегида (105 мг, 0,610 ммоль) и безводного натрия сульфата (361 мг, 2,54 ммоль) в ацетонитриле (1,0 мл) добавляли PPT (958 мг, 3,81 ммоль). Полученную в результате смесь деоксигенировали путем барботирования азота через смесь в течение ~ 5 мин, а затем нагревали при 80°C в сосуде в течение ~16 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении с получением прозрачного масла, которое разделяли между EtOAc (60 мл) и водным насыщенным NaHCO₃ (20 мл). Слои разделяли, водную часть экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл) и объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде желтовато-коричневого масла. Очистка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (картридж с 4 г силикагеля) с использованием сначала смесей EtOAc/гексан с последующим линейным градиентом DCM/MeOH давала (+/-)-2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-*b*]пиридазин в виде бесцветного масла (78 мг, 0,22 ммоль, 44% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,84 (d, *J* = 9,4 Гц, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,07 (td, *J* = 7,5, 1,1 Гц, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,82 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Гц, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,30-2,94 (m, 4H). Время удерживания LC: 1,73 мин (способ аналитической HPLC A). LC/MS (M+H): 351.

Пример 1.

В реакционный сосуд загружали (+/-)-2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-*b*]пиридазин (15 мг, 0,043 ммоль), (6-метоксипирдин-3-ил)бороновую кислоту (8,50 мг, 0,056 ммоль), 2М водный калия фосфат трехосновный (0,064 мл, 0,128 ммоль) и диоксан (0,3 мл). Полученную в результате смесь деоксигенировали путем барботирования азота через смесь в течение ~ 5 мин. Затем добавляли PbCl₂(dppf) (1,565 мг, 2,138 мкмоль), сосуд закрывали и смесь нагревали при 90°C в течение 45 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенный материал очищали с помощью препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, 5-мкм частицы; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-50% B за 19 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% B; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания.

Материал дополнительно очищали с помощью препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 30×150 мм, 5-мкм частицы; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ аммония ацетатом; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ аммония ацетатом; градиент: 10-60% B за 20 мин, затем 2-минутное удерживание при 100% B; поток: 40 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 6,8 г (38%) (+/-)-9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(6-метоксипирдин-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-*b*]пиридазина. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,50 (s, 1H), 8,09 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 7,89 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,68 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 7,44-7,33 (m, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,14-7,06 (m, 1H), 6,90 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 6,86 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 5,71 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,47 (br. s., 1H), 3,21-3,00 (m, 2H), 2,98-2,76 (m, 2H). Время удерживания LC: 1,12 мин (способ аналитической HPLC A). LC/MS (M+H): 424.

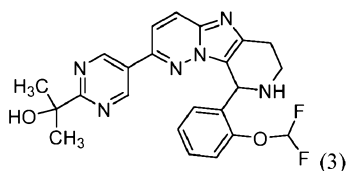
Пример 2. (+/-)-2-(4-(9-(2-(Дифторметокси)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)фенил)пропан-2-ол



Соединение примера 2 получали согласно общему способу, описанному для примера 1, с использованием в последней стадии (+/-)-2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-*b*]пиридазина с получением (+/-)-2-(4-(9-(2-(дифторметокси)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)фенил)пропан-2-ола (18 мг, 0,040 ммоль, 77% выход). LC/MS (M+H): 451; время удерживания LC: 1,00 мин (E). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,84 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,49 (d, *J*=8,6 Гц, 2H), 7,43 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,36 (t, *J*=73,2 Гц, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,73-3,51 (m, 2H), 3,29 (dt, *J*=17,0, 5,9 Гц, 1H), 3,16 (dt, *J*=17,0, 5,9 Гц, 1H), 1,41 (s, 6H).

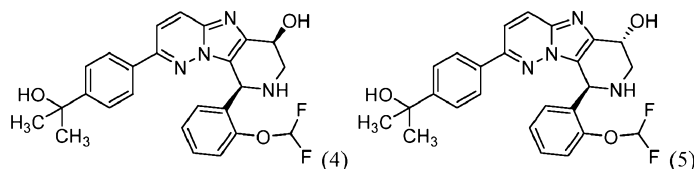
Пример 3. (+/-)-2-(5-(9-(2-(Дифторметокси)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-

b]пиридазин-2-ил)пириимидин-2-ил)пропан-2-ол

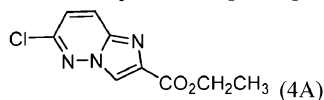


Соединение примера 3 получали согласно общему способу, описанному для примера 1, с использованием в последней стадии (+/-)-2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]-имидазо[1,2-b]пиридазина с получением (+/-)-2-(5-(9-(2-(дифтор-метокси)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)пириимидин-2-ил)пропан-2-ола (13 мг, 0,029 ммоль, 56% выход). LC/MS (M+H): 453; время удерживания LC: 1,29 мин (E); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8,96 (s, 2H), 8,16 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,78 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,41-7,19 (m, 3H), 7,16-7,01 (m, 1H), 6,90 (d, J=6,9 Гц, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,19-2,98 (m, 2H), 2,97-2,79 (m, 2H), 1,90 (s, 1H), 1,47 (s, 6H).

Примеры 4 и 5. (+/-)-Цис- и транс-9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол

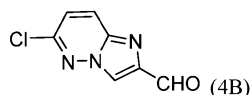


Промежуточное соединение 4А: этил-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоксилат



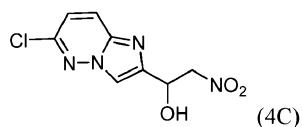
Во взвесь 6-хлорпиридазин-3-амин (10,00 г, 77 ммоль) в этаноле (30 мл) при 0°C добавляли этил-3-бром-2-оксопропаноат (20,07 г, 93 ммоль) в этаноле (5 мл) с помощью пипетки. После завершения добавления охлаждающую баню удаляли и обеспечивали взбалтывание реакционной смеси при комнатной температуре в течение 15 мин, затем нагревали при 80°C в течение 30 мин с получением прозрачного раствора. После нагревания в течение 2 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и полученное в результате осажденное твердое вещество собирали и ополаскивали холодным этанолом с получением бежевого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в водном насыщенном NaHCO₃ и взбалтывали в течение 30 мин перед сбором твердого вещества путем вакуумной фильтрации. Фильтровальный осадок ополаскивали водой, сушили на фильтре и дополнительно сушили в вакууме с получением этил-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоксилата в виде желтовато-коричневого твердого вещества (8,8 г, 39,0 ммоль, 51% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d₃): δ 8,46 (s, 1H), 8,13 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,23 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,49 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1,46 (t, J = 7,1 Гц, 3H). Время удерживания LC 2,29 мин (способ аналитической HPLC A). LC/MS (M+H): 226/228 (~3:1).

Промежуточное соединение 4В: 6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбальдегид



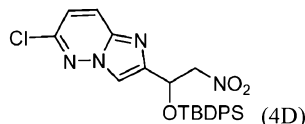
В прозрачный раствор этил-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоксилата (2,95 г, 13,07 ммоль) в дихлорметане (40 мл) при -78°C в азоте каплями добавляли 1М раствор DIBAL-H в толуоле (19,61 мл, 19,61 ммоль) за ~ 20 мин. Полученную в результате смесь взбалтывали при этой температуре в течение 2 ч. Реакцию прерывали путем медленного добавления каплями 10 мл этанола с последующим непрерывным взбалтыванием при -78°C в течение 45 мин. Охлаждающую баню заменяли ледяной баней 0°C и смесь взбалтывали еще 1 ч с последующим разбавлением 150 мл EtOAc. Затем смесь выливали в холодный водный насыщенный NaHCO₃ (60 мл) со взбалтыванием при 0°C с последующим нагреванием до комнатной температуры. Добавляли CELITE® (10 г), смесь фильтровали через CELITE® и фильтровальный осадок тщательно ополаскивали несколькими частями теплого EtOAc. Полученный в результате фильтрат сушили над безводным натрия сульфатом и концентрировали с получением 6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбальдегида в виде желтовато-коричневого твердого вещества (2,16 г, 11,9 ммоль, 91% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d₃): δ 10,22-10,10 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 9,6, 0,6 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 9,5 Гц, 1H). Время удерживания LC 1,11 мин (способ аналитической HPLC A). LC/MS (M+H): 182.

Промежуточное соединение 4С: (+/-)-1-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)-2-нитроэтан-1-ол



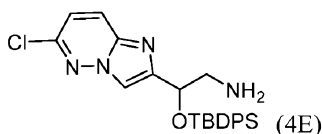
Во взвесь 6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбальдегида (2,85 г, 15,7 ммоль) в нитрометане (25 мл) добавляли TEA (3,72 мл, 26,7 ммоль) при комнатной температуре. Обеспечивали взбалтывание полученной в результате смеси при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем концентрировали с получением (+/-)-1-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-нитроэтанола в виде желтовато-коричневого твердого вещества (3,80 г, 15,66 ммоль, 100% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d_3): δ 8,01 (s, 1H), 7,86 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 5,67 (dd, $J=8,5$, 3,1 Гц, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,86-4,78 (m, 1H). Время удерживания LC 1,11 мин (способ аналитической HPLC A). LC/MS (M+H): 243.

Промежуточное соединение 4D: (+/-)-2-(1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-нитроэтил)-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин



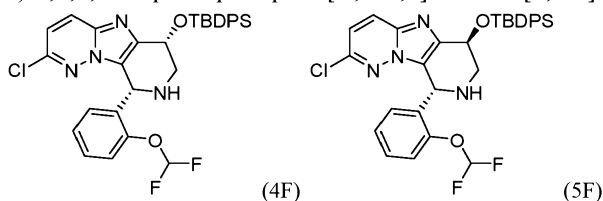
В раствор (+/-)-1-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-2-нитроэтанола (3,70 г, 15,25 ммоль) и имидазола (2,08 г, 30,5 ммоль) в DCM (30 мл) при комнатной температуре добавляли TBDPS-Cl (4,70 мл, 18,30 ммоль), а затем DMAP (0,093 г, 0,763 ммоль). Обеспечивали взбалтывание полученной в результате смеси при комнатной температуре в течение ~ 16 ч. Смесь концентрировали для удаления DCM, разбавляли с помощью EtOAc (300 мл), промывали водой, соевым раствором и сушили над безводным натрием сульфатом. Растворители выпаривали при пониженном давлении, остаток растирали с эфиром и твердое вещество собирали путем фильтрации, ополаскивали эфиром с получением (+/-)-2-(1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-нитроэтил)-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина в виде желтовато-коричневого твердого вещества (4,50 г, 9,36 ммоль, 61% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d_3): δ 7,79 (dd, $J=9,5$, 0,6 Гц, 1H), 7,69-7,64 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,05 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 5,64 (dd, $J=7,4$, 4,0 Гц, 1H), 4,99 (dd, $J=12,3$, 7,5 Гц, 1H), 4,72-4,53 (m, 1H), 1,05 (s, 9H). Время удерживания LC 4,21 мин (способ аналитической HPLC A). LC/MS (M+H): 481.

Промежуточное соединение 4E: (+/-)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этан-1-амин



Во взвесь (+/-)-2-(1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-нитроэтил)-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина (1,68 г, 3,49 ммоль) в смеси уксусной кислоты (2,00 мл, 34,9 ммоль), этилацетата (12 мл), THF (2,000 мл) и воды (12,00 мл) при комнатной температуре добавляли железо (порошок, < 10 мкм) (1,950 г, 34,9 ммоль). Обеспечивали взбалтывание полученной в результате смеси при комнатной температуре в течение 15 мин, затем нагревали до 70°C. Через 45 мин смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через CELITE®, ополаскивали с помощью EtOAc (120 мл) и полученный в результате фильтрат охлаждали с ледяной баней и обрабатывали твердым NaHCO_3 (20 экв., 4,10 г). Затем добавляли 50 мл солевого раствора, фазы разделяли и органическую часть сушили над безводным натрием сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением темно-коричневой смеси. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием картриджа с 4 г силикагеля и сначала элюировали с линейным градиентом Hex/EtOAc, затем переходили на DCM/MeOH для элюирования продукта. Концентрирование фракций, содержащих продукт, сначала давало пену, которую отверждали в вакууме с получением (+/-)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этан-1-амин в виде твердого вещества (1,29 г, 2,86 ммоль, 82% выход). Время удерживания LC 3,55 мин (способ аналитической HPLC A). LC/MS (M+H): 451.

Промежуточные соединения 4F и 5F: (+/-)-*цис*- и *транс*-6-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-*b*]пиридазин



Во взвесь (+/-)-2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-(6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этан-1-амин (1,29 г, 2,86 ммоль), 2-(дифторметокси)бензальдегида (1,477 г, 8,58 ммоль) и безводного натрия

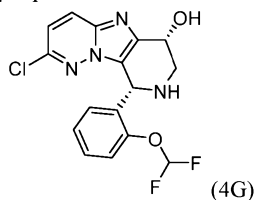
сульфата (2,03 г, 14,3 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли PPT (5,39 г, 21,4 ммоль) и полученную в результате смесь деоксигенировали путем барботирования азота через смесь в течение ~ 5 мин, затем полученную в результате смесь нагревали при 80°C в течение ~16 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении с получением смеси неочищенного продукта в виде желтовато-коричневого твердого вещества. Этот материал разделяли между EtOAc (120 мл) и водным насыщенным NaHCO₃ (20 мл), разделяли, водную часть экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл) и объединенный органический экстракт промывали солевым раствором, сушили с помощью натрия сульфата, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде желтовато-коричневого масла. Этот материал очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием картриджа с 4 г силикагеля и линейного градиента смесей Hex/EtOAc с получением диастереомерной смеси ~ 1:2 (+/-)-цис- и транс-6-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазина (1,12 г, 1,851 ммоль, 64,7% выход), соответственно. Время удерживания LC 3,56 и 3,72 мин (способ аналитической HPLC A). LC/MS (M+H): 605.

Чистые диастереомеры можно было разделять с помощью хроматографии SFC с использованием следующих условий: препаративная колонка: 4-этилпиридин (5×25 см, 5 мкм, № 16664); регулируемое с помощью BPR давление: 100 бар; температура: 40°C; скорость потока: 250 мл/мин; подвижная фаза: CO₂/MeOH с 0,1% NH₄OH (90/10); длина волны детектора: 220 нм; программа разделения: многократный ввод; ввод: 0,5 мл с временем цикла: 2,5 мин; подготовка образца: 1,05 г/20 мл MeOH, 52,5 мг/мл; пропускная способность: 630 мг/ч.

Промежуточное соединение 4F: ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄): δ 8,06 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=7,9, 1,6 Гц, 2H), 7,81 (dd, J=7,9, 1,6 Гц, 2H), 7,57-7,39 (m, 6H), 7,31 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,25 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,11-6,70 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,09 (t, J=3,5 Гц, 1H), 3,07 (dd, J=13,8, 4,3 Гц, 1H), 2,93 (dd, J = 13,7, 3,3 Гц, 1H), 1,14 (s, 9H). Время удерживания LC 3,72 мин (способ аналитической HPLC A). LC/MS (M+H): 605.

Промежуточное соединение 5F: ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,02 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,86-7,76 (m, 4H), 7,50-7,31 (m, 7H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,01 (td, J=7,5, 1,1 Гц, 1H), 7,16-6,73 (m, 1H), 6,55 (dd, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 5,81-5,72 (m, 1H), 5,09 (t, J=3,2 Гц, 1H), 3,07-2,95 (m, 2H), 1,16-1,08 (m, 9H). Время удерживания LC 3,56 мин (способ аналитической HPLC A). LC/MS (M+H): 605.

Промежуточное соединение 4G: (+/-)-цис-2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол



В раствор (+/-)-цис-6-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазина (269 мг, 0,445 ммоль) в DCM (2 мл) при комнатной температуре в азоте добавляли TBAF (1,0 в THF) (0,667 мл, 0,667 ммоль) с последующим взбалтыванием при комнатной температуре в течение ~ 15 ч. Затем смесь концентрировали и помещали в EtOAc (50 мл), промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием картриджа с 4 г силикагеля и линейного градиента DCM/MeOH. Фракции, содержащие основной продукт, концентрировали с получением (+/-)-2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ола в виде белого твердого вещества (156 мг, 0,425 ммоль, 96% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d₃): δ 7,88 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,99 (d, J=9,5 Гц, 1H), 6,95-6,53 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,99 (br. s., 1H), 3,36-3,26 (m, 2H). Время удерживания LC 1,48 мин (способ аналитической HPLC A). LC/MS (M+H): 367.

Пример 4.

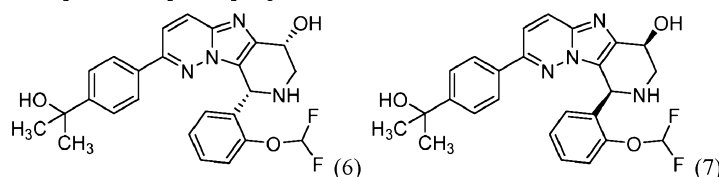
В реакционный сосуд загружали (+/-)-цис-6-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин (10 мг, 0,027 ммоль), (4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)бороновую кислоту (6,38 мг, 0,035 ммоль), 2М водный раствор калия фосфата трехосновного (0,041 мл, 0,082 ммоль) и диоксан (0,3 мл). Полученную в результате смесь деоксигенировали путем барботирования азота через смесь в течение ~ 5 мин, затем добавляли PdCl₂(dppf) (0,998 мг, 1,363 мкмоль), сосуд закрывали и смесь нагревали при 105°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли с помощью MeOH, фильтровали через фильтр Millipore (0,45 мкм) и дополнительно очищали с помощью препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, 5-мкм частицы; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ аммония ацетатом; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ аммония ацетатом; градиент: 10-50% В за 20 мин,

затем 5-минутное удерживание при 100% В; поток: 20 мл/мин, с получением после концентрирования фракций, содержащих продукт (+/-)-цис-9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ол. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 8,09 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,46 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,22 (br. s., 1H), 7,14-7,06 (m, 1H), 7,02 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,71 (br. s., 1H), 3,18-3,04 (m, 1H), 2,99 (dd, $J=14,2, 4,8$ Гц, 1H), 1,39 (s, 6H). Время удерживания LC 1,41 мин (способ E). LC/MS ($M+H$): 467.

Пример 5.

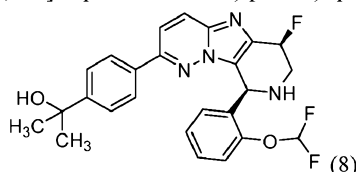
Соединение примера 5 получали из транс-6-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазина согласно общему способу, описанному в примере 4. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,13 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,49 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,43-7,09 (m, 1H), 7,06 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,75 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,37 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,74 (br. s., 1H), 3,13 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,85 (d, $J=9,1$ Гц, 1H), 1,41 (s, 6H). Время удерживания LC 1,44 мин (способ E). LC/MS ($M+H$): 467.

Примеры 6 и 7. Цис-(6R,9R)-9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ол и цис-(6S,9S)-9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ол

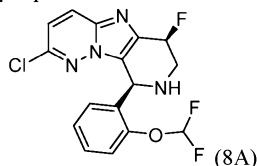


Рацемический цис-9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ол разделяли на его энантиомеры с использованием хроматографии SFC при следующих условиях: аппарат: Berger Prep SFC MGII; колонка: Chiral AD 25×3 см ID, 5 мкм; скорость потока: 85,0 мл/мин; подвижная фаза: 85/15 CO_2/MeOH с 0,1% диэтиламина; длина волны детектора: 220 нм; подготовка образца и объем ввода: 2000 мкл 9,1 мг, растворенного в 2,5 мл MeOH .

Пример 8. (+/-)-Цис-2-(4-((6S,9S)-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)фенил)пропан-2-ол



Промежуточное соединение 8A: (+/-)-цис-2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин



В раствор (+/-)-2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ола (231 мг, 0,63 ммоль, полученного согласно общему способу для промежуточного соединения 4G) в DCM (5 мл) при -78°C добавляли DAST (0,42 мл, 3,15 ммоль) с помощью шприца. Обеспечивали взбалтывание полученной в результате смеси в течение 2 ч при -78°C . Реакцию прерывали путем медленного добавления 20% водного натрия карбоната (мас./мас., 10 мл) при этой температуре и взбалтывали в течение 30 мин с последующим нагреванием до комнатной температуры. Полученную в результате смесь экстрагировали с помощью DCM (15 мл×3) и объединенные органические экстракты сушили над безводным натрия сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного масла, которое очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием колонки с 4 г силикагеля и линейного градиента Hex/EtOAc . Фракции, содержащие основной продукт, объединяли и концентрировали с получением (+/-)-цис-2-(4-((6S,9S)-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)фенил)пропан-2-ола в виде белого твердого вещества (69 мг, 8,14 мкмоль, 26% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, chloroform-d) δ 7,98 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,09 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,01 (td, $J=7,4, 1,3$ Гц, 1H), 6,96-6,55 (m, 1H), 6,42 (dd, $J=7,6, 1,5$ Гц, 1H), 5,93 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 5,75-5,53 (m, 1H), 3,43 (td, $J=14,9, 2,1$ Гц, 1H), 3,28-3,08 (m, 1H).

Время удерживания LC 1,49 мин (способ аналитической HPLC A). LC/MS (M+H): 369.

Пример 8.

Соединение примера 8 получали из (+/-)-цис-2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазина и (4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)бороновой кислоты с использованием способа, описанного для примера 4. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,21 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,80 (d, J=9,7 Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,51 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,45-7,10 (m, 3H), 7,01 (t, J=7,3 Гц, 1H), 6,55 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5,83 (d, J=3,8 Гц, 1H), 5,75-5,55 (m, 1H), 3,35-3,00 (m, 2H), 1,40 (s, 6H). Время удерживания LC 1,50 мин (способ E). LC/MS (M+H): 469.

Следующие соединения примеров в табл. 1 получали подобно примеру 8.

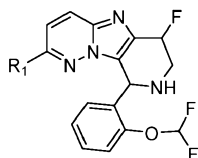


Таблица 1

№ прим.	Изомер	R ¹	Rt (минуты) [способ]	m/z [M+H] ⁺
9	(+/-)- <i>транс</i>		1,32 [E]	469
10	(+/-)- <i>цис</i>		1,32 [E]	471
11	(+/-)- <i>цис</i>		1,65 [E]	442
12	<i>цис</i> -(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)		1,56 [E]	469
13	<i>цис</i> -(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)		1,50 [E]	469

Следующие соединения примеров в табл. 2 получали подобно примерам 4 и 5. Энантиомеры, если отмечены, разделяли с использованием условий из примеров 6 и 7.

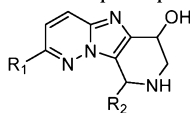
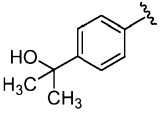
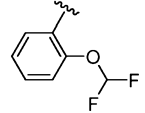
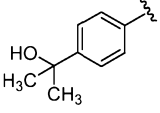
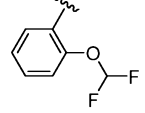
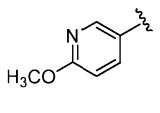
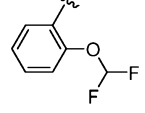
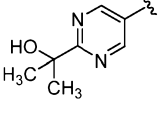
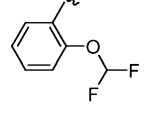
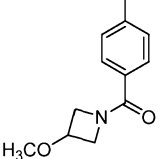
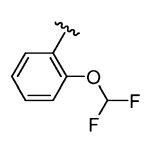
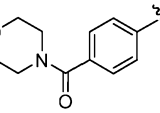
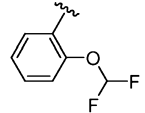
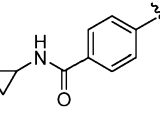
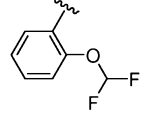
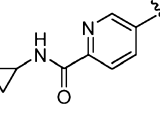
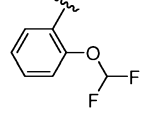
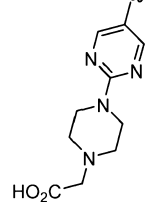
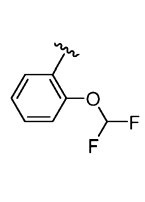
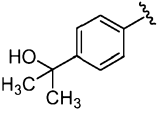
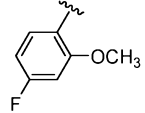
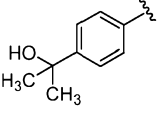
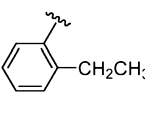
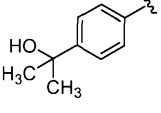
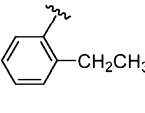
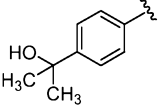
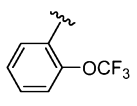
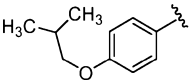
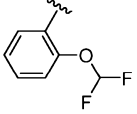
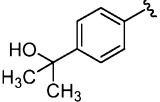
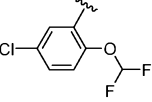
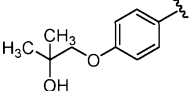
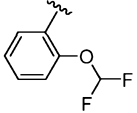
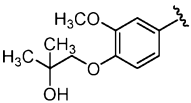
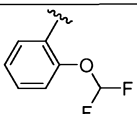
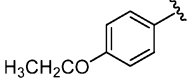
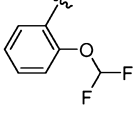
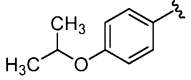
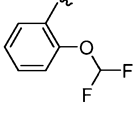
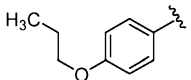
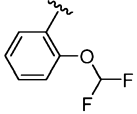
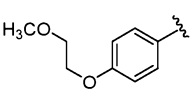
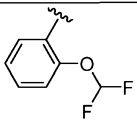
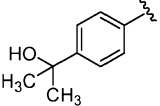
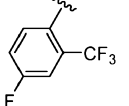
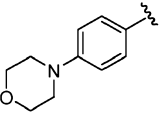
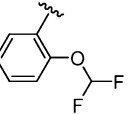
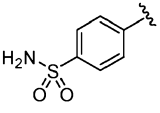
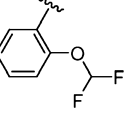
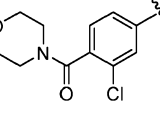
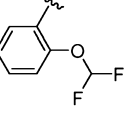
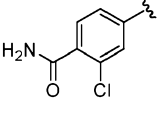
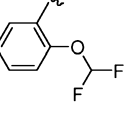
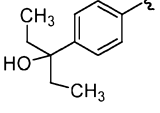
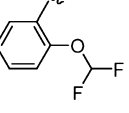
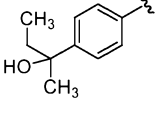
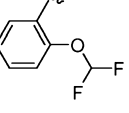
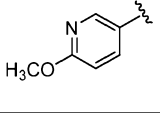
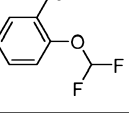
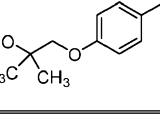
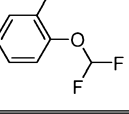
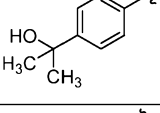
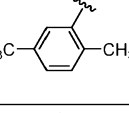
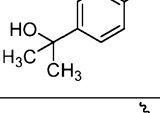
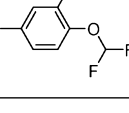
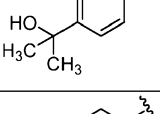
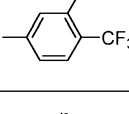
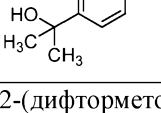
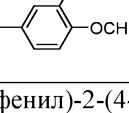


Таблица 2

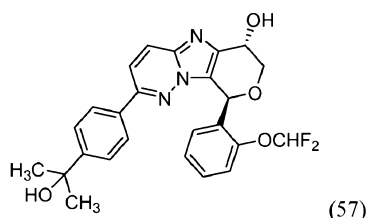
№ прим.	Изомер	R ¹	R ²	Rt (минуты) [способ]	m/z [M+H] ⁺
14	<i>транс</i> - (6R,9S)			1,30 [E]	467
15	<i>транс</i> - (6S,9R)			1,31 [E]	467
16	<i>цис</i> -(6R,9S)			1,37 [E]	440
17	диагн. смесь ~ 1:2			1,10/1,13 [E]	469
18	диагн. смесь ~ 1:2			1,28 [E]	522
19	диагн. смесь ~ 1:2			1,12/1,14 [E]	522
20	диагн. смесь ~ 1:2			0,88/0,90 [E]	492
21	диагн. смесь ~ 1:2			0,89/0,92 [E]	493
22	диагн. смесь ~ 1:2			0,73/0,77 [E]	553
23	(+/-)- <i>транс</i>			1,08 [O]	449
24	(+/-)- <i>транс</i>			1,07 [O]	429
25	(+/-)- <i>цис</i>			1,21 [O]	429

26	диагн. смесь ~ 1:2			1,07/1,09 [O]	485
27	(+/-)-цис			1,98 [E]	481
28	(+/-)-транс			1,12 [O]	502
29	(+/-)-цис			1,35 [E]	497
30	(+/-)-цис			1,31 [E]	527
31	(+/-)-цис			1,64 [E]	453
32	(+/-)-цис			1,84 [E]	467
33	(+/-)-цис			1,94 [E]	467
34	(+/-)-цис			1,65 [E]	483

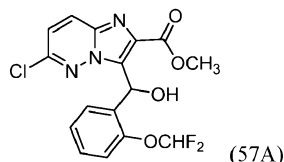
35	(+/-)- <i>цис</i>			1,84 [E]	481
36	(+/-)- <i>цис</i>			1,62 [E]	465
37	(+/-)- <i>цис</i>			2,10 [E]	545
38	(+/-)- <i>транс</i>			1,19 [O]	433
39	(+/-)- <i>цис</i>			1,23 [O]	487
40	(+/-)- <i>цис</i>			1,31 [E]	502
41	(+/-)- <i>цис</i>			1,29 [E]	487
42	(+/-)- <i>цис</i>			2,01 [E]	495
43	(+/-)- <i>цис</i>			1,51 [E]	494

44	(+/-)-транс			1,18 [E]	488
45	(+/-)-цис			1,42 [E]	495
46	(+/-)-цис			1,23 [E]	488
47	(+/-)-цис			1,71 [E]	557
48	(+/-)-цис			1,51 [E]	487
49	(+/-)-цис			1,18 [E]	496
50	(+/-)-цис			1,63 [E]	482
51	(+/-)-транс			1,04/1,24 [E]	440
52	(+/-)-транс			1,45/1,30 [E]	498
53	(+/-)-транс			1,30 [O]	430
54	(+/-)-цис			1,12 [O]	502
55	(+/-)-транс			1,33 [O]	504
56	(+/-)-транс			1,29 [O]	466

Пример 57. Рац-(6S,9S)-9-(2-(диформетокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-7,9-дигидро-6H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол

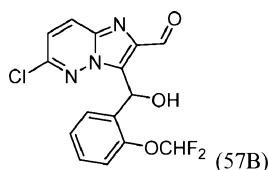


Промежуточное соединение 57A: метил-6-хлор-3-((2-(дифторметокси)фенил)(гидроксиметил)-имидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоксилат



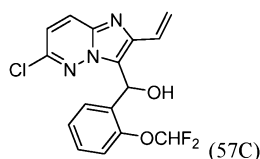
Прозрачный светло-коричневый раствор этил-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоксилата (6,5 г, 28,8 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл) охлаждали до -78°C в бане с ацетоном/сухим льдом с образованием светло-коричневой взвеси. Каплями добавляли 1М раствор в тетрагидрофуране/толуоле литий-магний-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ида дихлорида (36,0 мл, 36,0 ммоль) с образованием прозрачного светло-коричневого раствора. После взбалтывания при -78°C в течение 3 ч добавляли раствор 2-(дифторметокси)бензальдегида (5,21 г, 30,2 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) с помощью шприца. Полученную в результате смесь взбалтывали при -78°C в течение 5 ч. Реакцию прерывали с помощью метанола (10 мл) и смесь нагревали до комнатной температуры. Коричневый осадок фильтровали и промывали тетрагидрофураном (10 мл). Фильтрат концентрировали. Остаток разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили (магния сульфат), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. С помощью хроматографии на силикагеле с элюированием 20-60% этилацетатом в гексанах получали метил-6-хлор-3-((2-(дифторметокси)фенил)(гидроксиметил)-имидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоксилат (2,40 г, 22% выход). LC/MS (M+1): 284,1; время удерживания HPLC: 0,81 мин (способ аналитической HPLC C); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,96 (d, J=9,7 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,37-7,26 (m, 1H), 7,25-7,13 (m, 2H), 7,09 (dd, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 6,90 (d, J=11,7 Гц, 1H), 6,74-6,17 (m, 1H), 5,78 (d, J=11,7 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H).

Промежуточное соединение 57B: 6-хлор-3-((2-(дифторметокси)фенил)(гидроксиметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбальдегид



Каплями добавляли 1,0М дихлорметановый раствор диизобутилалюминия гидрида (7,04 мл, 7,04 ммоль) во взбалтываемую смесь метил-6-хлор-3-((2-(дифторметокси)фенил)(гидроксиметил)-имидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбоксилата (900 мг, 2,35 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при -78°C . После взбалтывания в течение дополнительных 2 ч при этой температуре реакцию прерывали натрия сульфата декагидратом (10 г). Смесь нагревали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтровальный осадок промывали дихлорметаном (30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. С помощью хроматографии на силикагеле с элюированием 0-10% метанолом в дихлорметане получали 6-хлор-3-((2-(дифторметокси)фенил)(гидроксиметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбальдегид (410 мг, 49% выход). LC/MS (M+1): 354,0; время удерживания HPLC: 0,78 мин (способ аналитической HPLC C); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,17 (s, 1H), 8,31 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,89 (dd, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,50 (d, J=9,7 Гц, 1H), 7,41-7,24 (m, 2H), 7,17-6,95 (m, 2H), 6,81 (d, J=6,5 Гц, 1H), 6,66 (br. s., 1H).

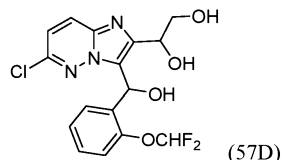
Промежуточное соединение 57C: (6-хлор-2-винилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)(2-(дифторметокси)фенил)метанол



Каплями добавляли 0,5М толуоловый раствор KHMDS (6,03 мл, 3,01 ммоль) во взбалтываемую смесь метилтрифенилфосфония бромид (994 мг, 2,78 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при комнатной температуре. После взбалтывания в течение 30 мин добавляли раствор 6-хлор-3-((2-(дифторметокси)фенил)(гидроксиметил)имидазо[1,2-b]пиридазин-2-карбальдегида (410 мг, 1,16 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). После взбалтывания в течение 1 ч смесь гасили насыщенным аммония хло-

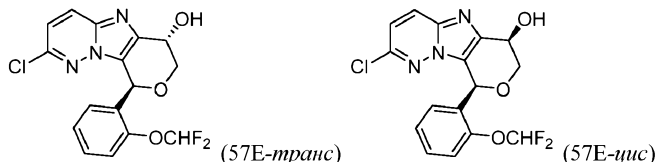
ридом (10 мл), разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили (магния сульфат), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. С помощью хроматографии на силикагеле с элюированием 20-70% этилацетатом в гексанах получали (6-хлор-2-винилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)(2-(дифторметокси)фенил)метанол (265 мг, 65% выход). LC/MS ($M+1$): 352,0; время удерживания HPLC: 0,81 мин (способ аналитической HPLC C); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,98-7,83 (m, 2H), 7,40-7,14 (m, 3H), 7,08 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,88-6,73 (m, 2H), 6,71-6,26 (m, 1H), 6,10 (dd, $J=17,4, 1,7$ Гц, 1H), 5,29 (dd, $J=11,1, 1,8$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 57D: 1-(6-хлор-3-((2-(дифторметокси)фенил)(гидрокси)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этан-1,2-диол



Добавляли 2,5% 2-пропаноловый раствор осмия тетроксид (0,139 мл, 0,011 ммоль) и NMO (195 мг, 1,66 ммоль) в смесь (6-хлор-2-винилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)(2-(дифторметокси)фенил)метанола (195 мг, 0,554 ммоль) в ацетоне (6 мл) и воде (1 мл) при комнатной температуре. После взбалтывания в течение 15 ч реакционную смесь гасили насыщенным аммония хлоридом (2 мл), разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл), сушили (магния сульфат), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. С помощью хроматографии на силикагеле с элюированием 0-10% метанола в дихлорметане получали 1-(6-хлор-3-((2-(дифторметокси)фенил)(гидрокси)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этан-1,2-диол (97 мг, 45% выход). LC/MS ($M+1$): 386,1; время удерживания HPLC: 0,67 мин (способ аналитической HPLC C); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,05-7,96 (m, 1H), 7,92-7,71 (m, 1H), 7,41-7,23 (m, 3H), 7,22-6,98 (m, 1H), 6,86-6,35 (m, 2H), 4,94 (dd, $J=7,5, 4,6$ Гц, 1H), 3,83-3,65 (m, 2H).

Промежуточные соединения 57E-транс и 57E-цис: транс-2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6,9-дигидро-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ол и цис-2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6,9-дигидро-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ол



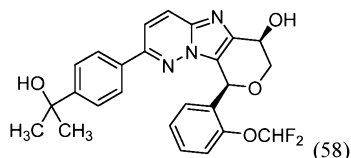
Смесь 1-(6-хлор-3-((2-(дифторметокси)фенил)(гидрокси)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)этан-1,2-диола (90 мг, 0,233 ммоль) и *p*-толуолсульфоновой кислоты (4,44 мг, 0,023 ммоль) в толуоле (2 мл) нагревали до 90°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (60 мл), промывали насыщенным натрия бикарбонатом (10 мл), водой (10 мл), соевым раствором (10 мл), сушили (магния сульфат), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография со сверхкритической подвижной фазой (колонка с 4-этилпиридином, 35°C, CO_2/MeOH (90/10)) давала цис-2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6,9-дигидро-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ол (20 мг, 23% выход). LC/MS ($M+1$): 368,0; время удерживания HPLC: 0,78 мин (способ аналитической HPLC C); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,04 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,44 (td, $J=7,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,33-7,24 (m, 3H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,16-6,72 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,92-4,88 (m, 1H), 4,24-4,00 (m, 2H). Также получали транс-2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6,9-дигидро-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ол (30 мг, 35% выход): LC/MS ($M+1$): 368,0; время удерживания HPLC: 0,76 мин (способ аналитической HPLC C); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,08 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,51-7,38 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,14 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,11-6,67 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,94 (t, $J=3,9$ Гц, 1H), 4,12 (dd, $J=12,2, 3,5$ Гц, 1H), 3,86 (dd, $J=12,2, 4,2$ Гц, 1H).

Пример 57.

Смесь транс-2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-7,9-дигидро-6Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ола (6 мг, 0,016 ммоль), (4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)бороновой кислоты (3,52 мг, 0,020 ммоль), аддукта $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (2,66 мг, 3,26 мкмоль) и 2,0М водного калия фосфата (0,016 мл, 0,033 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (0,8 мл) дегазировали азотом в закупоренном сосуде и нагревали до 90°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, 5-мкм частицы; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ аммония ацетатом; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ аммония ацетатом; градиент: 25-100% В за 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением рац-(6*S*,9*S*)-9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-7,9-дигидро-6Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ола (2,6 мг, 34% выход). LC/MS ($M+1$): 468,1;

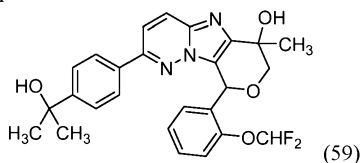
HPLC RT = 1,48 мин (способ аналитической HPLC А). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,18 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,55-7,42 (m, 3H), 7,42-7,20 (m, 2H), 7,20-7,10 (m, 1H), 6,93 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,87 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,11-3,98 (m, 1H), 3,73 (dd, $J=11,9, 5,2$ Гц, 1H), 1,41 (s, 6H).

Пример 58. Цис-9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6,9-дигидро-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ол

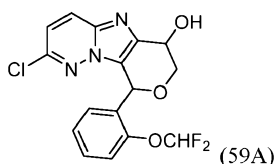


Соединение примера 58 получали согласно общей процедуре, описанной для получения промежуточного соединения 57F. Цис-2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-7,9-дигидро-6Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ол (6 мг, 0,016 ммоль) обрабатывали (4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)бороновой кислотой (3,52 мг, 0,020 ммоль) с получением цис-9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6,9-дигидро-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ола (1,8 мг, 24% выход). LC/MS ($M+1$): 468,1; HPLC RT = 1,46 мин (способ аналитической HPLC А). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,52-7,41 (m, 3H), 7,41-7,22 (m, 3H), 7,22-7,14 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,70 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,74 (br. s., 1H), 4,04 (br. s., 2H), 1,42 (s, 6H).

Пример 59. 9-(2-(Дифторметокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-метил-6,9-дигидро-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ол

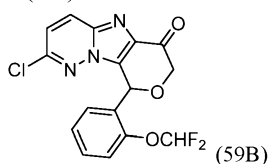


Промежуточное соединение 59А: 2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6,9-дигидро-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ол



Смесь 1-(6-хлор-3-((2-(дифторметокси)фенил)(гидроксиметил)имидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)этан-1,2-диола (90 мг, 0,233 ммоль) и п-толуолсульфоновой кислоты (4,44 мг, 0,023 ммоль) в толуоле (2 мл) нагревали до 90°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (60 мл), промывали насыщенным натрием бикарбонатом (10 мл), водой (10 мл), соевым раствором (10 мл), сушили (магния сульфат), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. С помощью хроматографии на силикагеле с элюированием 0-10% метанолом в дихлорметане получали 2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6,9-дигидро-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ол (60 мг, 70% выход). LC/MS ($M+1$): 368,0; время удерживания HPLC: 0,78 мин (способ аналитической HPLC С); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,04 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,44 (td, $J=7,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,33-7,24 (m, 3H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,16-6,72 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,92-4,88 (m, 1H), 4,24-4,00 (m, 2H).

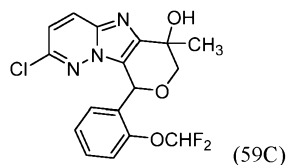
Промежуточное соединение 59В: 2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин-6(9Н)-он



Периодинан Десса-Мартина (69,2 мг, 0,163 ммоль) добавляли в смесь 2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-7,9-дигидро-6Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ола (40 мг, 0,109 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при комнатной температуре. После взбалтывания в течение 2 ч реакцию прерывали насыщенным натрием бикарбонатом (1 мл). Смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл), сушили (магния сульфат), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. С помощью хроматографии на силикагеле с элюированием 20-80% этилацетатом в гексанах получали 2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин-6(9Н)-он (30 мг, 75% выход). LC/MS ($M+1$): 366,0; время удерживания HPLC: 0,83 мин (способ аналитической HPLC С); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,06-7,95 (m, 1H), 7,49-7,34 (m, 1H), 7,26-

7,19 (m, 1H), 7,24-7,07 (m, 2H), 7,01 (dd, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 6,85-6,39 (m, 2H), 4,49-4,26 (m, 2H).

Промежуточное соединение 59C: 2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6-метил-6,9-дигидро-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол

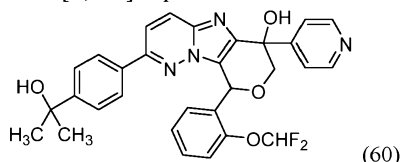


Добавляли 3,0М эфирный раствор метилмагния бромид (0,027 мл, 0,082 ммоль) в смесь 2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-7,9-дигидро-6Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-она (10 мг, 0,027 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) при 0°C. После взбалтывания при этой температуре в течение 30 мин реакцию прерывали насыщенным натрия бикарбонатом (1 мл). Смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл), сушили (магния сульфат), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. С помощью хроматографии на силикагеле с элюированием 0-10% метанолом в дихлорметане получали 2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6-метил-6,9-дигидро-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол в виде смеси 3:2 двух диастереомеров (6 мг, 58% выход). LC/MS (M+1): 382,0; время удерживания HPLC: 0,80 мин (способ аналитической HPLC C); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,20-7,93 (m, 1H), 7,57-7,37 (m, 1H), 7,41-7,23 (m, 2H), 7,16 (dd, J=7,6, 6,5 Гц, 1H), 7,05-6,65 (m, 2H), 6,54-6,38 (m, 1H), 4,06-3,73 (m, 2H), 1,67 (d, J=15,5 Гц, 3H).

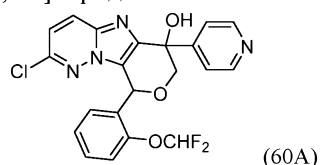
Пример 59.

Соединение примера 59 получали согласно общей процедуре, описанной для получения соединения примера 57. 2-Хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6-метил-6,9-дигидро-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол (6 мг, 0,016 ммоль) обрабатывали (4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)бороновой кислотой (3,39 мг, 0,019 ммоль) с получением 9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-метил-6,9-дигидро-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ола в виде смеси 3:2 двух диастереомеров (4,6 мг, 49% выход). LC/MS (M+1): 482,1; HPLC RT = 0,74 мин (способ аналитической HPLC C); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,46-8,22 (m, 1H), 8,20-8,01 (m, 1H), 7,76-7,64 (m, 2H), 7,64-7,46 (m, 3H), 7,46-7,32 (m, 2H), 7,32-7,14 (m, 2H), 7,12-6,68 (m, 1H), 6,53 (d, J=12,1 Гц, 1H), 4,24-3,86 (m, 2H), 1,86-1,65 (m, 3H), 1,55 (d, J=2,6 Гц, 6H).

Пример 60. 9-(2-(Дифторметокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-(пиридин-4-ил)-6,9-дигидро-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол

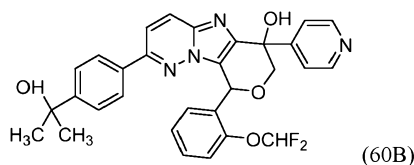


Промежуточное соединение 60A: 2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6-(пиридин-4-ил)-6,9-дигидро-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол



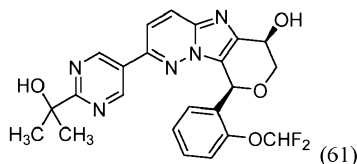
Добавляли 1,0М раствор в гексанах н-бутиллития (0,051 мл, 0,082 ммоль) в смесь 4-йодпиридина (16,7 мг, 0,082 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) при -78°C. После взбалтывания при -78°C в течение 10 мин к полученной в результате смеси добавляли раствор 2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-7,9-дигидро-6Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-она (10 мг, 0,027 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл). Полученную в результате смесь взбалтывали при -78°C в течение 30 мин, гасили метанолом (0,5 мл), нагревали до комнатной температуры и концентрировали. С помощью хроматографии на силикагеле с элюированием 0-5% метанолом в дихлорметане получали 2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6-(пиридин-4-ил)-6,9-дигидро-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол в виде смеси 4:1 двух диастереомеров (6 мг, 49% выход). LC/MS (M+1): 445,1; время удерживания HPLC: 0,67 мин (способ аналитической HPLC C); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,61-8,50 (m, 2H), 8,04 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,69-7,64 (m, 2H), 7,56-7,44 (m, 1H), 7,39-7,29 (m, 2H), 7,21 (td, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 7,12-7,04 (m, 1H), 7,00-6,67 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 4,03-3,89 (m, 1H).

Промежуточное соединение 60B: 9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-(пиридин-4-ил)-6,9-дигидро-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол



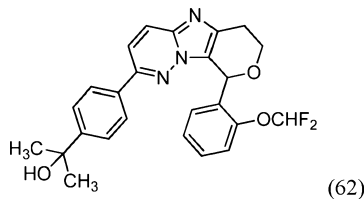
Согласно условиям, подобным описанным для получения соединения примера 57, 2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6-(пиридин-4-ил)-7,9-дигидро-6Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ол (6 мг, 0,013 ммоль) обрабатывали (4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)бороновой кислотой (2,91 мг, 0,016 ммоль) с получением 9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-(пиридин-4-ил)-6,9-дигидро-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ола в виде смеси 4:1 двух диастереомеров (3,6 мг, 37% выход). LC/MS (M+1): 545,3; HPLC RT = 0,69 мин (способ аналитической HPLC C); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,83 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 8,55-8,20 (m, 2H), 8,11-7,98 (m, 1H), 7,91-7,79 (m, 1H), 7,73-7,48 (m, 5H), 7,42-7,21 (m, 3H), 6,91-6,55 (m, 2H), 4,44-4,12 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 6H).

Пример 61. Цис-9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-6,9-дигидро-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ол

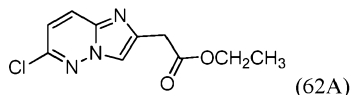


Соединение примера 61 получали согласно общей процедуре для получения соединения примера 57: цис-2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-7,9-дигидро-6Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ол (8 мг, 0,022 ммоль) обрабатывали 2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-олом (6,90 мг, 0,026 ммоль) с получением цис-9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-6,9-дигидро-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин-6-ола (1,0 мг, 10% выход). LC/MS (M+1): 470,1; HPLC RT = 1,18 мин (способ аналитической HPLC A). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,00 (br. s, 2H), 8,39-8,22 (m, 1H), 7,94-7,81 (m, 1H), 7,55-6,98 (m, 6H), 6,36 (br. s, 1H), 4,88-4,69 (m, 1H), 4,11-3,96 (m, 2H), 1,49 (br. s, 6H).

Пример 62. 2-(4-(9-(2-(Дифторметокси)фенил)-7,9-дигидро-6Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)фенил)пропан-2-ол

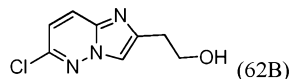


Промежуточное соединение 62А: этил-2-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)ацетат



Смесь 6-хлорпиридазин-3-амин (1,01 г, 7,80 ммоль) и этил-4-бром-3-оксобутаноата (2,12 г, 10,1 ммоль) в этаноле (10 мл) нагревали до 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, подщелачивали 1,0N водным натрием гидроксидом (8 мл), разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл), сушили (магния сульфат), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. С помощью хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом от нуля до 60% в гексанах получали желаемый этил-2-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)ацетат (805 мг, 43% выход). LC/MS (M+1): 240,0; время удерживания HPLC: 0,69 мин (способ аналитической HPLC C); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,10 (d, J=0,6 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=9,5, 0,6 Гц, 1H), 7,30 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,21 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,90 (s, 2H), 1,31-1,23 (m, 3H).

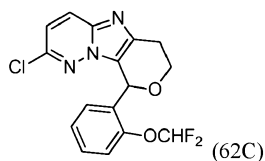
Промежуточное соединение 62В: 2-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)этанол



Натрия борогидрид (339 мг, 8,97 ммоль) добавляли в смесь этил-2-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)ацетата (430 мг, 1,794 ммоль) в этаноле (5 мл) при 0°C. После взбалтывания при комнатной температуре в течение 2 ч смесь гасили насыщенным аммония хлоридом (5 мл), разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл), сушили (магния сульфат), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. С помощью хроматографии на силикагеле с элюированием 0-10% метанолом в дихлорметане получали желаемый 2-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)этанол

(130 мг, 37% выход). LC/MS (M+1): 198,1; время удерживания HPLC: 0,45 мин (способ аналитической HPLC C). ЯМР указывал содержание ~30% примеси. Содержащий примесь материал передавали на следующую стадию без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 62C: 2-хлор-9-(2-(диформетокси)фенил)-7,9-дигидро-6Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин

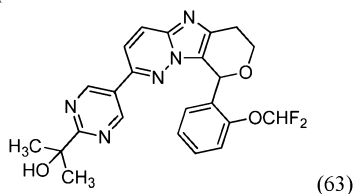


Смесь 2-(6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)этанола (105 мг, 0,531 ммоль), 2-(диформетокси)бензальдегида (137 мг, 0,797 ммоль), пиридиния п-толуолсульфоната (1001 мг, 3,98 ммоль) и натрия сульфата (377 мг, 2,66 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) нагревали при 80°C в закупоренном сосуде в течение 15 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), сушили (магния сульфат), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. С помощью хроматографии на силикагеле с элюированием 0-5% метанолом в дихлорметане получали желаемый 2-хлор-9-(2-(диформетокси)фенил)-7,9-дигидро-6Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин (48 мг, 26% выход). LC/MS (M+1): 351,9; время удерживания HPLC: 0,83 мин (способ аналитической HPLC C). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,99 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,43 (ddd, J=8,2, 7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,35-7,11 (m, 3H), 7,13-6,60 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,22 (dt, J=11,6, 5,1 Гц, 1H), 4,04 (ddd, J=11,8, 7,4, 4,4 Гц, 1H), 3,18-3,07 (m, 1H), 3,05-2,91 (m, 1H).

Пример 62.

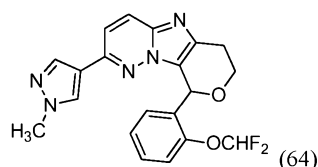
Смесь 2-хлор-9-(2-(диформетокси)фенил)-7,9-дигидро-6Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазина (10 мг, 0,028 ммоль), (4-(2-гидроксипропан-2-ил) фенил)бороновой кислоты (6,14 мг, 0,034 ммоль), аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,64 мг, 5,69 мкмоль) и 2,0М водного калия фосфата (0,028 мл, 0,057 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,8 мл) дегазировали азотом в закупоренном сосуде и нагревали до 90°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×200 мм, 5-мкм частицы; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ аммония ацетатом; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ аммония ацетатом; градиент: 25-100% В за 20 мин, затем 5-минутное удерживание при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания с получением 2-(4-(9-(2-(диформетокси)фенил)-7,9-дигидро-6Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)фенил)пропан-2-ола (11,8 мг, 90% выход). LC/MS (M+1): 452,0; HPLC RT = 1,60 мин (способ аналитической HPLC В). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,11 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,55-7,41 (m, 3H), 7,41-7,22 (m, 2H), 7,22-7,06 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,18 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,11 (d, J = 16,6 Гц, 1H), 3,01-2,81 (m, 1H), 1,42 (s, 6H).

Пример 63. 2-(5-(9-(2-(Диформетокси)фенил)-7,9-дигидро-6Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол



Согласно процедуре, подобной описанной в стадии D примера 11, 2-хлор-9-(2-(диформетокси)фенил)-7,9-дигидро-6Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин (12 мг, 0,034 ммоль) обрабатывали 2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-олом (10,8 мг, 0,041 ммоль) с получением 2-(5-(9-(2-(диформетокси)фенил)-7,9-дигидро-6Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ола (5,7 мг, 35% выход). LC/MS (M+1): 454,0; HPLC RT = 1,17 мин (способ аналитической HPLC В). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,00 (s, 2H), 8,28 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,90 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,57-7,41 (m, 1H), 7,37-6,96 (m, 4H), 6,41 (s, 1H), 4,18 (d, J=11,3 Гц, 1H), 4,01 (t, 1H), 3,18-3,03 (t, 1H), 2,96 (d, J=16,3 Гц, 1H), 1,46 (s, 6H).

Пример 64. 9-(2-(Диформетокси)фенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7,9-дигидро-6Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-б]пиридазин



Согласно процедуре, подобной описанной в стадии D примера 11, 2-хлор-9-(2-(дифторметокси)фенил)-7,9-дигидро-6H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин (12 мг, 0,034 ммоль) обрабатывали 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом (8,52 мг, 0,041 ммоль) с получением 9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7,9-дигидро-6H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазина (9,2 мг, 65% выход). LC/MS (M+1): 398,0; HPLC RT = 1,08 мин (способ аналитической HPLC B). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,13-7,96 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,34-7,24 (m, 2H), 7,20-7,02 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,88 (d, J=16,2 Гц, 1H).

Биологические анализы.

Фармакологические свойства соединений в соответствии с настоящим изобретением могут быть подтверждены рядом биологических анализов. Следующие типичные биологические анализы выполняли с соединениями в соответствии с настоящим изобретением.

Анализ индуцированной TNF или CD40L реакции в системе HEK-Blue.

Тестируемые соединения, серийно разбавленные в DMSO, помещали в аналитический планшет (Labcyte, № по каталогу LP-0200) при конечных концентрациях, варьирующих от 0,004 до 25 мкМ. Затем в аналитический планшет добавляли TNFα (конечная концентрация 0,5 нг/мл) или CD40L (конечная концентрация 30 нг/мл) в аналитическом буфере [DMEM, 4,5 г/л глюкозы (Gibco, № по каталогу 21063-029), 10% FBS (Sigma, F4135), 1% пенициллина-стрептомицина (Gibco, № по каталогу 15140-122), 1% Anti-Anti (Gibco, № по каталогу 15240-112) и 2 mM L-глутамин (Gibco, № по каталогу 25030-081)]. После 30-минутной предварительной инкубации при 37°C и 5% CO₂ клетки HEK-Blue-CD40L (InvivoGen, код по каталогу hkb-cd40), содержащие репортерный ген NF-κB-контролируемой секретируемой щелочной фосфатазы, высевали на аналитический планшет с плотностью 20000 клеток на лунку. Затем данный планшет инкубировали в течение 18 ч при 37°C и 5% CO₂. Экспрессию секретируемой щелочной фосфатазы измеряли с использованием QUANTI-Blue (InvivoGen, код по каталогу qep-qb1) согласно инструкциям изготовителя и аналитический планшет считывали на PerkinElmer Envision при 620 нм.

Данные ингибирования для тестируемого соединения в диапазоне концентраций наносили на график в виде процентного ингибирования тестируемым соединением (100% = максимальное ингибирование). Значения IC₅₀ определяли после внесения поправки на фон [(считывание образца - среднее низкого контроля)/(среднее высокого контроля - среднее низкого контроля)],

при этом низкий контроль представляет собой DMSO без стимуляции, а высокий контроль представляет собой DMSO со стимуляцией. IC₅₀ определяли как концентрацию тестируемого соединения, которая обеспечивает 50% ингибирование, и измеряли количественно с использованием 4-параметрового логистического уравнения для подгонки данных.

В табл. 3 изложены значения IC₅₀, измеряемые в анализе индуцированной TNF реакции в системе HEK-Blue для соединений примеров 1-64 в соответствии с настоящим изобретением. Результаты в табл. 3 представлены в следующем виде: "A" представляет значение IC₅₀ менее 1 мкМ, "B" представляет значение IC₅₀ в диапазоне от 1 мкМ до менее 10 мкМ; а "C" представляет значение IC₅₀ в диапазоне от 10 до 25 мкМ. Соединения в соответствии с настоящим изобретением, представленные в примерах 1-64, демонстрировали измеряемые в анализе индуцированной TNF реакции в системе HEK-Blue значения IC₅₀ 25 мкМ или меньше.

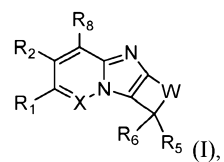
Таблица 3

№ прим.	Анализ индуцированной TNF реакции в системе НЕК-Blue Значение IC ₅₀
1	A
2	A
3	B
4	A
5	B
6	A
7	B
8	A
9	B
10	B
11	C
12	A
13	A
14	B
15	B
16	B
17	B
18	C
19	B
20	C
21	B
22	B
23	B
24	A
25	B
26	A
27	B
28	B
29	B
30	B
31	B
32	B

33	A
34	B
35	B
36	B
37	B
38	B
39	A
40	B
41	B
42	A
43	B
44	A
45	B
46	B
47	B
48	C
49	B
50	B
51	C
52	B
53	B
54	B
55	B
56	B
57	B
58	A
59	B
60	B
61	C
62	A
63	A
64	B

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его соль, где

X представляет собой N;

W представляет собой -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂O-, -CH(OH)CH₂O-, -C(CH₃)(OH)CH₂O-, -C(OH)(пириди-
нил)CH₂O-, -CH₂CH₂NH-, -CHFCH₂NH- или -CH(OH)CH₂NH-;

R₁ представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил, при этом каждый замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из Cl, -CH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₂CH₃)₂OH, -C(CH₃)(CH₂CH₃)OH, -CH(CH₃)OCH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂C(CH₃)₃, -OCH₂CH(CH₃)₂, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂(метоксифенила), -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(CH₃), -C(O)NH₂, -C(O)(морфолинила), -C(O)(метоксиазетидинила), -C(O)NH(циклопропила), гидроксциклопропила, морфолинила и карбоксиметилпиперазинила;

R₂ представляет собой H;

R₅ представляет собой фенил, замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из F, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃, -OCHF₂ и -OCF₃;

R₆ представляет собой H или -CH₃ и

R₈ представляет собой H.

2. Соединение по п.1 или его соль, при этом указанное соединение представляет собой (+/-)-9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин (1);

(+/-)-2-(4-(9-(2-(дифторметокси)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)фенил)пропан-2-ол (2);

(+/-)-2-(5-(9-(2-(дифторметокси)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (3);

(+/-)-цис и транс-9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол (4 и 5);

цис-(6R,9R)-9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол (6);

цис-(6S,9S)-9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол (7);

(+/-)-цис-2-(4-((6S,9S)-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)фенил)пропан-2-ол (8);

(+/-)-транс-2-(4-(9-(2-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)фенил)пропан-2-ол (9);

(+/-)-цис-2-(5-(9-(2-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (10);

(+/-)-цис-9-(2-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин (11);

цис-(1S,4S)-2-(4-(9-(2-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)фенил)пропан-2-ол (12);

цис-(1R,4R)-2-(4-(9-(2-(дифторметокси)фенил)-6-фтор-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)фенил)пропан-2-ол (13);

транс-(6R,9S)-9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол (14);

транс-(6S,9R)-9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол (15);

цис-(6R,9S)-9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол (16);

9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол (17);

(4-(9-(2-(дифторметокси)фенил)-6-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-метоксиазетидин-1-ил)метанон (18);

(4-(9-(2-(дифторметокси)фенил)-6-гидроксипропан-2-ил)фенил)-3-метоксиазетидин-1-ил)метанон (19);

N-циклопропил-4-(9-(2-(дифторметокси)фенил)-6-гидроксипропан-2-ил)фенил)бензамид (20);

N-циклопропил-5-(9-(2-(дифторметокси)фенил)-6-гидроксипропан-2-ил)фенил)пиколинамид (21);

2-(4-(5-(9-(2-(дифторметокси)фенил)-6-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)уксусную кислоту (22);

(+/-)-транс-9-(4-фтор-2-метоксифенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол (23);

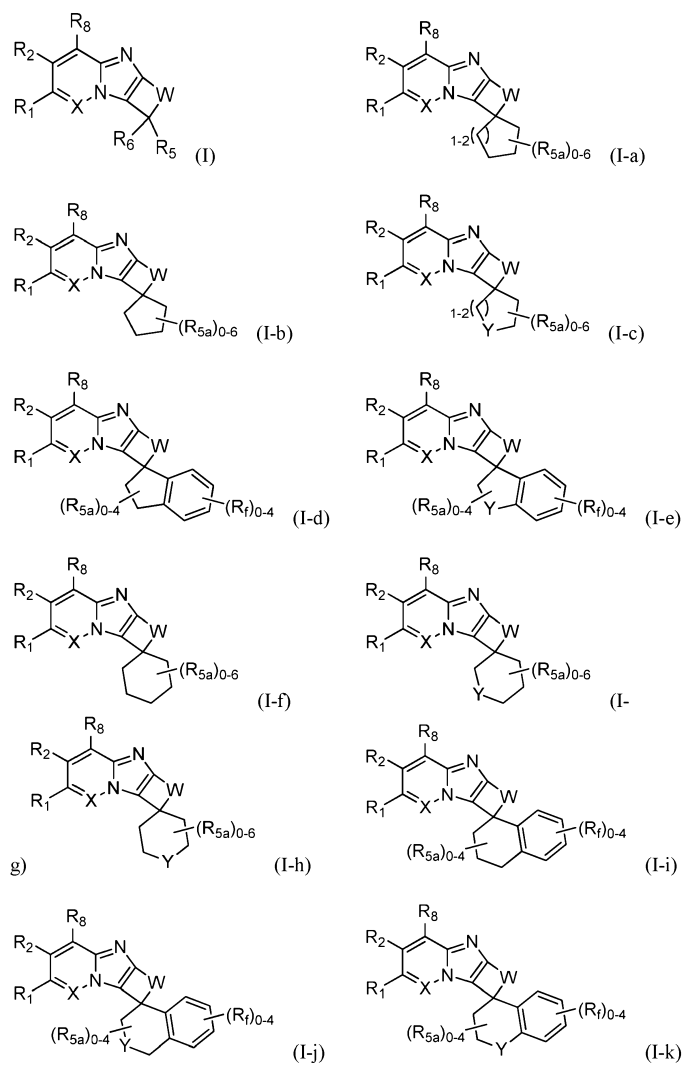
(+/-)-транс-9-(2-этилфенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол (24);

(+/-)-цис-9-(2-этилфенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол (25);

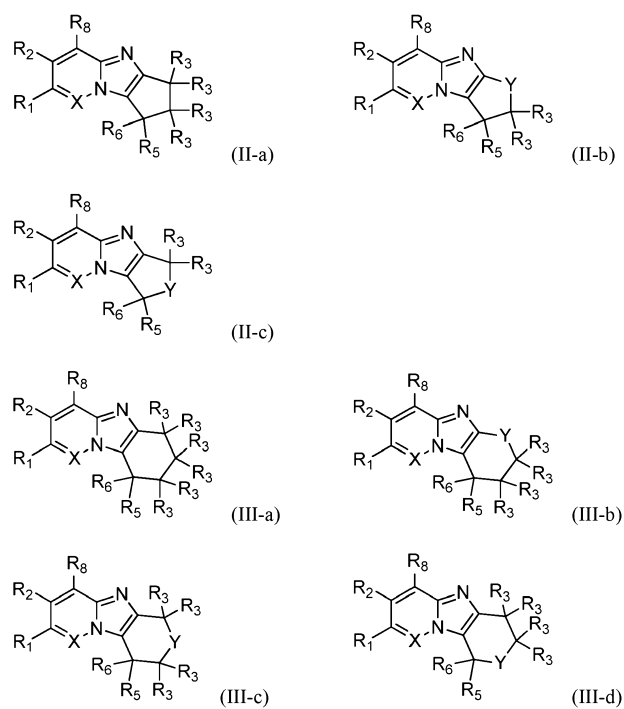
2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-9-(2-(трифторметокси)фенил)-6,7,8,9-тетрагидропиридо[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол (26);

[illegible]

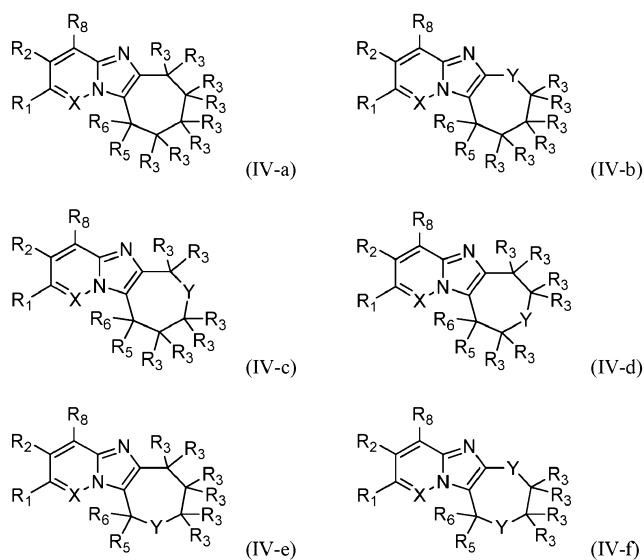
- цис-9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6,9-дигидро-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол (58);
- 9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-метил-6,9-дигидро-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол (59);
- 9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-(пиридин-4-ил)-6,9-дигидро-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол (60);
- цис-9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-6,9-дигидро-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол (61);
- цис-9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-ил)-6,9-дигидро-7Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ол (61);
- 2-(4-(9-(2-(дифторметокси)фенил)-7,9-дигидро-6Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)фенил)пропан-2-ол (62);
- 2-(5-(9-(2-(дифторметокси)фенил)-7,9-дигидро-6Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)пиримидин-2-ил)пропан-2-ол (63) или
- 9-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(1-метил-1Н-пирозол-4-ил)-7,9-дигидро-6Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-b]пиридазин (64).
3. Фармацевтическая композиция для лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания, содержащая одно или несколько соединений по п.1 или их соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.
4. Применение соединения по п.1 для лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания.
5. Применение по п.4, при этом заболевание выбрано из болезни Крона, язвенного колита, астмы, болезни "трансплантат против хозяина", отторжения аллотрансплантата, хронического обструктивного заболевания легких, болезни Грейвса, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, волчаночно-го нефрита, кожной красной волчанки, псориаза, ассоциированных с криопирином периодических синдромов, ассоциированных с рецептором TNF периодических синдромов, семейной средиземноморской лихорадки, развившейся у взрослых болезни Стилла, ювенильного идиопатического артрита с системным началом, множественного склероза, невропатической боли, подагры и подагрического артрита.
6. Применение соединения по п.1 в изготовлении лекарственного средства для лечения воспалительного или аутоиммунного заболевания.



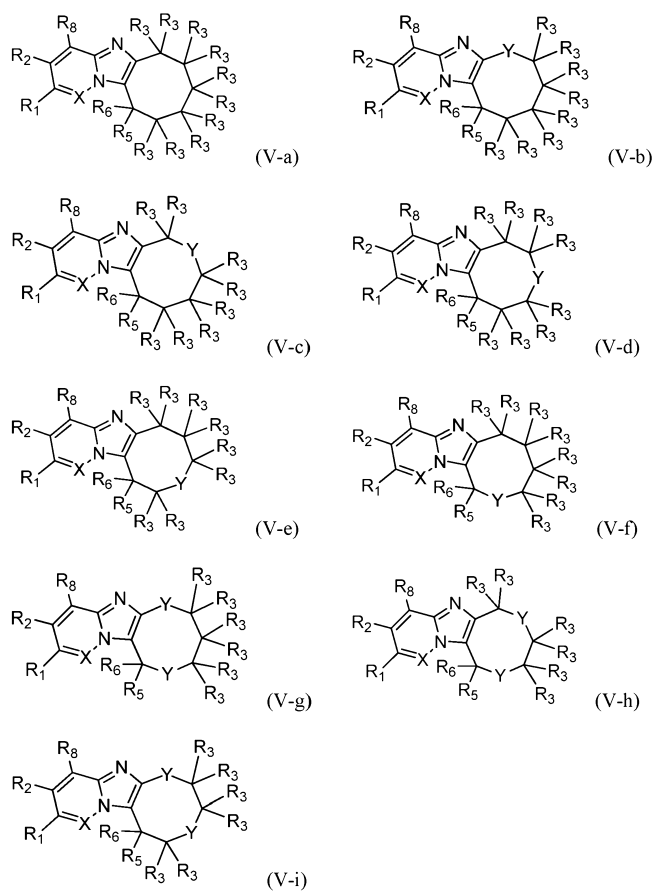
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2