



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20241617 T1

HR P20241617 T1

(12) PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTEVA EUROPSKOG PATENTA

(51) MKP:

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 31.01.2025.

(21) Broj predmeta: P20241617T

(22) Datum podnošenja: 14.07.2021.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2021069649
Datum podnošenja međunarodne prijave: 14.07.2021.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 21743186.5
Datum podnošenja europske prijave patenta: 14.07.2021.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2022013307
Datum međunarodne objave: 20.01.2022.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 4182308 A1
Datum objave europske prijave patenta: 24.05.2023.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 4182308 B1
Datum objave europskog patenta: 04.09.2024.

(31) Broj prve prijave: 20185890

(32) Datum podnošenja prve prijave: 15.07.2020.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26/A, 43122 Parma, IT
Daniela Pizzirani, 43122 Parma, IT
Matteo Biagetti, 43122 Parma, IT
Paolo Ronchi, 43122 Parma, IT
Paolo Bruno, 43122 Parma, IT
Sara Guariento, 43122 Parma, IT
Barbara Bertani, 43122 Parma, IT
Daniele Pala, 43122 Parma, IT
Alessio Barilli, 43122 Parma, IT

(74) Zastupnik:

Odvjetnica Željka Filipčić, 10000 Zagreb, HR

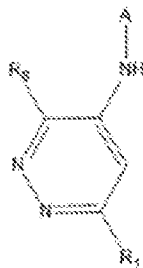
(54) Naziv izuma:

PIRIDAZINILNI AMINO-DERIVATI KAO INHIBITORI ALK5

HR P20241617 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj formule (I)



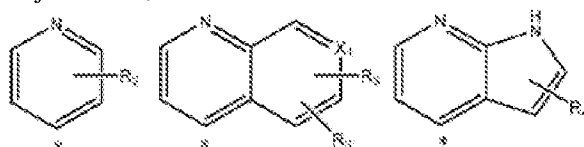
(I)

5 pri čemu

pri čemu

R₁ je aril opcionalno supstituiran s jednom ili više skupina odabranih od atoma halogena, -(C₁-C₆)alkila i -(C₁-C₆)halogenalkila;

A je odabran iz skupina koje čine **A1**, **A2** te **A3**

**A1****A2****A3**

R₂ je odabran iz skupine koju čine -NR₅C(O)R₆ te -NR₅R₆;

X₁ je C, CH ili N;

R₃ je odabran iz skupine koju čine -C(O)NR₅R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OR₇, -NR₅C(O)R₇ te -OC(O)NR₅R₇;

R_{3'} je H ili je odabran iz skupine koju čine -(C₁-C₆)alkoksi, -OH, -C(O)O-(C₁-C₆)alkil te -C(O)NH-heterocikloalkil, pri čemu je spomenuti heterocikloalkil supstituiran jednim -(C₁-C₆)alkilom;

R₄ je odabran iz skupine koju čine -C(O)NR₅R₇ i -C(O)heterocikloalkil, gdje je spomenuti heterocikloalkil opcionalno supstituiran s jednim ili više -(C₁-C₆)alkila;

R₅ je H ili -(C₁-C₆)alkil;

R₆ je odabran iz skupine koju čine -(C₁-C₆)alkilen-NR_AR_B; -NH-(C₁-C₆)alkilen-heterocikloalkil, pri čemu je spomenuti heterocikloalkil opcionalno supstituiran s jednim ili više -(C₁-C₆)alkilom; heteroaril opcionalno supstituiran s jednom ili više skupina odabranih od -(C₁-C₆)alkilen-NR_AR_C i -(C₁-C₆)alkilen-heterocikloalkila, pri čemu je spomenuti heterocikloalkil opcionalno supstituiran s jednim ili više -(C₁-C₆)alkila; -(C₁-C₆)alkilen-NR_C-(C₁-C₆)alkilen-NR_AR_C; -(C₁-C₆)alkilen-NR_A-C(O)O-(C₁-C₆)alkil; cikloalkil opcionalno supstituiran heterocikloalkilom, gdje je spomenuti heterocikloalkil opcionalno supstituiran s jednim ili više -(C₁-C₆)alkilom; heterocikloalkil opcionalno supstituiran s jednim ili više -(C₁-C₆)alkilom; -(C₁-C₆)alkilen-N-oksidi-heterocikloalkil; te -(C₁-C₆)alkilen-heterocikloalkil, pri čemu je spomenuti heterocikloalkil opcionalno supstituiran s jednom ili više skupina odabranih od -OH, halogena, -(C₁-C₆)alkila, -(C₁-C₆)alkoksija, -(C₁-C₆)alkilen-OH, -(C₁-C₆)alkilen-CN, -(C₁-C₆)halogenalkila, -C(O)-(C₁-C₆)alkila, -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₆)alkila, -C(O)O-cikloalkila, -C(O)O-heterocikloalkila, -(C₁-C₆)alkilen-C(O)O-R_C, -(C₁-C₆)alkilen-NR_C-C(O)O-(C₁-C₆)alkila, -SO₂-(C₁-C₆)alkila, -(C₁-C₆)alkilen-NH₂, -(C₁-C₆)alkilen-NR_AR_C, -(C₁-C₆)alkilen-SO₂-(C₁-C₆)alkila, -(C₁-C₆)alkilen-NHSO₂-(C₁-C₆)alkila, -SO₂-(C₁-C₆)alkila te okso;

R₇ je odabran iz skupine koju čine:

- (C₁-C₆)alkilen-NR_AR_B;

- heterocikloalkil opcionalno supstituiran s jednom ili više skupina odabranih od -(C₁-C₆)alkila, -(C₁-C₆)alkilen-SO₂-(C₁-C₆)alkila, -(C₁-C₆)alkilen-OH, -(C₁-C₆)alkilen-NR_AR_C, heterocikloalkila, -C(O)O-heterocikloalkila, -(C₁-C₆)alkilen-heterocikloalkila, gdje je svaki od spomenutih heterocikloalkila opcionalno supstituiran s jednim ili više -(C₁-C₆)alkila;

- -(C₁-C₆)alkilen-C(O)-heterocikloalkil, gdje je spomenuti heterocikloalkil opcionalno supstituiran s jednim ili više -(C₁-C₆)alkila;

te

- -(C₁-C₆)alkilen-heterocikloalkil, gdje je spomenuti heterocikloalkil opcionalno supstituiran s jednom ili više skupina odabranih od -(C₁-C₆)alkila, -(C₁-C₆)alkoksija, -(C₁-C₆)alkilen-OH, -(C₁-C₆)alkilen-CN, -(C₁-C₆)halogenalkila, -C(O)-(C₁-C₆)alkila, -(C₁-C₆)alkilen-C(O)O-(C₁-C₆)alkila, -C(O)O-(C₁-C₆)alkila, -(C₁-C₆)alkilen-NH₂, -(C₁-C₆)alkilen-NR_AR_C, -(C₁-C₆)alkilen-CONR_AR_C, -(C₁-C₆)alkilen-NR_C-CO-(C₁-C₆)alkila, -(C₁-C₆)alkilen-NR_C-C(O)O-(C₁-C₆)alkila, -(C₁-C₆)alkilen-NHSO₂-(C₁-C₆)alkila, -SO₂-(C₁-C₆)alkila te -(C₁-C₆)alkilen-SO₂-(C₁-C₆)alkila;

R_A je odabran iz skupine koju čine -(C₁-C₆)alkil i -(C₁-C₆)alkilen-OH;

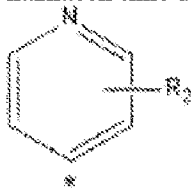
R_B je heterocikloalkil;

R_c je H ili odabran iz skupine koju čine $-(C_1-C_6)$ alkil i $-(C_1-C_6)$ alkilen-OH;

R_8 je H ili je odabran iz skupine koju čine $-(C_1-C_6)$ alkil, cikloalkil, $-(C_1-C_6)$ alkilen-OH, $-(C_1-C_6)$ alkilen-C(O)O- (C_1-C_6) alkil, -cikloalkil-C(O)O- (C_1-C_6) alkil te $-(C_1-C_6)$ halogenalkil;

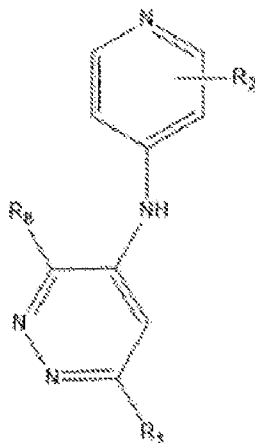
i njihove farmaceutski prihvatljive soli.

2. Spoj formule (I) prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time** da A jest skupina A1



A1

predstavljena formulom (Ia)



(Ia)

R_1 je aril opcionalno supstituiran s jednom ili više skupina odabranih od atoma halogena, $-(C_1-C_6)$ alkila te $-(C_1-C_6)$ halogenalkila;

R_2 je odabran iz skupine koju čine $-NR_5C(O)R_6$ i $-NR_5R_6$;

R_5 je H ili $-(C_1-C_6)$ alkil;

R_6 je odabran iz skupine koju čine $-(C_1-C_6)$ alkilen- NR_AR_B ; $-NH-(C_1-C_6)$ alkilen-heterocikloalkil, gdje je spomenuti heterocikloalkil opcionalno supstituiran s jednim ili više $-(C_1-C_6)$ alkilom; heteroaril opcionalno supstituiran s jednom ili više skupina odabranih od $-(C_1-C_6)$ alkilen- NR_AR_C i $-(C_1-C_6)$ alkilen-heterocikloalkila, gdje je spomenuti heterocikloalkil opcionalno supstituiran s jednim ili više $-(C_1-C_6)$ alkilom; $-(C_1-C_6)$ alkilen- $NR_C-(C_1-C_6)$ alkilen- NR_AR_C ; $-(C_1-C_6)$ alkilen- $NR_A-C(O)O-(C_1-C_6)$ alkil; cikloalkil opcionalno supstituiran heterocikloalkilom, gdje je spomenuti heterocikloalkil opcionalno supstituiran s jednim ili više $-(C_1-C_6)$ alkilom; heterocikloalkil opcionalno supstituiran s jednim ili više $-(C_1-C_6)$ alkilom; $-(C_1-C_6)$ alkilen-N-oksido-heterocikloalkil; te $-(C_1-C_6)$ alkilen-heterocikloalkil, gdje je spomenuti heterocikloalkil opcionalno supstituiran s jednom ili više skupina odabranih od -OH, halogena, $-(C_1-C_6)$ alkila, $-(C_1-C_6)$ alkoksija, $-(C_1-C_6)$ alkilen-OH, $-(C_1-C_6)$ alkilen-CN, $-(C_1-C_6)$ halogenalkila, $-C(O)-(C_1-C_6)$ alkila, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_6)$ alkila, $-C(O)O$ -cikloalkila, $-C(O)O$ -heterocikloalkila, $-(C_1-C_6)$ alkilen- $C(O)O-R_C$, $-(C_1-C_6)$ alkilen- $NR_C-C(O)O-(C_1-C_6)$ alkila, $-SO_2-(C_1-C_6)$ alkila, $-(C_1-C_6)$ alkilen- NH_2 , $-(C_1-C_6)$ alkilen- NR_AR_C , $-(C_1-C_6)$ alkilen- $SO_2-(C_1-C_6)$ alkila, $-(C_1-C_6)$ alkilen- $NHSO_2-(C_1-C_6)$ alkila, $-SO_2-(C_1-C_6)$ alkila te okso;

R_A je $-(C_1-C_6)$ alkil;

R_B je heterocikloalkil;

R_c je H ili odabran iz skupine koju čine $-(C_1-C_6)$ alkil te $-(C_1-C_6)$ alkilen-OH;

R_8 je H ili je odabran iz skupine koju čine $-(C_1-C_6)$ alkil, cikloalkil, $-(C_1-C_6)$ alkilen-OH, $-(C_1-C_6)$ alkilen-C(O)O- (C_1-C_6) alkil, -cikloalkil-C(O)O- (C_1-C_6) alkil te $-(C_1-C_6)$ halogenalkil;

i njihove farmaceutski prihvatljive soli.

3. Spoj formule (Ia) prema patentnom zahtjevu 2 odabran između najmanje jednog od:

N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-(morfolin-4-il)propanamid;

N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-(piperazin-1-il)propanamid;

N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}piridin-2-il)ciklopropankarboksamid;

N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-4-(morfolin-4-il)butanamid;

N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propanamid;

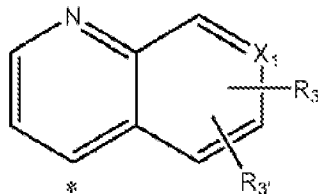
N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)ciklopropankarboksamid;

N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propanamid;

N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-[metil(oksetan-3-il)amino]propanamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-1-metilpiperidin-4-karboksamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-(4-metil-2-oksopiperazin-1-il)propanamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-(4-metil-3-oksopiperazin-1-il)propanamid;
 5 3-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}piridin-2-il)propanamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-(3-metil-1,3-diazinan-1-il)propanamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-(4-metansulfonilpiperazin-1-il)propanamid;
 3-(3-acetil-1,3-diazinan-1-il)-N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}piridin-2-il)propanamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-(3-metansulfonil-1,3-diazinan-1-
 10 il)propanamid;
 N-4-[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]-N2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]piridin-2,4-diamin;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-[4-(2,2,2-trifluoretil)piperazin-1-
 il]propanamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-[3-(2,2,2-trifluoretil)-1,3-diazinan-1-
 15 il]propanamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)butanamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-(piperazin-1-il)propanamid;
 3-[4-(2-aminoetil)piperazin-1-il]-N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-
 il)propanamid;
 20 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-(morfolin-4-il)propanamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-[3-etoksi-3-(hidroksimetil)-azetid-
 1-il]propanamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-[4-(2-hidroksietil)piperazin-1-
 il]propanamid;
 25 metil-N-[2-(4-{2-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-
 il)karbamoil}etil)piperazin-1-il)etil]karbamat;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]aminopiridin-2-il)-3-[4-(2-metansulfoniletil)piperazin-1-
 il]propanamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-[4-(2-cijanoetil)piperazin-1-
 30 il]propanamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-4-metilpiperazin-1-karboksamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-1-metilpiperidin-4-karboksamid;
 metil-4-{2-[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)karbamoil}etil]piperazin-2-
 35 karboksilat;
 4-(3-((4-((6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il)amino)piridin-2-il)amino)-3-oksopropil)piperazin-2-
 karboksilna kiselina;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-{2-
 (metilamino)etil}amino}propanamid;
 metil-4-{2-[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)karbamoil}etil]-1-
 40 metilpiperazin-2-karboksilat;
 4-{2-[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)karbamoil}etil]-1-metilpiperazin-2-
 karboksilna kiselina;
 metil-2-(4-{[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)karbamoil}etil]piperazin-1-
 il)acetat;
 45 metil-2-(4-{2-[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)karbamoil}etil]piperazin-2-
 il)acetat;
 metil-2-(4-{2-[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)karbamoil}etil]-1-
 metilpiperazin-2-il)acetat;
 metil-1-{2-[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)karbamoil}etil]-4-
 50 metilpiperazin-2-karboksilat;
 metil-2-(1-{2-[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)karbamoil}etil]-4-
 metilpiperazin-2-il)acetat;
 metil-2-(1-{2-[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)karbamoil}etil]piperazin-2-
 il)acetat;
 55 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-[4-[2-(metilamino)etil]piperazin-1-
 il]propanamid;
 metil-N-[2-(4-{2-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-
 il)karbamoil}etil]piperazin-1-il)etil]-N-metil-karbamat;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-2-[4-[2-(metilamino)etil]piperazin-1-
 60 il]acetamid;
 metil-N-[2-(4-{[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-
 il)karbamoil}etil]piperazin-1-il)etil]-N-metil-karbamat;

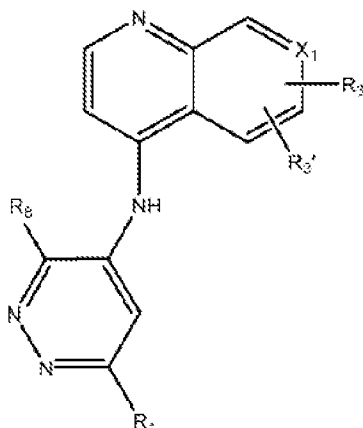
2-[4-(2-aminoetil)piperazin-1-il]-N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)acetamid;
 metil-N-[2-(4-{[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)karbamoil]metil}piperazin-1-il)etil]karbamit;
 5 4-{2-[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)karbamoil]etil}-1,1-dimetilpiperazin-1-ij hidroklorid klorid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-il]propanamid;
 10 metil-4-{2-[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)karbamoil]etil}-1-(propan-2-il)piperazin-2-karboksilat;
 2-(4-{2-[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)karbamoil]etil}piperazin-2-il)oktana kiselina;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-2-(morfolin-4-il)acetamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]aminopiridin-2-il)-3-(tiomorfolin-4-il)propanamid;
 15 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-{5-metil-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-il}propanamid hidroklorid;
 etil 4-{2-[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)karbamoil]etil}-1-metilpiperazin-2-karboksilat;
 4-{[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)karbamoil]metil}morfolin-4-ij-4-olat;
 20 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-[4-(2,2,2-trifluoretil)piperazin-1-il]propanamid;
 propan-2-il 4-{2-[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)karbamoil]etil}-1-metilpiperazin-2-karboksilat;
 ciklopropil 4-{2-[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)karbamoil]etil}-1-
 25 metilpiperazin-2-karboksilat;
 oksetan-3-il 4-{2-[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)karbamoil]etil}-1-metilpiperazin-2-karboksilat;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-(1-okso-1H-tiomorfolin-4-il)propanamid;
 30 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-2-[4-(2,2,2-trifluoretil)piperazin-1-il]acetamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-(1,1-diokso-1⁶-tiomorfolin-4-il)propanamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-{4-metil-4,7-diazaspiro[2.5]oktan-7-
 35 il}propanamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-[4-(2-metansulfonamidoetil)piperazin-1-il]propanamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-{6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-
 40 il}propanamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propanamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-(4-hidroksipiperidin-1-il)propanamid;
 1-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]urea;
 1-(4-((6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il)amino)piridin-2-il)-3-((1-metilpiperidin-4-il)metil)urea;
 45 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-2-{6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il}acetamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-2-[4-metil-4,7-diazaspiro[2.5]oktan-7-il]acetamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-(3,4-dimetilpiperazin-1-
 50 il)propanamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-{6-metil-3,6-diazabicyklo[3.1.1]heptan-3-il}propanamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-{2-metil-5-oksa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il}propanamid;
 55 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-2-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-karboksamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-2-metil-2,8-diazaspiro[4.5]dekan-8-karboksamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2,4-difluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-
 60 il)propanamid;
 N-(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-2-(1,4-diazepan-1-il)acetamid;

- N-(4-{ [6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il] amino}piridin-2-il)-1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-4-karboksamid;
 N-(4-{ [6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-karboksamid;
 5 N-(4-{ [6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il] amino}piridin-2-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)acetamid;
 N-(4-{ [6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-4-(1,4-diazepan-1-il)butanamid;
 N-(4-{ [6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)butanamid;
 10 cis N-(4-{ [6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)ciklobutan-1-karboksamid;
 N-(4-{ [6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-[2-(hidroksimetil)-4-metilpiperazin-1-il]propanamid;
 N-(4-{ [6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-2-(piperazin-1-il)acetamid;
 N-(4-{ [6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)acetamid;
 15 N-4-[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]-N-2-{ 1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-pirazol-3-il}piridin-2,4-diamin;
 N-(4-{ [6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-[3-(hidroksimetil)-4-metilpiperazin-1-il]propanamid;
 N-(4-{ [6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamid;
 20 N-(4-{ [6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-ciklopropilpiridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propanamid;
 N-(4-{ [6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-(hidroksimetil)piridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propanamid;
 25 metil-N-[2-(4-{ [(4-{ [6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-(hidroksimetil)piridazin-4-il]amino}piridin-2-il)karbamoil]metil}piperazin-1-il)etil]-N-metilkarbamit];
 N-(4-{ [6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-(hidroksimetil)piridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamid;
 N-(4-{ [6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-(hidroksimetil)piridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)acetamid;
 30 N-(4-{ [6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-(hidroksimetil)piridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-2-{2-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il}acetamid;
 N-(4-{ [6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-(trifluormetil)piridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propanamid;
 N-(4-{ [6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-(trifluormetil)piridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-[4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il]propanamid;
 35 N-(4-{ [6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-(trifluormetil)piridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-[4-(2-metansulfoniletil)piperazin-1-il]propanamid;
 N-(4-{ [6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-(trifluormetil)piridazin-4-il]amino}piridin-2-il)-3-[4-(2-cijanoetil)piperazin-1-il]propanamid;
 40 metil-3-[6-(5-klor-2-fluorfenil)-4-((2-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propanamido]piridin-4-il) amino)piridazin-3-il]propanoat;
 metil-(1s,4s)-4-(6-(5-klor-2-fluorfenil)-4-((2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propanamido)piridin-4-il)amino)piridazin-3-il)cikloheksan-1-karboksilat;
 metil-(1r,4r)-4-(6-(5-klor-2-fluorfenil)-4-((2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propanamido)piridin-4-il)amino)piridazin-3-il)cikloheksan-1-karboksilat;
 45 N-[4-({6-[5-(difluormetil)-2-fluorfenil]-3-metilpiridazin-4-il} amino)piridin-2-il]-3-(4-metilpiperazin-1-il)propanamid;
 metil-4-(6-(5-klor-2-fluorfenil)-4-((2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propanamido)piridin-4-il)amino)piridazin-3-il)butanoat.
- 50 4. Spoj formule (I) prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time** da A jest skupina A2



A2

predstavljena formulom (Ib)



(Ib)

R₁ je aril opcionalno supstituiran s jednom ili više skupina odabranih od atoma halogena te -(C₁-C₆)alkila;

X₁ je C, CH ili N;

R₃ je odabran iz skupine koju čine -C(O)NR₅R₇, -C(O)OR₇, -OC(O)R₇, -OR₇, -NR₅C(O)R₇ te -OC(O)NR₅R₇;

R_{3'} je H ili je odabran iz skupine koju čine -(C₁-C₆)alkoksi, -OH, -C(O)O-(C₁-C₆)alkil te -C(O)NH-heterocikloalkil, gdje je spomenuti heterocikloalkil supstituiran jednim -(C₁-C₆)alkilom;

R₅ je H ili -(C₁-C₆)alkil;

R₇ je odabran iz skupine koju čine:

- (C₁-C₆)alkilen-NR_AR_B;

- heterocikloalkil opcionalno supstituiran s jednom ili više skupina odabranih od -(C₁-C₆)alkila, -(C₁-C₆)alkilen-SO₂-(C₁-C₆)alkila, -(C₁-C₆)alkilen-OH, -(C₁-C₆)alkilen-NR_AR_C, heterocikloalkila, -C(O)O-heterocikloalkila, -(C₁-C₆)alkilen-heterocikloalkila, gdje je svaki od spomenutih heterocikloalkila opcionalno supstituiran s jednim ili više -(C₁-C₆)alkilom;

- (C₁-C₆)alkilen-C(O)-heterocikloalkil, gdje je spomenuti heterocikloalkil opcionalno supstituiran s jednim ili više -(C₁-C₆)alkilom; te

- (C₁-C₆)alkilen-heterocikloalkil, gdje je spomenuti heterocikloalkil opcionalno supstituiran s jednom ili više skupina odabranih od -(C₁-C₆)alkila, -(C₁-C₆)alkoksija, -(C₁-C₆)alkilen-OH, -(C₁-C₆)alkilen-CN, -(C₁-C₆)halogenalkila, -C(O)-(C₁-C₆)alkila, -C(O)O-(C₁-C₆)alkila, -(C₁-C₆)alkilen-C(O)O-(C₁-C₆)alkila, -(C₁-C₆)alkilen-NH₂, -(C₁-C₆)alkilen-NR_AR_C, -(C₁-C₆)alkilen-CONR_AR_C, -(C₁-C₆)alkilen-NR_CCO-(C₁-C₆)alkila, -(C₁-C₆)alkilen-NR_C-C(O)O-(C₁-C₆)alkila, -(C₁-C₆)alkilen-NHSO₂-(C₁-C₆)alkila, -SO₂-(C₁-C₆)alkila te -(C₁-C₆)alkilen-SO₂-(C₁-C₆)alkila;

R_A je odabran iz skupine koju čine -(C₁-C₆)alkil te -(C₁-C₆)alkilen-OH;

R_B je heterocikloalkil;

R_C je H ili odabran iz skupine koju čine -(C₁-C₆)alkil te -(C₁-C₆)alkilen-OH;

R₈ je H ili odabran iz skupine koju čine -(C₁-C₆)alkil, -(C₁-C₆)alkilen-OH te -(C₁-C₆)halogenalkil; i njihove farmaceutski prihvatljive soli.

5. Spoj formule (Ib) prema patentnom zahtjevu 4 odabran između najmanje jednog od:

N-[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]-7-[2-(morfolin-4-il)etoksi]kinolin-4-amin;

4-{{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}-N-[2-(morfolin-4-il)etil]kinolin-7-karboksamid};

2-(morfolin-4-il)etil 4-{{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-6-karboksilat};

2-(morfolin-4-il)etil 4-{{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-karboksilat};

N-[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]-7-[2-(piperazin-1-il)etoksi]kinolin-4-amin;

4-{{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}-N-[2-(piperazin-1-il)etil]kinolin-7-karboksamid};

N-[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]kinolin-4-amin;

4-{{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]kinolin-7-karboksamid};

4-{{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}-N-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etil]kinolin-7-karboksamid};

N-[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]-7-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etoksi]kinolin-4-amin;

1-metilpiperidin-4-il 4-{{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-karboksilat};

4-{{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}-N-(1-metilzetidin-3-il)-1,7-naftiridin-6-karboksamid};

4-{{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}-N-(1-metilpiperidin-4-il)-1,7-naftiridin-6-karboksamid};

4-{{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il 4-metilpiperazin-1-karboksilat};

N-[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoksi]kinolin-4-amin;

N-[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]-7-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etoksi]kinolin-4-amin;

N-(4-{{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propanamid;

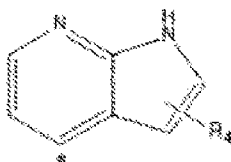
1-(4-{{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il)oksietil]piperazin-1-il)etan-1-on;

N-[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]-7-[2-(4-metansulfonilpiperazin-1-il)etoksi]kinolin-4-amin;

N-[6-[2-fluor-5-(propan-2-il)fenil]piridazin-4-il]-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]kinolin-4-amin;

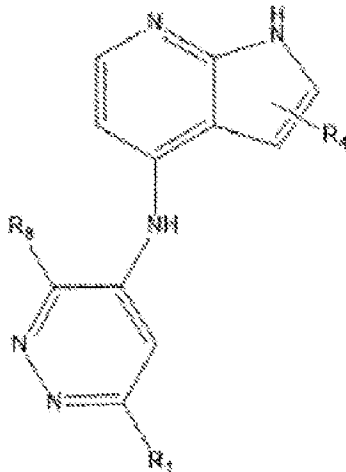
2-[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il)oksi]-1-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-on;
 N-[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]-7-{2-[4-(2,2,2-trifluoretil)piperazin-1-il]etoksi}kinolin-4-amin;
 N-[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]-7-{2-[metil(oksetan-3-il)amino]etoksi}kinolin-4-amin;
 4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il N-metil-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]karbamat;
 5 N-[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]kinolin-4-amin;
 4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il N-metil-N-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etil]karbamat;
 N-[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]-7-[3-(3-metil-1,3-diazinan-1-il)propoksi]kinolin-4-amin;
 4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il 4-(2-metansulfoniletil)piperazin-1-karboksilat;
 (3R)-1-metilpirolidin-3-il 4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-karboksilat;
 10 N-[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]-7-(2-{5-metil-oktahidropirol[3,4-c]pirol-2-il}etoksi)kinolin-4-amin;
 1-(3-{2-[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il)oksi]etil}-1,3-diazinan-1-il)etan-1-on;
 4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il 4-(2-hidroksietil)piperazin-1-karboksilat;
 (3S)-1-metilpirolidin-3-il 4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-karboksilat;
 15 metil-3-(4-{2-[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il)oksi]etil}piperazin-1-il)propanoat;
 4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il 4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-karboksilat;
 N-[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]-7-[2-(3-metil-1,3-diazinan-1-il)etoksi]kinolin-4-amin;
 3-(4-{2-[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il)oksi]etil}piperazin-1-il)-N-
 metilpropanamid;
 4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il 4-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etil]piperazin-1-
 20 karboksilat;
 7-{2-[4-(2-aminoetil)piperazin-1-il]etoksi}-N-[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]kinolin-4-amin;
 N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il)oksi]etil}piperazin-1-
 il)etil]metansulfonamid;
 N-[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]-7-(2-{4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il}etoksi)kinolin-4-amin;
 25 N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il)oksi]etil}piperazin-1-il)etil]acetamid;
 4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il 4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]piperidin-1-
 karboksilat;
 3-(4-{2-[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il)oksi]etil}piperazin-1-il)propannitril;
 2-(4-{2-[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il)oksi]etil}piperazin-1-il)etan-1-ol;
 30 N-[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]-7-[(1-metilpiperidin-4-il)oksi]kinolin-4-amin;
 2-{[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il)oksi]etil}piperazin-1-il)etil](2-
 hidroksietil)amino)etan-1-ol;
 metil-N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il)oksi]etil}piperazin-1-
 il)etil]karbamat;
 35 4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}kinolin-7-il 4-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etil]piperazin-1-
 karboksilat;
 3-(4-{2-[(4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il)oksi]etil}piperazin-1-il)pentan-1,5-diol;
 N-[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]-6-metoksi-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]kinolin-4-amin;
 N-[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoksi]kinolin-4-amin;
 40 N-[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]-7-[2-(3-metilimidazolidin-1-il)etoksi]kinolin-4-amin;
 4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il 4-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]piperazin-1-
 karboksilat;
 4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il 4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-karboksilat;
 4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il 2,8-diazaspiro[4.5]dekan-2-karboksilat;
 45 4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il 2-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-karboksilat;
 4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il 7-metil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-karboksilat;
 4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il 8-metil-2,8-diazaspiro[4.5]dekan-2-karboksilat;
 4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il 2-metil-2,6-diazaspiro[3.4]oktan-6-karboksilat;
 4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il (1R,4R)-5-metil-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-
 50 karboksilat;
 4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}kinolin-7-il 5-metil-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-
 karboksilat;
 4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il 3-(pirolidin-1-il)azetidin-1-karboksilat;
 4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il 4-(azetidin-1-il)piperidin-1-karboksilat;
 55 4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}kinolin-7-il 5-metil-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-
 karboksilat;
 4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]kinolin-6-ol;
 4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}kinolin-7-il 3-(pirolidin-1-il)azetidin-1-karboksilat;
 4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}kinolin-7-il 4-(azetidin-1-il)piperidin-1-karboksilat;
 60 4-{[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}kinolin-7-il (1R,4R)-5-metil-2,5-
 diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboksilat;

- 4-{{6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il}amino}kinolin-7-il (1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan-2-karboksilat;
 metil-4-{{6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-(hidroksimetil)piridazin-4-il}amino}-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]kinolin-6-karboksilat;
 5 1-(4-{{6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il}amino}kinolin-7-il) 3-oksetan-3-il 4-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etil]piperazin-1,3-dikarboksilat;
 metil-4-{{6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il}amino}-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi] kinolin-6-karboksilat;
 10 metil-4-{{6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il}amino}-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]kinolin-6-karboksilat;
 [6-(5-klor-2-fluorfenil)-4-({7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi] kinolin-4-il} amino)piridazin-3-il] metanol;
 N-[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-(trifluormetil)piridazin-4-il]-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]kinolin-4-amin.
6. Spoj formule (Ib) prema patentnom zahtjevu 4, **naznačen time** da R_3 je -OR₇; R_7 je odabran iz skupine koju čine -2-(morfolin-4-il)etil, -2-(piperazin-1-il)etil, -2-(4-metilpiperazin-1-il)etil, 2-(1-metilpiperidin-4-il)etil, -3-(4-metilpiperazin-1-il)propil, -2-(4-etilpiperazin-1-il)etil, -4-etil-1-(piperazin-1-il)etan-1-on, -2-(4-metansulfonilpiperazin-1-il)etil, -1-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-on, -2-[4-(2,2,2-trifluoetil)piperazin-1-il]etil, -2-[metil(oksetan-3-il)amino]etil, -3-(3-metil-1,3-diazinan-1-il)propil, -2-{5-metil-oktahidropirol[3,4-c]pirol-2-il}etil, -1-(3-etiltetrahidropirimidin-1(2H)-il)etan-1-on, metil-[4-etil-(piperazin-1-il)]propanoat, -2-(3-metil-1,3-diazinan-1-il)etil, -3-(4-etilpiperazin-1-il)-N-metilpropanamid, -2-[4-(2-aminoetil)piperazin-1-il]etil, -4-etil-[(piperazin-1-il)etil]metansulfonamid, -4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il-etil, N-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etil)acetamid, -3-(4-etilpiperazin-1-il)propionitril, -2-(4-etilpiperazin-1-il)etan-1-ol, 1-metilpiperidin-4-il, -2,2'-((2-(4-etilpiperazin-1-il)etil)azanediil)bis(etan-1-ol), metil-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etil)karbammat, -3-(4-etilpiperazin-1-il)pentan-1,5-diol, -(1-metilpiperidin-4-il)metil te -2-(3-metilimidazolidin-1-il)etil.
7. Spoj formule (I) prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time** da A jest skupina A3



A3

predstavljena formulom (Ic)



(Ic)

- R_1 je aril opcionalno supstituiran s jednim ili više atoma halogena;
 R_4 je odabran iz skupine koju čine -C(O)NR₅R₇ te -C(O)heterocikloalkil, gdje je spomenuti heterocikloalkil opcionalno supstituiran s jednim ili više -(C₁-C₆)alkila;
 R_5 je H ili -(C₁-C₆)alkil;
 R_7 je odabran iz skupine koju čine heterocikloalkil supstituiran s jednim ili više -(C₁-C₆)alkila te -(C₁-C₆)alkilen-heterocikloalkil, gdje je spomenuti heterocikloalkil opcionalno supstituiran s jednim ili više -(C₁-C₆)alkila; i njihove farmaceutski prihvatljive soli.
8. Spoj formule (Ic) prema patentnom zahtjevu 7 odabran između najmanje jednog od:
 4-{{6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il}amino}-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-pirol[2,3-b]piridin-3-karboksamid;
 4-{{6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il}amino}-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-pirol[2,3-b]piridin-2-karboksamid;
 4-{{6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il}amino}-N-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etil]-1H-pirol[2,3-b]piridin-2-karboksamid;

6-(5-klor-2-fluorfenil)-N-[2-(4-metilpiperazin-1 -karbonil)-1H-pirololo[2,3-b]piridin-4-il]piridazin-4-amin;
4- {[6-(5-klor-2-fluorfenil)piridazin-4-il]amino}-N-metil-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-pirololo[2,3-
b]piridin-2-karboksamid.

4- {[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-pirololo[2,3-
b]piridin-2-karboksamid;

4- {[6-(5-klor-2-fluorfenil)-3-metilpiridazin-4-il]amino}-N-metil-N-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-pirololo
[2,3-b]piridin-2-karboksamid.

- 5
9. Farmaceutski pripravak koji sadrži spoj formule (I) prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 8, u smjesi s jednim ili više farmaceutski prihvatljivih nosača ili ekscipijensa.
- 10
10. Farmaceutski pripravak prema patentnom zahtjevu 9 za davanje inhalacijom.
11. Spoj formule (I) prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 8 ili farmaceutski pripravak prema patentnim zahtjevima 9 i 10 za upotrebu kao lijek.
12. Spoj formule (I) ili farmaceutski pripravak za upotrebu prema patentnom zahtjevu 11 za sprječavanje i/ili liječenje bolesti, poremećaja ili stanja posredovanih signalnim putem ALK5 u sisavaca.
- 15
13. Spoj formule (I) ili farmaceutski pripravak za upotrebu prema patentnim zahtjevima 11 i 12 za sprječavanje i/ili liječenje fibroze i/ili bolesti, poremećaja ili stanja koji obuhvaćaju fibrozu.
14. Spoj formule (I) ili farmaceutski pripravak za upotrebu prema patentnom zahtjevu 13 za sprječavanje i/ili liječenje fibroze uključujući plućnu fibrozu, idiopatsku plućnu fibrozu (IPF), hepatičnu fibrozu, renalnu fibrozu, očnu fibrozu, srčanu fibrozu, arterijsku fibrozu i sistemska skleroza.
- 20
15. Spoj formule (I) ili farmaceutski pripravak za upotrebu prema patentnom zahtjevu 14 za sprječavanje i/ili liječenje idiopatske plućne fibroze (IPF).