



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128544** (13) **C2**
(51) МПК (2024.01)

C07D 487/10 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 11/00
A61P 29/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2022 00670	(72) Винахідник(и): Кутруфф Крістіан Андреас (DE), Бретшнайдер Том (DE), Годбу Седріккс (DE), Кольман Ханнес Фіпко (DE), Мартірес Домнік (DE), Рот Геральд Йюрген (DE)
(22) Дата подання заявки: 21.07.2020	(73) Володілець (володільці): БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ГМБХ, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 08.08.2024	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 19187617.6	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2013/061297 A1, 02.05.2013
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 22.07.2019	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 30.03.2022, Бюл.№ 13	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 07.08.2024, Бюл.№ 32	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2020/070547, 21.07.2020	

(54) ПОХІДНІ N-МЕТИЛ, N-(6-(МЕТОКСИ)ПІРИДАЗИН-3-ІЛ)АМІНУ ЯК МОДУЛЯТОРИ АУТОТАКСИНУ (АТХ) ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ АБО ФІБРОЗНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

(57) Реферат:

Даний винахід належить до похідних N-метил, N-(6-(метокси)піридазин-3-іл)аміну як модуляторів аутотаксину (АТХ) для лікування запальних захворювань дихальних шляхів або

UA 128544 C2

фіброзних захворювань, таких як, наприклад, ідіопатичне захворювання легень (IFF) або системний склероз (SSc). Прикладом таких сполук є 1-(6-(4-(((6-((6-(трифторметил) піридин-3-іл)метокси)піридазин-3-іл)аміно)метил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)етан-1-он (приклад 1.1).

Галузь, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до нових піридазинів, до способів їх одержання, до фармацевтичних композицій, які їх містять і до їх застосування в терапії, зокрема, при лікуванні й/або профілактиці захворювань і порушень, опосередкованих аутотаксином.

5 Передумови для створення винаходу

Аутотаксин (ATX; ENPP2) являє собою секретований фермент, який відповідає за гідроліз лізофосфатидилхоліну (LPC) до біоактивного ліпиду лізофосфатидової кислоти (LPA) за рахунок його активності лізофосфоліпази D. У свою чергу, LPA проявляє свої ефекти шляхом взаємодії із шістьма GPCR (рецептори LPA 1-6, LPAR1-6) (Houben AJ, 2011). Передача сигналів ATX-LPA була задіяна, наприклад, в ангиогенезі, хронічному запаленні, аутоімунних захворюваннях, фіброзних захворюваннях, прогресуванні раку і метастазуванні пухлин. Наприклад, LPA, впливаючи на LPAR1, індукуює міграцію, проліферацію й диференціювання фібробластів легень; модулює функцію епітеліального й ендотеліального бар'єрів; і сприяє апоптозу епітеліальних клітин легень (Budd, 2013). Було показано, що інгібування ATX, делеція гену LPAR1 і селективні антагоністи LPAR1 є ефективними на доклінічних моделях фіброзу легень і шкіри (Tager AM, 2008; Swaney J, 2010, Casetelino FV, 2016).

У пацієнтів з ідіопатичним фіброзом легень (ІФЛ) рівні LPA у рідині бронхоальвеолярного лаважу є підвищеними (Tager і співавт., 2008, Nat. Med.), а у фіброзній тканині легень людини були виявлені підвищені концентрації ATX. (Oikonomou і співавт., 2012, AJRCMB). Рівні LPA є підвищеними у конденсаті видихуваного повітря у суб'єктів з ІФЛ (Montesi і співавт., 2014_BMCPM), а рівень LPC підвищений у 2 разі в сироватці у стабільних пацієнтів з ІФЛ (Rindlisbacher і співавт., 2018, Resp. Res.).

Тому, підвищені рівні ATX і/або підвищені рівні LPA, змінена експресія рецептора LPA і змінні відповіді на LPA можуть впливати на низку патофізіологічних станів, пов'язаних з передачею сигналів ATX-LPA.

Інтерстиціальні захворювання легень (ILD) характеризуються запаленням і фіброзом інтерстицію, тканини і простору між повітряними мішечками легень (du Bois, Nat. Rev. Drug Discov. 2010, 9, 129-140). ILD може виникнути, коли ушкодження легень викликає ненормальну реакцію на загоєння. Таким чином, ILD також охоплюють прогресувальні фіброзуючі інтерстиціальні захворювання легень (PFILD), при яких реакція на ушкодження легень стає прогресувальною, здатною до самопідтримки і незалежною від вихідної клінічної асоціації або тригера. Найбільш помітними PF-ILD є ідіопатичний легеневи фіброз (IPF) і системний склероз-ILD (SSc-ILD).

IPF являє собою хронічне фіброзне незворотне і насамкінець смертельне захворювання легень, яке характеризується прогресувальним фіброзом інтерстицію легень, який призводить до зменшення об'єму легень і прогресувальній легеневої недостатності. IPF також характеризується специфічним гістопатологічним патерном, відомим як звичайна інтерстиціальна пневмонія (UIP) (Raghu і співавт, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 183: 788–824).

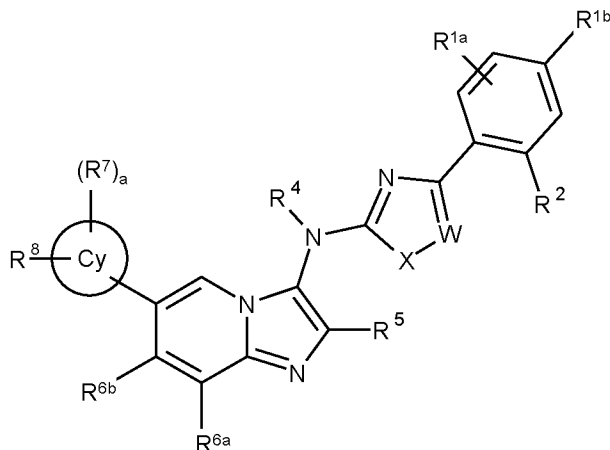
Системний склероз (SSc), який також називають склеродермією, являє собою імуніопосередковане ревматичне захворювання складної етіології. Це мультиорганне гетерогенне захворювання, що характеризується великим фіброзом, васкулопатією і аутоантитілами проти різних клітинних антигенів з високою смертністю. Воно являє собою рідке захворювання, орфанне захворювання зі значною незадовільною медичною потребою. Ранні клінічні ознаки SSc можуть бути різними. На ранніх стадіях захворювання часто проявляються синдром Рейно і гастроезофагеальний рефлюкс (Rongioletti F, і співавт., J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29: 2399–404). У деяких пацієнтів спостерігають запальні захворювання шкіри, набряклі й опухлі пальці рук, скелетно-м'язове запалення або такі конституціональні прояви, як стомлюваність. Надлишкове відкладення колагену в шкірі пацієнтів робить шкіру товстою і жорсткою. У деяких пацієнтів спостерігають органні прояви захворювання, такі як фіброз легень, легенева артеріальна гіпертензія, ниркова недостатність або шлунково-кишкові ускладнення. Крім того, одним із найбільш розповсюджених проявів імунного залучення є наявність аномальних рівнів аутоімунних антитіл до ядра власних клітин (антиядерних антитіл або ANA), які спостерігають майже у всіх з SSc (Guiducci S і співавт., Isr Med Assoc J 2016; 18: 141–43). ILD і легенева артеріальна гіпертензія (PAH) є найбільш частими причинами смерті пацієнтів з SSc (Tyndall AJ і співавт. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1809–15).

Пацієнтів з SSc розділяють на дві основні підгрупи захворювань: дифузний шкірний системний склероз і обмежений шкірний системний склероз (LeRoy EC, і співавт., J Rheumatol 1988; 15:202-5). Три клінічні ознаки - надмірний фіброз (рубцювання), васкулопатія й аутоімунітет - ймовірно, лежать в основі процесів, які призводять до різних проявів, що є характерними для SSc. У даний час SSc розглядають як прояв нерегульованого або

дисфункціонального відновлення сполучної тканини до ушкодження (Denton CP і співавт., Lancet 2017; 390: 1685–99).

Тому бажано забезпечити сильнодієві інгібітори АТХ.

- Огляд інгібіторів АТХ різних структурних класів представлений в D. Castagna і співавт. (J.Med.Chem. 2016, 59, 5604-5621). В заявці WO 2014/139882 описані сполуки, які є інгібіторами АТХ, що мають узагальнену структурну формулу:



- Приклад 2 там додатково описаний в N. Desroy, і співавт. (J.Med.Chem. 2017, 60, 3580-3590 як приклад 11) як перший у своєму класі інгібітор АТХ, що проходить клінічну оцінку для лікування ідіопатичного легеневого фіброзу. У С. Kutruff, і співавт. (ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257) розкритий інгібітор АТХ BI-2545 (приклад 19), який значно знижує рівні LPA in vivo.

Докладний опис винаходу

- У даному винаході представлені нові піридазини, які неочікувано є сильними інгібіторами аутоксину (Аналіз А), які додатково характеризуються:

- високою ефективністю в цільній крові людини (Аналіз В) і
- суттєвим зниженням рівнів концентрації LPA у плазмі in vivo протягом декількох годин (Аналіз С).

- Сполуки згідно з даним винаходом є придатними як засоби для лікування або профілактики захворювань або станів, у яких беруть участь активність АТХ і/або передача сигналів LPA, які залучені до етіології або патології захворювання або іншим чином зв'язані щонайменше з одним симптом захворювання. Передача сигналів АТХ-LPA задіяна, наприклад, в ангіогенезі, хронічному запаленні, аутоімунних захворюваннях, фіброзних захворюваннях, прогресуванні раку і метастазуванні пухлини.

Сполуки відповідно до винаходу перевершують сполуки, розкриті у попередньому рівні техніки, з точки зору комбінації наступних параметрів:

- дієвість як інгібіторів АТХ,
- дієвість як інгібіторів АТХ в цільній крові людини,
- зниження рівнів концентрації LPA у плазмі in vivo протягом декількох годин.

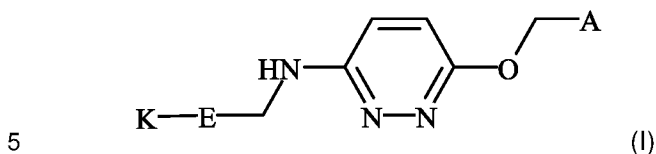
АТХ являє собою розчинний білок плазми, який є активним у гепаринізованій цільній крові. Його субстрат LPC має високу надлишковість, його концентрація знаходиться в діапазоні мкм. Таким чином, аналіз цільної крові при фізіологічних концентраціях субстрату є дуже актуальним аналізом, який дозволяє прогнозувати ефективність інгібіторів АТХ in vivo.

- Зниження LPA in vivo визначають шляхом вимірювання концентрації LPA в плазмі після перорального введення сполук згідно з даним винаходом. LPA являє собою дуже сильний біоактивний ліпід, який ефективно активує низхідні шляхи через LPA-рецептори 1-6 залежно від концентрації. Виражене і стійке блокування утворення LPA шляхом інгібування АТХ оцінюють шляхом вимірювання ступеню зменшення LPA через 8 годин після введення дозування сполуки. Таким чином, сильне зниження рівня LPA у плазмі через 8 годин свідчить про ефективність і стійку тривалість дії in vivo, а також про стійкий цільовий вплив на рецептори LPA.

Сполуки згідно з даним винаходом структурно відрізняються від прикладів 2 і 12 в заявці WO 2014/139882 і прикладу 19 в ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257 тем, що вони містять центральне піридазинове ядро із замісниками в 3- і 6-положеннях. Ця структурна відмінність неочікувано призводить до чудової комбінації (i) інгібування АТХ, (ii) інгібування АТХ в цільній крові людини і (iii) зниження рівнів концентрації LPA в плазмі in vivo протягом декількох годин.

Відповідно, сполуки згідно з даним винаходом показують високу взаємодію з мішенню *in vivo*, і можна очікувати, що вони будуть мати більш високу ефективність у людей.

У даному винаході представлені нові сполуки відповідно до формули (I)

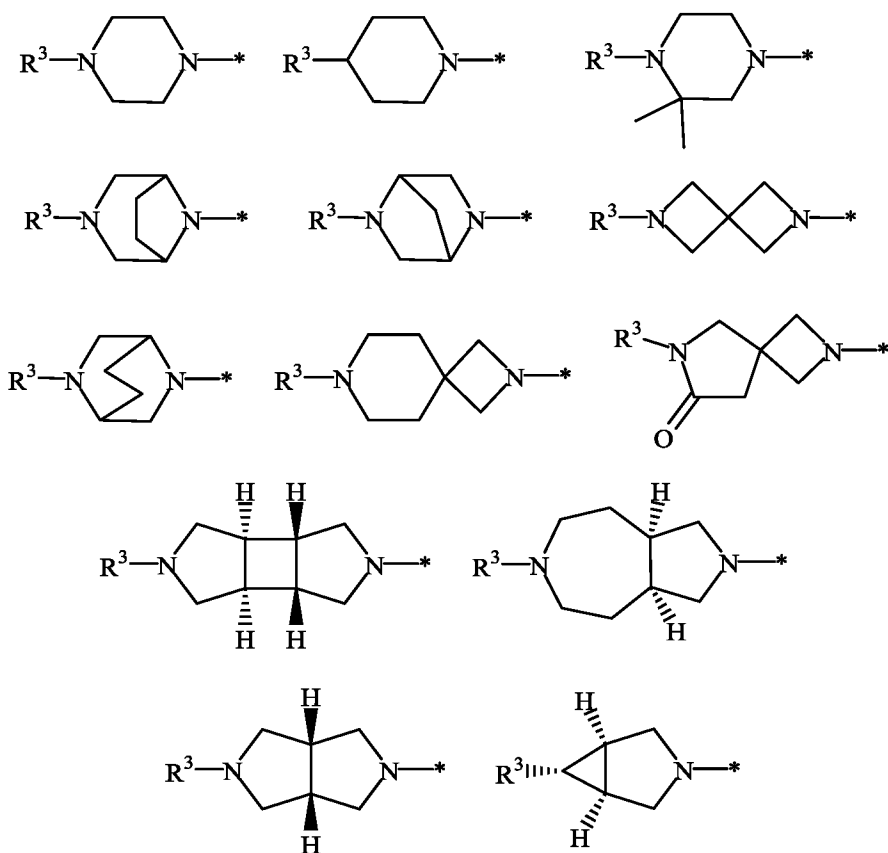


у якій

A являє собою піридил, заміщений одним або двома членами групи, що містить у себе фтор і F₁₋₇-фтор-C₁₋₃-алкіл;

10 E вибраний з групи, що містить у себе феніл і піридил, необов'язково вибраний з одного або двох членів групи, що містить у себе фтор і F₁₋₇-фтор-C₁₋₃-алкіл;

K вибраний з групи, що містить у себе



15

R³ вибраний з групи, що містить у себе R⁴(O)C-, оксетаніл, метил, R⁵(O)C(CH₃)N- і R⁵(O)CHN-;

R⁴ являє собою метил;

R⁵ являє собою метил.

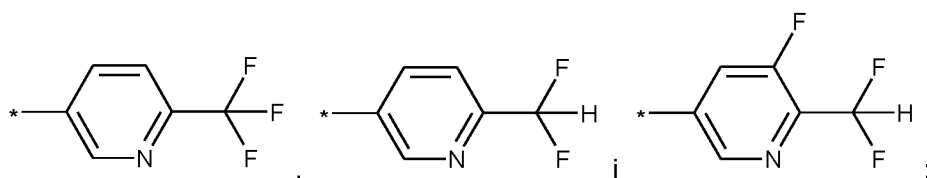
20

Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (I), у якій A являє собою піридил, заміщений одним або двома членами з групи, що містить у себе F, F₁₋₃-фтор-C₁-алкіл; і замісники E і K визначені як у попередньому варіанті здійснення.

Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (I), у якій A являє собою піридил, заміщений одним або двома членами з групи, що містить у себе F, F₂HC і F₃C; і замісники E і K визначені як у попередньому варіанті здійснення.

25

Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (I), у якій A вибраний з групи, що містить у себе



і замісники Е і К визначені як у будь-якому з попередніх варіантів здійснення.

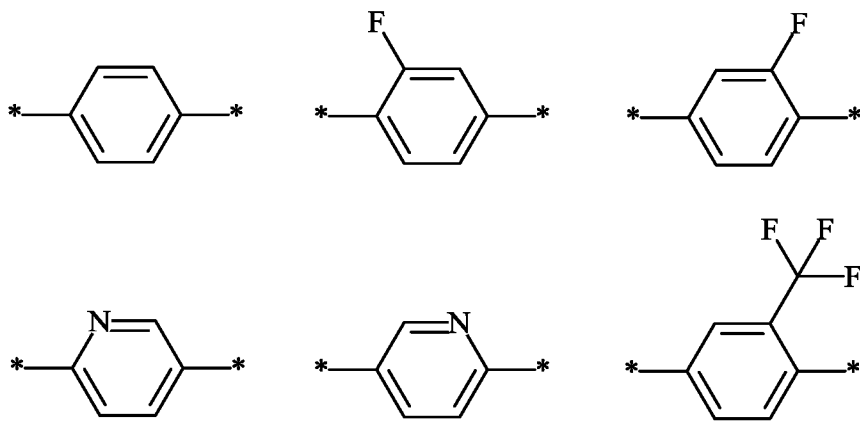
Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (I), у якій Е
5 вибраний з групи, що містить у себе феніл і піридил, необов'язково заміщений одним або двома членами з групи, що містить у себе F, F₂HC і F₃C;

і замісники А і К визначені як у будь-якому з попередніх варіантів здійснення.

Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (I), у якій Е
10 вибраний з групи, що містить у себе феніл і піридил, необов'язково заміщений одним або двома членами з групи, що містить у себе F і F₃C;

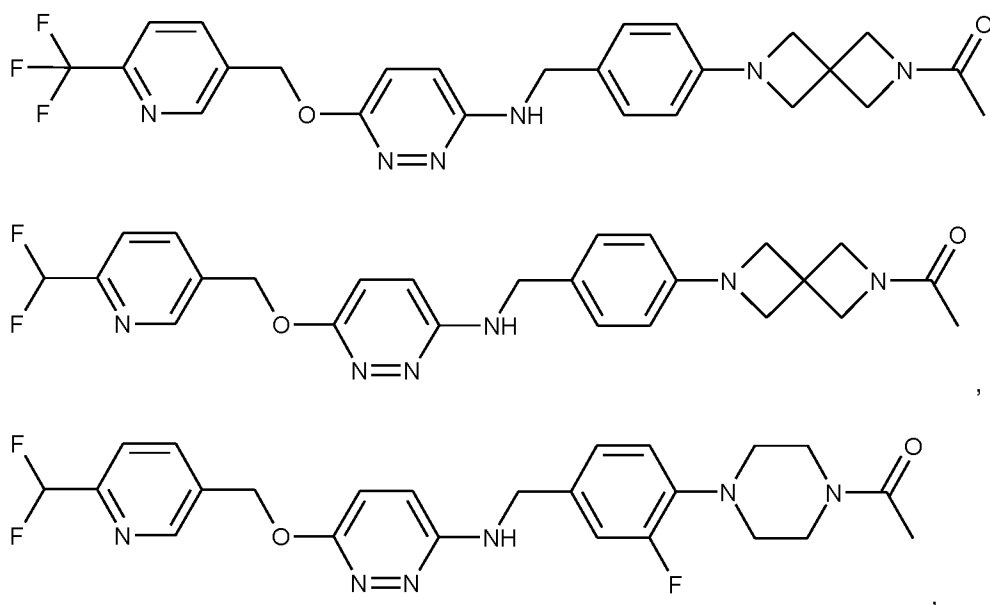
і замісники А і К визначені як у будь-якому з попередніх варіантів здійснення.

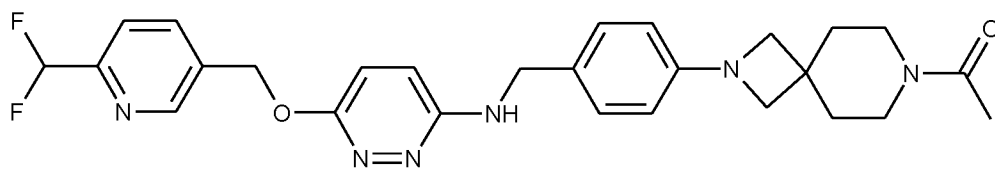
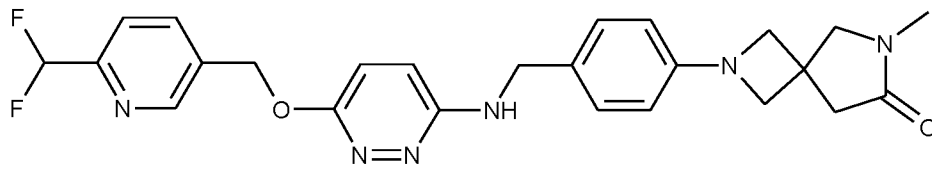
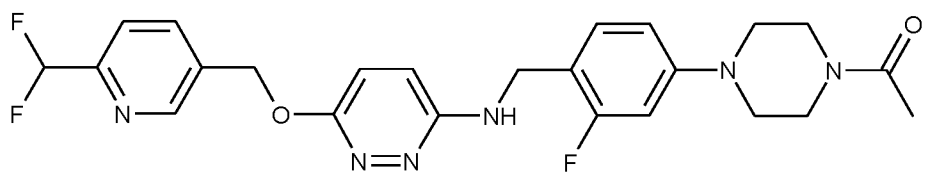
Інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до сполуки формули (I), у якій Е
вибраний з групи, що містить у себе



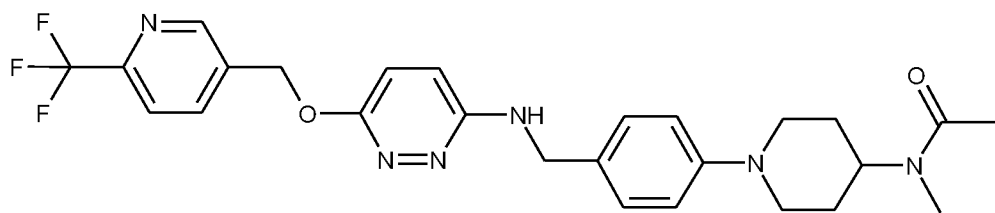
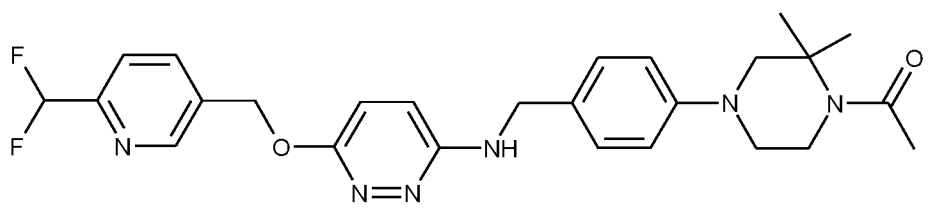
і замісники А і К визначені як у будь-якому з попередніх варіантів здійснення.

Перевагу надають сполуці формули (I) згідно з даним винаходом, вибраний з групи, що
містить у себе

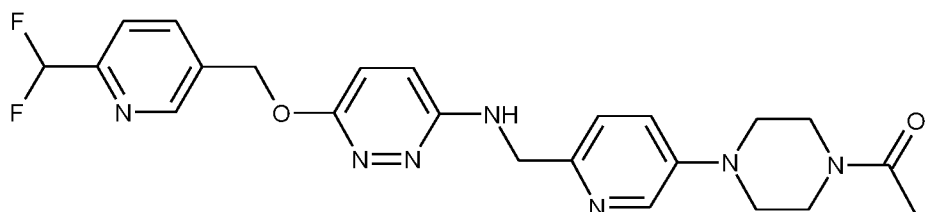
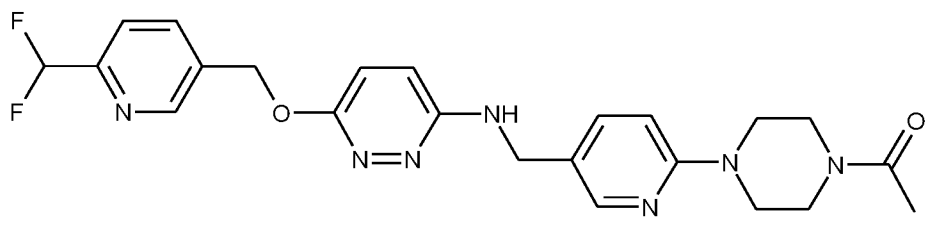
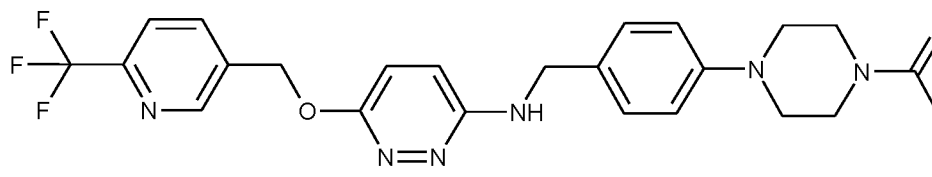




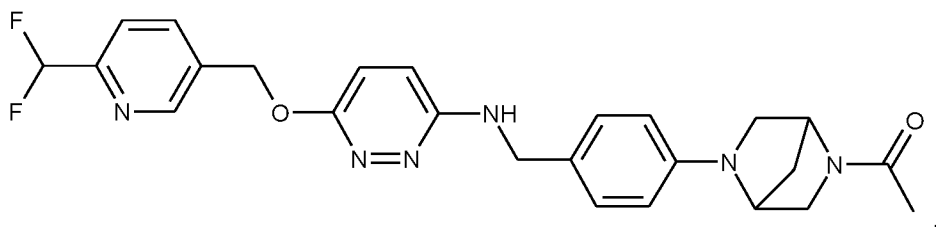
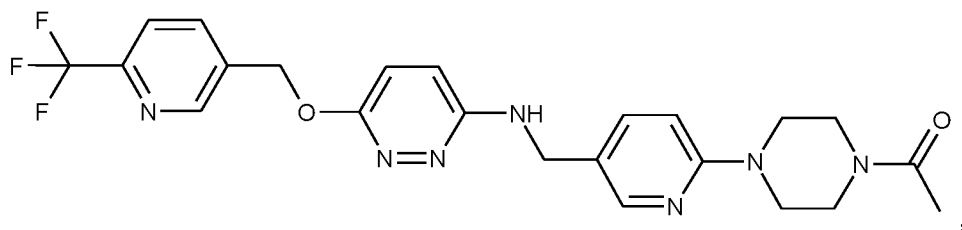
5



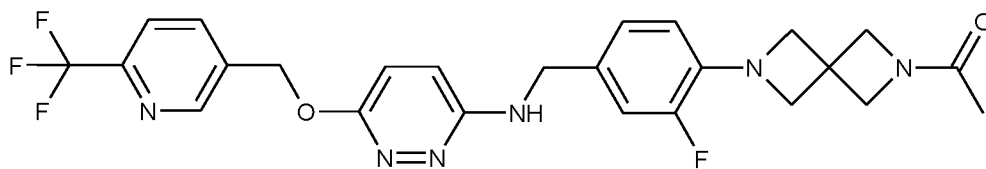
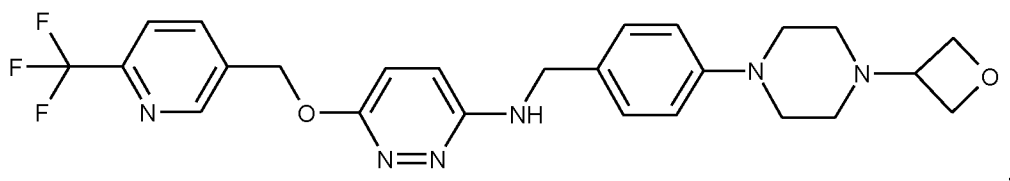
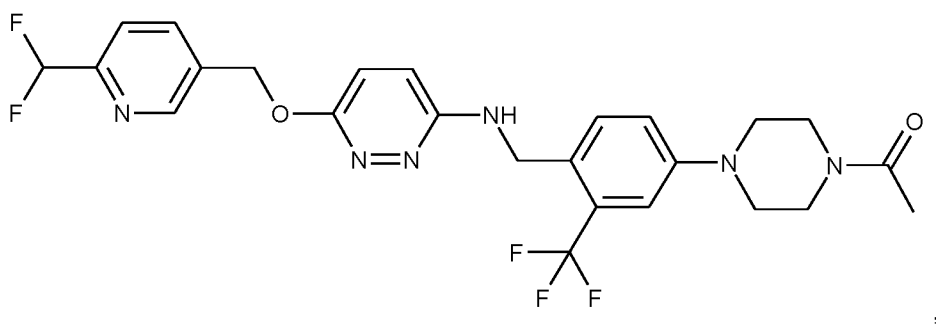
10



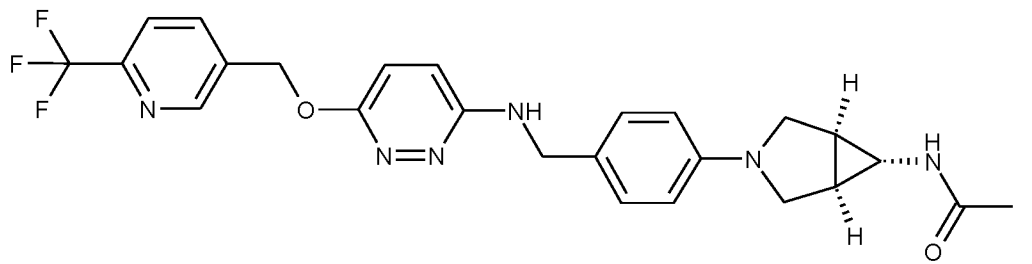
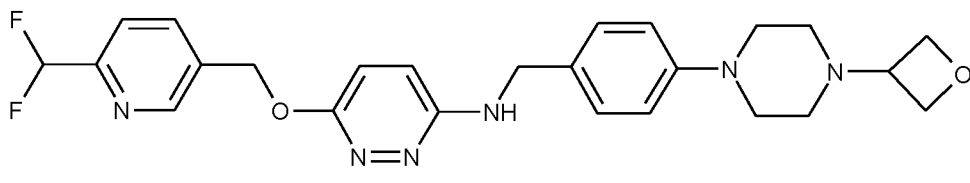
15



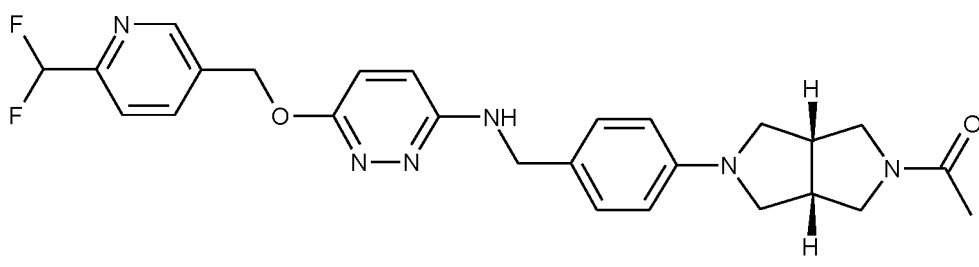
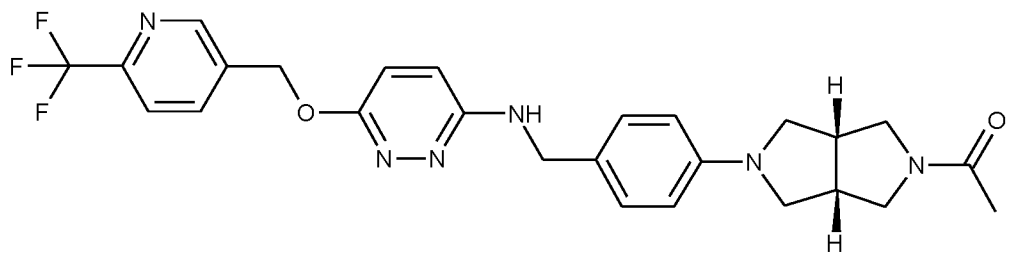
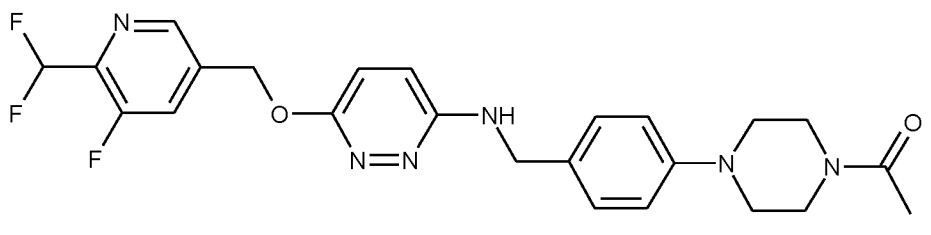
5



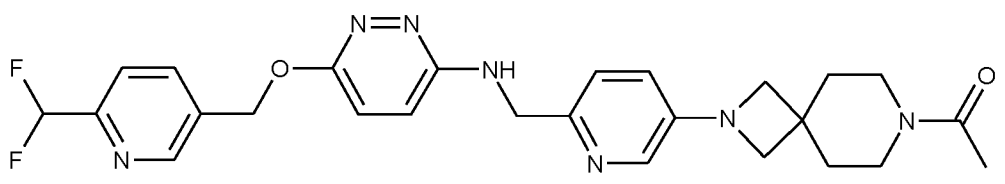
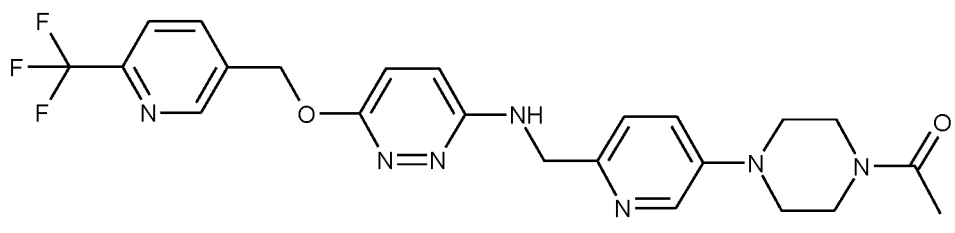
10



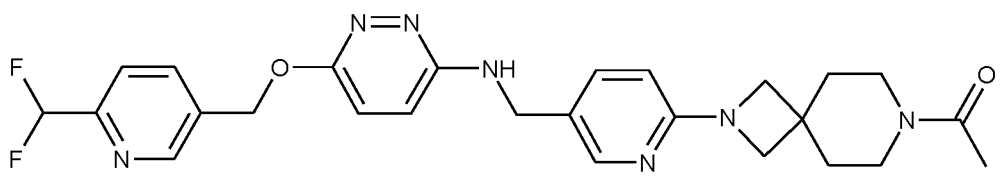
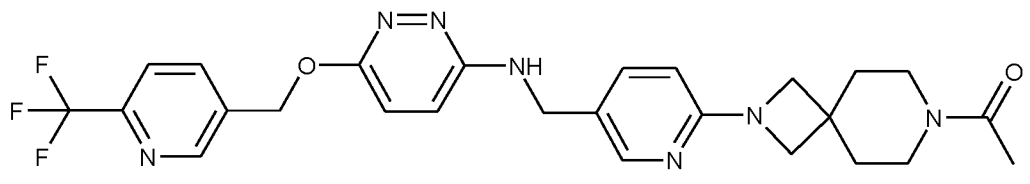
15

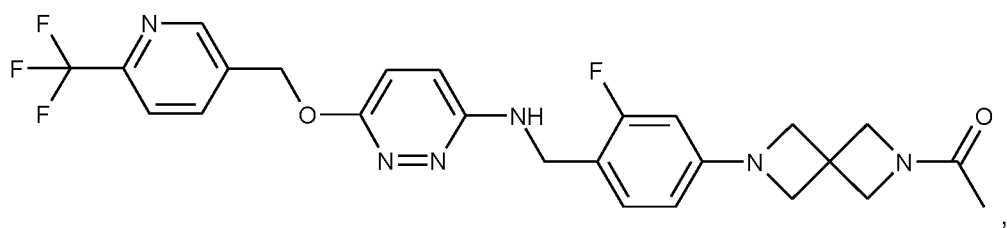
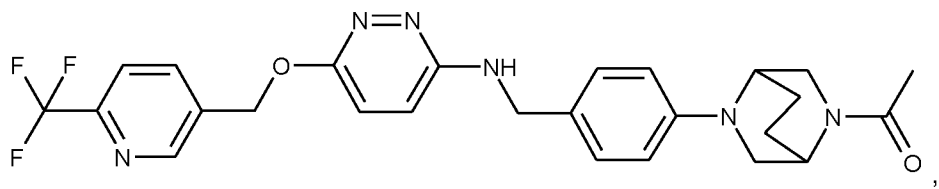
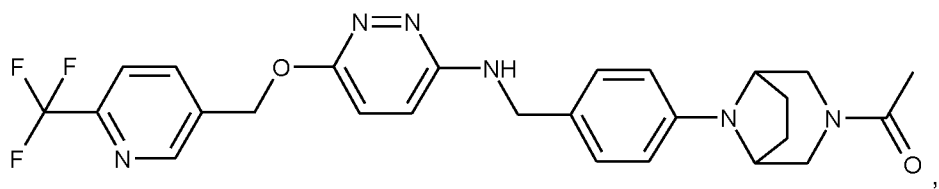


5

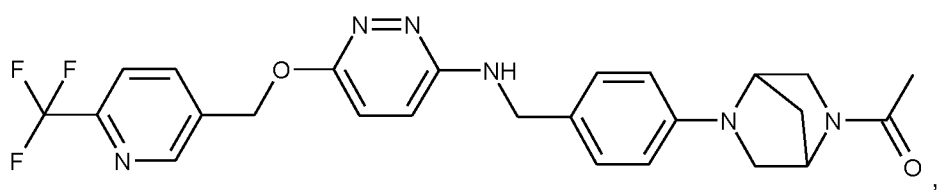
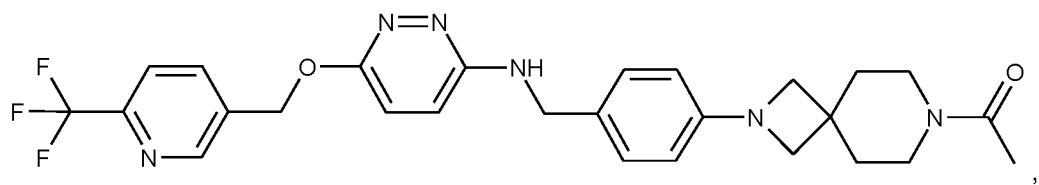


10

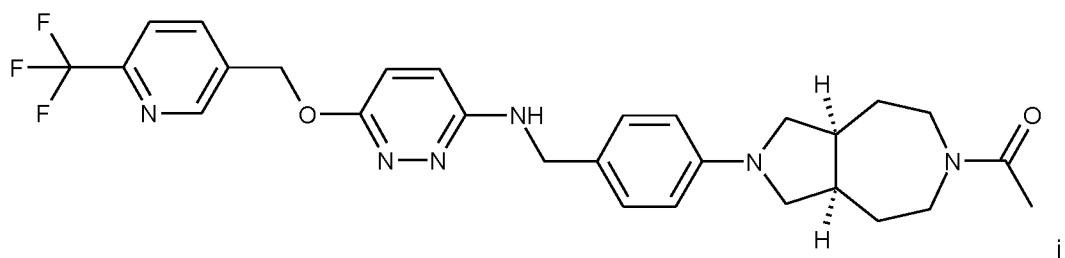
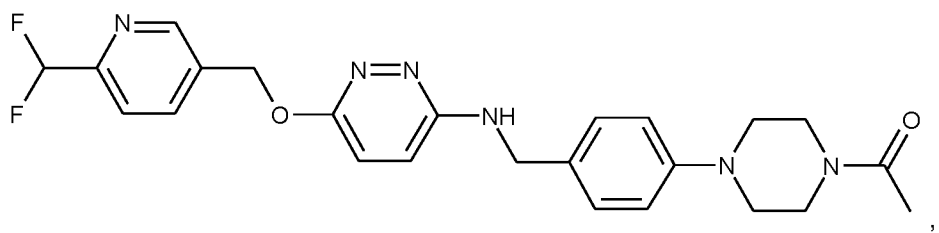


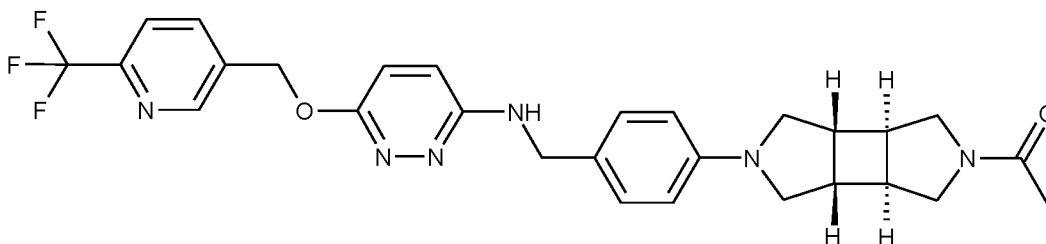


5



10





Інший варіант здійснення відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить щонайменше одну сполуку формули I згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль і одну або декілька фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.

Інший варіант здійснення відноситься до сполуки формули (I) згідно з даним винаходом для застосування як лікарського засобу.

Використовувані терміни і визначення

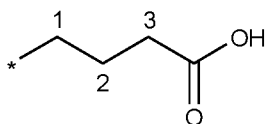
Термінам, які не визначені у даній заявці конкретно, слід надавати значення, які б їм надавав спеціаліст у даній галузі у світлі розкриття і контексту. Однак при використанні в описі, якщо не зазначене інше, наступні терміни мають наведене значення, і дотримуються наступних погоджень.

У групах, радикалах або фрагментах, визначених нижче, кількість атомів вуглецю часто вказана перед групою, наприклад, C₁₋₆-алкіл означає алкільну групу або радикал, що має від 1 до 6 атомів вуглецю. Як правило, у таких групах, як HO, H₂N, (O)S, (O)₂S, NC (ціано), HOOC, F₃C або тощо, спеціаліст у даній галузі техніки може побачити точку (точки) приєднання радикала до молекули за вільними валентностями самої групи. Для комбінованих груп, що містять дві або більшу кількість підгруп, остання названа підгрупа являє собою точку приєднання радикала, наприклад, замісник "арил-C₁₋₃-алкіл" означає арильну групу, яка зв'язана з C₁₋₃-алкільною групою, останній з яких зв'язаний з ядром або з групою, до якої приєднаний замісник.

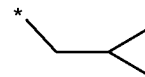
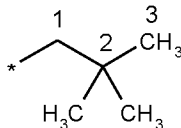
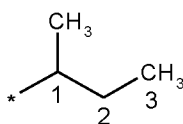
У випадку, якщо сполука згідно з даним винаходом представлена у вигляді хімічної назви й у вигляді формули, у випадку будь-якого розходження переважну силу має формула. Зірочка може бути використана у підформулах для позначення зв'язку, який зв'язаний з основною молекулою, як визначено.

Нумерація атомів замісника починається з атома, найближчого до ядра або групи, до якої приєднаний замісник.

Наприклад, термін "3-карбоксипропільна група" являє собою наступний замісник:



де карбокси-група приєднана до третього атома вуглецю пропільної групи. Терміни "1-метилпропільна", "2,2-диметилпропільна" або "циклопропілметильна" група являють собою наступні групи:



Зірочка може бути використана у підформулах для позначення зв'язку, який зв'язаний з основною молекулою, як визначено.

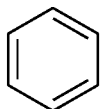
Використовуваний у даній заявці термін "заміщений" означає, що будь-який один або декілька атомів водню у вказаному атомі заміщені атомами, вибраними з наведеної групи, за умови, що нормальна валентність вказаного атома не перевищена, і що заміщення призводить до стабільної сполуки.

Термін "C_{1-n}-алкіл", де n являє собою ціле число, вибране з 2, 3, 4, 5 або 6, переважно 4 або 6, або окремо, або у поєднанні з іншим радикалом означає ациклічний, насичений, розгалужений або лінійний вуглеводневий радикал з від 1 до n атомів C. Наприклад термін C₁₋₅-алкіл охоплює радикали H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-,

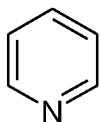
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$,
 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ і $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

Термін "галоген" означає хлор, бром, йод і фтор. Під терміном "галоген", доданим до "алкільної", "алкіленової" або "циклоалкільної" групи (насиченої або ненасиченої), розуміють таку алкільну або циклоалкільну групу, у якій один або декілька атомів водню замінені атомом галогену, вибраним з числа фтору, хлору або броду, переважно фтору і хлору, особливо переважним є фтор. Приклади містять у себе: $\text{H}_2\text{FC}-$, $\text{HF}_2\text{C}-$, $\text{F}_3\text{C}-$.

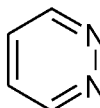
Термін феніл відноситься до радикалу наступного кільця



Термін піридиніл відноситься до радикалу наступного кільця



Термін піридазин відноситься до наступного кільця



Термін оксетаніл відноситься до наступного кільця



Якщо конкретно не зазначено, то в описі й у доданий формулі винаходу, наведена хімічна формула або назва повинні охоплювати таутомери і всі стерео-, оптичні й геометричні ізомери (наприклад, енантіомери, діастереомери, E/Z-ізомери тощо) і їх рацемати, а також їх суміші в різних пропорціях окремих енантіомерів, суміші діастереомерів або суміші будь-яких із наведених вище форм, де такі ізомери й енантіомери існують, а також солі, включаючи їх фармацевтично прийнятні солі і їх сольвати, такі як, наприклад, гідрати, включаючи сольвати вільних сполук або сольвати солі сполуки.

Як правило, по суті чисті стереоізомери можуть бути одержані згідно з принципами синтезу, відомими спеціалісту в даній галузі, наприклад, розділенням відповідних сумішей, із застосуванням стереохімічно чистих вихідних речовин і/або шляхом стереоселективного синтезу. У даній галузі техніки відомо, як одержувати оптично активні форми, наприклад, шляхом розщеплення рацемічних форм або шляхом синтезу, наприклад, виходячи з оптично активних вихідних речовин і/або з використанням хіральних реагентів.

Енантімерно чисті сполуки відповідно до даного винаходу або проміжні сполуки можуть бути одержані за допомогою асиметричного синтезу, наприклад, шляхом одержання і подальшого розділення відповідних діастереомерних сполук або проміжних сполук, які можуть бути розділені відомими способами (наприклад, хроматографічним розділенням або кристалізацією) і/або з використанням хіральних реагентів, таких як хіральні вихідні речовини, хіральні каталізатори або хіральні допоміжні речовини.

Крім того, спеціалісту у даній галузі техніки відомо, як одержати енантімерно чисті сполуки із відповідних рацемічних сумішей, наприклад, хроматографічним розділенням відповідних

рацемічних сумішей на хіральних стаціонарних фазах; або шляхом розділення рацемічної суміші з використанням придатного розділювального агента, наприклад, за допомогою діастереомерного утворення солі рацемічної сполуки з оптично активними кислотами або основами з подальшим розділенням солей і виділенням бажаної сполуки із солі; або шляхом дериватизації відповідних рацемічних сполук за допомогою оптично активних хіральних допоміжних реагентів з подальшим розділенням діастереомерів і видаленням хіральної допоміжної групи; або шляхом кінетичного розділення рацемата (наприклад, шляхом ферментативного розділення); енантіоселективною кристалізацією із конгломерата енантіоморфних кристалів у придатних умовах; або (фракційною) кристалізацією із прийнятного розчинника в присутності оптично активної хіральної допоміжної речовини.

Використовуваний у даній заявці вираз "фармацевтично прийнятний" відноситься до тих сполук, речовин, композицій і/або лікарських форм, які з медичної точки зору, є придатними до застосування при контакті з тканинами людей і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергійної відповіді або іншого порушення, або ускладнення, і є порівняними з розумним співвідношенням користь/ризик.

Використовуване у даній заявці поняття "фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до похідних розкритих сполук, в яких вихідна сполука утворює сіль або комплекс із кислотою або основою.

Приклади кислот, які утворюють фармацевтично прийнятну сіль з вихідною сполукою, що містить основну групу, охоплюють у себе мінеральні або органічні кислоти, такі як бензолсульфонова кислота, бензойна кислота, лимонна кислота, етансульфонова кислота, фумарова кислота, гентизинова кислота, бромистоводнева кислота, соляна кислота, малеїнова кислота, яблучна кислота, малінова кислота, мигдалева кислота, метансульфонова кислота, 4-метилбензолсульфонова кислота, фосфорна кислота, саліцилова кислота, бурштинова кислота, сірчана кислота і винна кислота.

Приклади катіонів і основ, що утворюють фармацевтично прийнятну сіль з вихідною сполукою, що містить кислотний фрагмент, містять у себе Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , NH_4^+ , L-аргінін, 2,2'-імінобісетанол, L-лізин, N-метил-D-глюкамін або трис(гідроскиметил)-амінометан.

Фармацевтично прийнятні солі відповідно до даного винаходу можуть бути синтезовані з вихідної сполуки, яка містить основний або кислотний фрагмент, звичайними хімічними способами. Як правило, такі солі можуть бути одержані шляхом взаємодії вільної кислоти або основної форми цих сполук з достатньою кількістю відповідної основи або кислоти в воді або в органічному розріджувачі, такому як ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил, або їх суміш.

Солі інших кислот, крім згаданих вище, які, наприклад, є придатними для очистки або виділення сполук відповідно до даного винаходу (наприклад, трифторацетатні солі), також є частиною винаходу.

Біологічні аналізи

Біологічну активність сполук визначали наступними методами:

Аналіз А: біохімічний аналіз АТХ

5 нМ рекомбінантного АТХ (Cayman Chemicals) додавали до 50 мМ буфера Tris (pH 8.0), що містить 3 мМ KCl, 1 мМ CaCl_2 , 1 мМ MgCl_2 , 0,14 мМ NaCl, і 0,1 % бичачий сироватковий альбумін. Досліджувані сполуки розчиняли в ДМСО і тестували в діапазоні від 0,1 нМ до 10 мкМ. Ферментативну реакцію (22,5 мкл) запускали шляхом додавання 2,5 мкл 10 мкМ 18:1 LPC (Avanti Lipids, Алабастер, Алабама, США). Після 2-годинної інкубації при кімнатній температурі реакцію зупиняли шляхом додавання 20 мкл води, що містить 500 нМ 20:4 LPA як внутрішній стандарт і 100 мкл 1-бутанолі для екстракції LPA. Потім планшети центрифугували при 4000 об./хв., 4 °С, протягом 2 хв. Одержану верхню бутанольну фазу безпосередньо використовували для впрорскування в систему RapidFire (Agilent).

Автоматичний пробовідбірник RapidFire був поєднаний з бінарним насосом (Agilent 1290) і Triple Quad 6500 (ABSciex, Торонто, Канада). Ця система була оснащена петлею на 10 мкл, 5-мкл картриджем Waters Atlantis HILIC (Waters, Elstree, UK), 90 % ацетонітрилом, що містить 10 мМ ацетату амонію як елюенту А і 40 % ацетонітрилу, що містить 10 мМ ацетату амонію як елюенту В. Докладніше див. (Bretschneider і співавт., SLAS Discovery, 2017). МС працювала в негативному режимі з температурою джерела 550 °С, зависим газом = 35, газом 1=65, і газом 2=80. Були визначені наступні переходи і параметри МС (DP: потенціал декластеризації та CE: зіткнення енергії) для відповідних LPA:

18:1 LPA при 435.2/152.8, DP = -40, CE = -28 і 20:4 LPA при 457.2/152.8, DP = -100, CE = -27).

За утворенням 18:1 LPA спостерігали й оцінювали як відношення до 20:4 LPA.

Таблиця 1

Біологічні дані для сполук відповідно до винаходу, одержані в аналізі. А

Приклад	ATX LPA людини IC ₅₀ [нМ]	Приклад	ATX LPA людини IC ₅₀ [нМ]
1.1	3.4	2.12	3.5
1.2	2.9	2.13	4.0
1.3	1.5	2.14	4.4
1.4	3.3	2.15	2.2
1.5	3.9	2.16	10.4
1.6	6.5	2.17	5.2
1.7	1.6	2.18	9.2
2.1	2.3	2.19	2.4
2.2	3.0	2.20	2.9
2.3	2.2	2.21	2.4
2.4	1.9	2.22	6.2
2.5	2.5	2.23	3.9
2.6	1.8	3	2.9
2.7	1.9	4	8.6
2.8	2.0	5	7.0
2.9	3.7	-	-
2.10	1.8	-	-
2.11	3.8	-	-

Таблиця 2

Біологічні дані для сполук попереднього рівня техніки (приклади 2 і 12 в WO 2014/139882), як одержано в аналізі А

Приклад в WO 2014/139882	ATX LPA людини IC ₅₀ [нМ]
2	5
12	2

Таблиця 3

Біологічні дані для сполук попереднього рівня техніки (приклад 19 в ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257), як одержано в аналізі А

Приклад в ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257	ATX LP людини IC ₅₀ [нМ]
19	2.2

5 Аналіз В: аналіз АТХ цільній крові

До 45 мкл цільній крові людини додавали 5 мкл досліджуваної сполуки, розчиненої у фосфатно-сольовому буфері (діапазон концентрацій 0,12 нМ – 100 мкМ). Цю суміш інкубували протягом 1 год. при 37 °С і зупиняли шляхом додавання 100 мкл 40 мМ динатрій гідрофосфатного буферу, що містить 30 мМ лимонної кислоти (рН 4) і 1 мкМ 17:0 LPA (внутрішній стандарт). LPA екстрагували за допомогою додавання 500 мкл 1-бутанолу з подальшим 10-хвилинним центрифугуванням при 4000 об./хв., 4 °С. З одержаного органічного супернатанту аліквоту 200 мкл переносили в 96-лунковий планшет і переносили на вимірювання МС/МС на основі RapidFire.

10 Автоматичний пробовідбірник RapidFire був поєднаний з бінарним насосом (Agilent 1290) і Triple Quad 6500 (ABSciex, Торонто, Канада). Ця система була оснащена петлею на 10 мкл, 5-мкл картриджем Waters Atlantis HILIC (Waters, Elstree, UK), 90 % ацетонітрилом, що містить 10 мМ ацетату амонію як елюенту А і 40 % ацетонітрилом, що містить 10 мМ ацетату амонію як елюенту В. Докладніше див. (Bretschneider і співавт., SLAS Discovery, 2017, 22, 425-432). МС

працювала у негативному режимі з температурою джерела 550 °C, зависим газом = 35, газом 1=65 і газом 2=80. Були визначені наступні переходи і параметри MC (DP: потенціал декластеризації і CE: енергія зіткнення) для відповідних LPA: 18:2 LPA при 433.2/152.8, DP = -150, CE = -27 і 17:0 LPA при 423.5/152.8, DP = -100.

5 За утворенням 18:2 LPA спостерігали й оцінювали як відношення до 17:0 LPA.

Таблиця 4

Біологічні дані для сполук відповідно до винаходу, як одержано в аналізі В

Приклад	Цільна кров людини LPA IC ₅₀ [нМ]	Приклад	Цільна кров людини LPA IC ₅₀ [нМ]
1.1	1.7	2.12	4.3
1.2	1.0	2.13	4.1
1.3	1.6	2.14	2.8
1.4	2.8	2.15	9.3
1.5	2.0	2.16	5.1
1.6	8.7	2.17	3.5
1.7	12.4	2.18	4.1
2.1	4.7	2.19	2.0
2.2	4.7	2.20	3.7
2.3	4.4	2.21	1.4
2.4	6.8	2.22	3.9
2.5	4.0	2.23	3.6
2.6	3.2	3	1.9
2.7	7.0	4	7.1
2.8	2.4	5	7.5
2.9	4.1	-	-
2.10	2.2	-	-
2.11	4.0	-	-

Таблиця 5

Біологічні дані для сполук попереднього рівня техніки (приклади 2 і 12 в WO 2014/139882), як одержано в аналізі В

Приклад в WO 2014/139882	Цільна кров людини LPA IC ₅₀ [нМ]
2	370
12	50

Таблиця 6

Біологічні дані для сполук попереднього рівня техніки (приклад 19 в ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257), як одержано в аналізі В

Приклад в ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257	Цільна кров людини LPA IC ₅₀ [нМ]
19	29

10 Аналіз С: in vivo

Досліджувану речовину розчиняли в 0,5 % натрозолі з додаванням 0,015 % Tween 80 для перорального застосування щурам у дозі 5 мг/кг. Зразки крові збирали перед введенням сполуки і через 8 годин після нанесення на лід з використанням EDTA як коагулювального засобу. Потім плазму готували центрифугуванням і зберігали до аналізу при -20 °C.

15 LPA зі зразків плазми екстрагували з використанням процедури, описаної у Scherer і співавт. (Clinical chemistry 2009, 55, 1218-22). 35 мкл гепаринізованої плазми змішували з 200 мкл 40 мМ динатрій гідрофосфатного буферу, що містить 30 мМ лимонної кислоти (pH 4) і 1 мкМ 17:0 LPA

(внутрішній стандарт). Потім додавали 500 мкл бутанолу і енергійно струшували протягом 10 хв. Після цього зразки центрифугували при 4000 об./хв., 4 °С, протягом 10 хв. 500 мкл органічної верхньої фази переносили у свіжий 96-лунковий планшет і упарювали у слабкому потоці азоту 15 фунтів на квадратний дюйм протягом 45 хвилин. Одержаний залишок розчиняли в 100 мкл етанолу перед аналізом РХ-МС.

Метод РХ-МС для аналізу зразків *in vivo*

Triple Quad 6500 (ABSciex, Торонто, Канада) був оснащений системою РХ Agilent 1290 (Agilent, Санта-Клара, Каліфорнія), автоматичним пробовідбірником СТС і РХ колонкою Atlantis 50 × 2.1-мм, 3-мкМ HILIC (Waters, Elstree, UK). Елюент А містив 0,2 % мурашиної кислоти і 50 мМ форміату амонію у воду, тоді як елюент В складався з 0,2 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі. Градієнт РХ починався з 95 % розчинника В і знижувався протягом 1,5 хв. до 75 % і протягом 0,2 хв. до 50 % розчинника В з подальшим збільшенням швидкості потоку з 500 до 700 мкл · хв⁻¹. На 1,8 хв. концентрація розчинника В знову встановлювалась на 95 % і залишалась постійною протягом 0,7 хв. для повторного врівноваження колонки. Спостерігали наступні види LPA (DP: потенціал декластеризації і CE: енергія зіткнення): 16:0 LPA при 409.2/152.8, DP = -150, CE = -28; 18:0 LPA при 437.3/152.8, DP = -60, CE = -28; 18:1 LPA при 435.2/152.8, DP = -40, CE = -28; 18:2 LPA при 433.2/152.8, DP = -150, CE = -28; 20:4 LPA при 457.2/152.8, DP = -100, CE = -29 і 17:0 LPA при 423.5/152.8, DP = -100, CE = -36.

Виснаження LPA в процентах розраховували на основі базових рівнів LPA до застосування досліджуваної сполуки. Сума LPA відноситься до видів 16:0; 18:0; 18:1; 18:2 і 20:4

Таблиця 7

Біологічні дані для сполук відповідно до винаходу як одержано в аналізі С

Приклад	Зниження LPA через 8 годин [%]
1.1	96.5
1.2	96.7
2.2	94.1
2.5	95.9
2.12	94.6
3	99.9

Таблиця 8

Біологічні дані для сполук попереднього рівня техніки (Приклади 2 і 12 в WO 2014/139882) як одержано в аналізі С

Приклад	Зниження LPA через 8 годин [%]
2	58.1
12	60.3

Таблиця 9

Біологічні дані для сполуки попереднього рівня техніки (Приклад 19 в ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257), як одержано в аналізі С

Приклад	Зниження LPA через 8 годин [%]
19	40,7

Спосіб лікування

Даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I), які є придатними для профілактики і/або лікування захворювання і/або стану, пов'язаного з або модульованого за допомогою АТХ і/або біологічною активністю LPA, включаючи, але не обмежуючись лікуванням і/або профілактикою запальних станів, фіброзних захворювань, захворювань дихальної системи, нирок, печінки, судин і серцево-судинних захворювань, раку, захворювань очей, метаболічних станів, холестатичного та інших форм хронічного свербіж, гострого і хронічного відторгнення трансплантату органів і захворювань нервової системи.

Сполуки загальної формули (I) придатні для профілактики і/або лікування запальних станів, включаючи, серед інших, синдром Шегрена, артрит, остеоартрит, розсіяний склероз, системний

червоний вовчак, запальне захворювання кишечника, запальні захворювання дихальних шляхів, такі як хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) і хронічна астма; фіброзні захворювання, включаючи, серед інших, інтерстиціальні захворювання легень (ILD), включаючи прогресуючі фіброзуючі інтерстиціальні захворювання легень (PFILD), такі як ідіопатичний фіброз легень (IPF) і SSC-ILD, сімейні інтерстиціальні захворювання легень, фіброз міокарду і судин, фіброз нирок, фіброз печінки, фіброз легень, фіброз шкіри, колагенові судинні захворювання, включаючи системний склероз (SSc) і інкапсулюючий перитоніт; захворювання дихальної системи, включаючи, серед інших, дифузні паренхиматозні захворювання легень різної етіології, включаючи ятрогенний фіброз, викликаний лікарськими засобами, професіональний фіброз і/або фіброз, викликаний навколишнім середовищем, системні захворювання і васкуліти, гранулематозні захворювання (саркоїдоз, гіперчутлива пневмонія), ниркові захворювання, включаючи, але без обмеження гострим ушкодженням нирок і хронічним захворюванням нирок з протеїнурією і без неї, включаючи термінальну стадію ниркової недостатності (ESRD, фокальний сегментарний гломерулярний склероз, IgA нефропатію, васкуліти/системні захворювання, а також гостре і хронічне відторгнення трансплантата нирки; захворювання печінки, включаючи, серед інших, цироз печінки, застій в печінці, холестатичне захворювання печінки, включаючи свербіж, первинний біліарний холангіт, неалкогольний стеатогепатит і гостре і хронічне відторгнення трансплантату печінки; судинні захворювання, включаючи, серед інших, атеросклероз, тромботичні судинні захворювання, а також тромботичні мікроангіопатії, проліферативну артеріопатію (як наприклад, набряклі міоінтимальні клітини, оточені слизовим позаклітинним матриксом і вузлове потовщення), ендотеліальну дисфункцію; серцево-судинні захворювання, включаючи, серед інших, гострий коронарний синдром, ішемічну хворобу серця, інфаркт міокарду, артеріальну і легеневу гіпертензію, серцеву аритмію, таку як фібриляція передсердь, інсульт та інші судинні ураження; рак і метастази раку, включаючи, серед інших, рак молочної залози, рак яєчників, рак легень, рак передміхурової залози, мезотеліому, гліому, карциному печінки, рак шлунково-кишкового тракту і їх прогресування і метастатичну агресивність; захворювання очей, включаючи, але без обмеження ними, проліферативну і непроліферативну (діабетичну) ретинопатію, суху і вологу форму вікової макулярної дегенерації сітківки (AMD), макулярний набряк сітківки, оклюзія центральної артерії/вен, травматичне ушкодження, глаукома; метаболічні стани, включаючи, серед інших, ожиріння, дисліпідемію і діабет; стани нервової системи, включаючи, серед інших, нейропатичний біль, хворобу Альцгеймера, шизофренію, нейрозапалення (наприклад, астрогліоз), периферійні і/або вегетативні (діабетичні) невропатії.

Відповідно, даний винахід відноситься до сполуки загальної формули (I) для застосування як лікарського засобу.

Крім того, даний винахід відноситься до застосування сполуки загальної формули (I) для лікування і/або профілактики захворювання і/або стану, пов'язаного з або модульованого за допомогою АТХ і/або біологічною активністю LPA.

До того ж, даний винахід відноситься до застосування сполуки загальної формули (I) для лікування і/або профілактики захворювання і/або стану, пов'язаного з або модульованого за допомогою АТХ і/або біологічною активністю LPA, включаючи, але без обмеження запальними станами, фіброзними захворюваннями, захворюваннями дихальної системи, захворюваннями нирок, захворюваннями печінки, судинними і серцево-судинними захворюваннями, раком, захворюваннями очей, метаболічними станами, холестатичними та іншими формами хронічного свербіжу, а також гострими і хронічними відторгненнями трансплантату і захворюваннями нервової системи.

Крім того, даний винахід відноситься до застосування сполуки загальної формули (I) для лікування і/або профілактики запальних станів, включаючи, але не обмежуючись ними, синдром Шегрена, артрит, остеоартрит, множинний склероз, системний червоний вовчак, запальне захворювання кишечника, запальні захворювання дихальних шляхів, такі як хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) і хронічна астма; фіброзні захворювання, включаючи, але не обмежуючись ними але не обмежуючись ними (ILD), включаючи прогресуючі фіброзуючі інтерстиціальні захворювання легень (PFILD), такі як ідіопатичний фіброз легень (IPF) і SSC-ILD, сімейне інтерстиціальне захворювання легень, фіброз міокарду і судин, фіброз нирки, фіброз печінки, легеневий фіброз, фіброз шкіри, колагенові судинні захворювання, включаючи системний склероз (SSc) і інкапсулюючий перитоніт; захворювання дихальної системи, включаючи, серед інших, дифузні паренхіматозні захворювання легень різної етіології, включаючи ятрогенний фіброз, викликаний лікарськими засобами, професіональний фіброз і/або фіброз, викликаний навколишнім середовищем, системні захворювання і васкуліти, гранулематозні захворювання (саркоїдоз, гіперчутлива пневмонія), ниркові захворювання,

включаючи, серед інших, гостре ушкодження нирок і хронічне захворювання нирок з протеїнурією і без неї, включаючи термінальну стадію ниркової недостатності (ESRD, осередковий сегментарний гломерулярний склероз, IgA-нефропатію, васкуліти/системні захворювання, а також гостре і хронічне відторгнення трансплантата нирки; стани печінки, включаючи, але без обмеження ними, цироз печінки, застій в печінці, холестатичне захворювання печінки, включаючи свербіж, первинний біліарний холангіт, неалкогольний стеатогепатит і гостре і хронічне відторгнення трансплантату печінки; судинні стани, включаючи, серед інших, атеросклероз, тромботичне судинне захворювання, а також тромботичні мікроангіопатії, проліферативну артеріопатію (як наприклад, набряклі міоінтимальні клітини, оточені муцинозним позаклітинним матриксом і вузловим потовщенням), ендотеліальну дисфункцію; серцево-судинні стани, включаючи, серед інших, гострий коронарний синдром, ішемічну хворобу серця, інфаркт міокарду, артеріальну і легеневу гіпертензію, серцеву аритмію, таку як фібриляція передсердь, інсульт та інші судинні ураження; рак і метастази раку, включаючи, серед інших, рак молочної залози, рак яєчників, рак легень, рак передміхурової залози, мезотеліому, гліому, карциному печінки, рак шлунково-кишкового тракту і їх прогресування і метастатичну агресивність; захворювання очей, включаючи, але без обмеження ними, проліферативну і непроліферативну (діабетичну) ретинопатію, суху і вологу форму вікової макулярної дегенерації сітківки (AMD), макулярний набряк сітківки, оклюзія центральної артерії/вен, травматичне ушкодження, глаукома; метаболічні стани, включаючи, серед інших, ожиріння, дисліпідемію і діабет; стани нервової системи, включаючи, серед інших, нейропатичний біль, хворобу Альцгеймера, шизофренію, нейрозапалення, (наприклад, астрогліоз), периферичні і/або вегетативні (діабетичні) невропатії.

У додатковому аспекті даний винахід відноситься до сполуки загальної формули (I) для застосування при лікуванні і/або профілактиці наведених вище захворювань і станів.

У додатковому аспекті даний винахід відноситься до застосування сполуки загальної формули (I) для приготування лікарського засобу для лікування і/або профілактики наведених вище захворювань і станів.

У іншому аспекті даного винаходу цей винахід відноситься до способів лікування або профілактики наведених вище захворювань і станів, причому спосіб містить у себе введення ефективною кількістю сполуки загальної формули (I) людині.

Фармацевтичні композиції

Придатні препарати для введення сполук формули (I) будуть очевидними для спеціалістів у даній галузі й містять у себе, наприклад, таблетки, пілюлі, капсули, супозиторії, таблетки для розсмоктування, пастилки, розчини, сиропи, еліксири, саше, препарати для ін'єкцій, інгаляцій і порошки і т.д.

Придатні таблетки можуть бути одержані, наприклад, шляхом змішування одного або декількох сполук відповідно до формули I з відомими допоміжними речовинами, наприклад, інертними розріджувачами, носіями, розпушувачами, ад'ювантами, поверхнево-активними речовинами, зв'язувальними речовинами і/або змащувальними речовинами.

Комбінована терапія

Сполуки згідно з даним винаходом можна комбінувати з іншими варіантами лікування, які, як відомо, використовують у даній галузі, так що для лікування показання, при якому даний винахід можна застосовувати, одночасно використовують щонайменше дві активні сполуки в ефективних кількостях. Хоча комбінована терапія переважно містить у себе введення пацієнту двох активних сполук одночасно, нет необхідності, щоб ці сполуки були введені пацієнту у той самий час, хоча ефективні кількості окремих сполук будуть присутні в організмі пацієнта у той самий час. Сполуки згідно з даним винаходом можна вводити з одним або декількома складовими комбінаціями, як по-іншому описано у даній заявці.

Відповідно, даний винахід забезпечує сполуку формули (I) згідно з будь-яким із попередніх варіантів здійснення, яка відрізняється тим, що сполуку формули (I) вводять на додаток до лікування однією або декількома протизапальними молекулами з переліку, що містить у себе модулятори IL6, модулятори проти IL6R і модулятори IL13/IL-4 JAKi.

Згідно з іншим аспектом у винаході запропонована сполука формули (I) згідно з будь-яким із попередніх варіантів здійснення, яка відрізняється тим, що сполуку формули (I) вводять на додаток до лікування однією або декількома антифіброзними молекулами з переліку, що містить у себе агоністи CB2, модулятори TGF, модулятори FGFR, інгібітори VEGFR, інгібітори PDGFR, модулятори FGF, модулятори інтегрину $\alpha\beta6$, антитіла проти CTGF, інгібітори ROCK2, rhPTX-2 (пентраксин-2), інгібітори JNK1, інгібітори LOXL2, інгібітори галектина3, інгібітори MK2, інгібітори шляху Wnt, інгібітори TGFR, модулятори PDE4, інгібітори TRPA1 і модулятори мікроРНК.

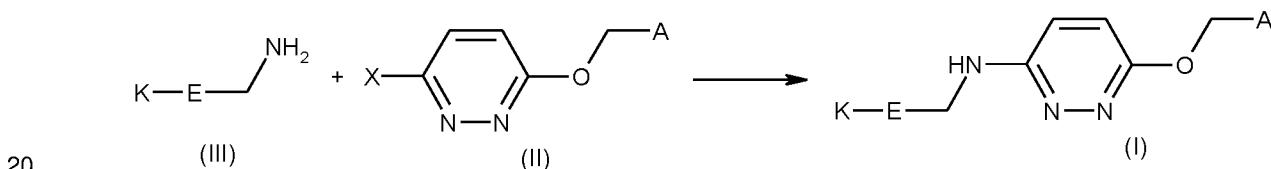
Згідно з іншим аспектом даний винахід відноситься до сполуки формули (I) згідно з будь-яким із попередніх варіантів здійснення, яка відрізняється тим, що сполука формули (I) вводять на додаток до нінтеданібу.

Згідно з іншим аспектом даний винахід відноситься до сполуки формули (I) згідно з будь-яким із попередніх варіантів здійснення, яка відрізняється тим, що сполука формули (I) вводять на додаток до пірфенідону.

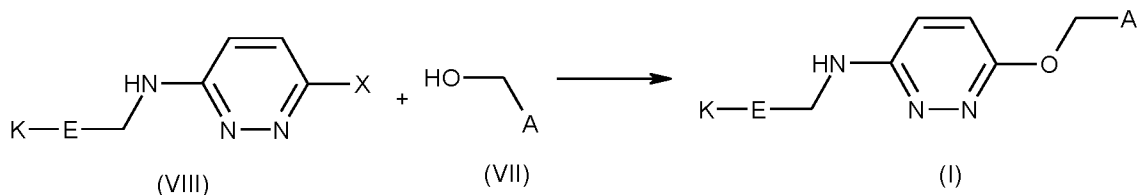
ОДЕРЖАННЯ

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути одержані шляхом застосування способів синтезу, які відомі спеціалісту у даній галузі й описані в літературних джерелах з органічного синтезу. Переважно сполуки одержують аналогічно до способі одержання, більш докладно поясненим нижче, зокрема, як описано в експериментальному розділі.

Загальні способи одержання сполук відповідно до винаходу стануть очевидними спеціалісту у даній галузі при вивченні наступних схем. Вихідні речовини можуть бути одержані способами, описаними в літературних джерелах або у даній заявці, або можуть бути одержані аналогічним або подібним способом. Будь-які функціональні групи у вихідних речовинах або проміжних сполуках можуть бути захищені з використанням звичайних захисних груп. Ці захисні групи можуть бути знову відщеплені на прийнятній стадії послідовності реакцій з використанням методів, відомих спеціалісту у даній галузі.



Сполуки загальної формули (I) можуть бути одержані за допомогою опосередкованих паладієм реакцій Бухвальда або опосередкованих міддю реакцій Ульмана піридазинілгалогенідів або трифлатів (II) з амінами (III), де X являє собою відхідну групу, яка позначає, наприклад, Cl, Br, I або OTf (трифлат).



Сполуки загальної формули (I) альтернативно можуть бути одержані за допомогою опосередкованих паладієм реакцій Бухвальда, або опосередкованих міддю реакцій Ульмана піридазинілгалогенідів або трифлатів (VIII) зі спиртами (VII), де X являє собою відхідну групу, яка, наприклад, позначає Cl, Br, I або OTf (трифлат).

ПРИКЛАДИ

Експериментальна частина

Наведені нижче приклади призначені для пояснення даного винаходу, не обмежуючи його об'єм. Терміни "температура навколишнього середовища" і "кімнатна температура" використовують взаємозаміно і позначають температуру приблизно 20 °C.

Скорочення:

9-BBN	9-Борабицикло(3.3.1)нонан
водн.	водний
ACN	ацетонітрил
AcOH	оцтова кислота
Boc	трет-бутилоксикарбонил
Brett Phos	2-(дициклогексилфосфіно)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-три-і-пропіл-1,1'-біфеніл
Brett Phos Pd G3	метансульфонато(2-дициклогексилфосфіно-3,6-диметокси-2',4',6'-три-і-пропіл-1,1'-біфеніл)(2'-аміно-1,1'-біфеніл-2-іл)паладій(II)
°C	градус Цельсія
CDI	карбонілдіімідазол

CO	монооксид вуглецю
конц.	концентрований
CPHOS Pd G3	[(2-дициклогексилфосфіно-2',6'-бис(N,N-диметиламіно) -1,1'-біфеніл)-2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)] паладій(II) метансульфонат
CuI	йодид міді (I)
Cy	циклогексан
d	день
DCM	дихлорметан
DIPE	диізопропіловий ефір
DIPEA	N,N-диізопропілетиламін
DMA	N,N-диметилацетамід
ДМФА	N,N-диметилформамід
DMI	1,3-диметил-2-імідазолідинон
DMCO	диметилсульфоксид
dppf	1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен
EE	етилацетат
EPI-MC	мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням
EtOAc	етилацетат
EtOH	етанол
Пр.	приклад
екв.	еквівалент
г	грам
год.	час
HATU	N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уранію гексафторфосфат
HCl	хлористий водень
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
JOSIPHOS SL-J009-1 Pd G3	{(R)-1-[(Sp)-2-(дициклогексилфосфіно)фероценил]етилди-трет-бутилфосфін}[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладій(II) метансульфонат
K ₂ CO ₃	карбонат калію
KH ₂ PO ₄	дигідрофосфат калію
KHSO ₄	гідросульфат калію
LiBH ₄	боргідрид літію
л	літр
L-selectride	три-втор-бутилборгідрид літію
M	молярна маса/г/моль
MeOH	метанол
MgSO ₄	сульфат магнію
мг	міліграм
MgSO ₄	сульфат магнію
хв	хвилина
мл	мілілітр
ммоль	мілімоль
N	1 моль/л
NaB(OAc) ₃ H	триацетоксиборгідрид натрію
NaCl	хлорид натрію
NaN	гідрид натрію
NaHCO ₃	бікарбонат натрію
NaOAc	ацетат натрію
NaOH	гідроксид натрію
NaOtAm	трет-пентоксид натрію
NaOtBu	трет-бутилат натрію
Na ₂ SO ₄	сульфат натрію
Na ₂ S ₂ O ₃	тіосульфат натрію
Na ₂ SO ₄	сульфат натрію
NEt ₃	триетиламін
NH ₄ Cl	хлорид амонію
NH ₄ OH	гідроксид амонію

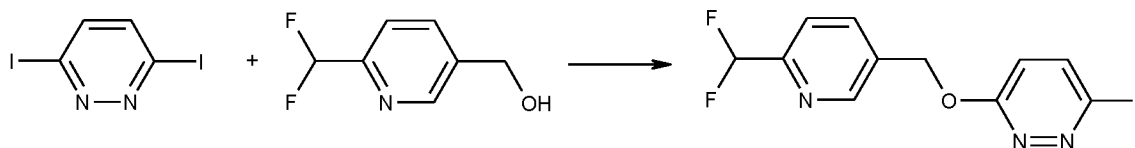
NMP	N-метил-2-піролідон
№	номер
Pd ₂ (dba) ₃	трис(добензиліденацетон)дипаладій(0)
Pd/C	паладій на активованому вугіллі
фунт/кв. дюйм	фунтів на квадратний дюйм
PTK	картридж фазового переносу
RP	обернена фаза
КТ	кімнатна температура (близько 20 °С)
Чу	час утримання
RUPHOS палада-цикл	хлор-(2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диізопропокси-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил- <i>t</i> -бутиловий ефір адукт
нас.	насичений
SFC	надкритична рідинна хроматографія
<i>t</i> BME	трет-бутилметиловий ефір
TEA	триетиламін
TFA	трифтороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
Об.-%	об'ємний процент
XANTPHOS	4,5-бис(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен
XRPHOS Pd G3	(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладій(II) метансульфонат
X-Phos	(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)

Одержання вихідних сполук

Приклад I

Приклад I.1

5 3-[[6-(Диформетил)піридин-3-іл]метокси]-6-йодпіридазин



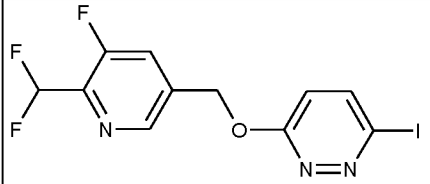
10 17,70 г (53,33 ммоль) 3,6-Дийодпіридазину (CAS-№ 20698-04-8) і 8,50 г (53,41 ммоль) [6-(диформетил)піридин-3-іл]метанолу (CAS-№ 946578-33-2) в 25 мл ТГФ охолоджують до 0 °С і додають 2,33 г (53,3 ммоль) гідриду натрію (55 % чистота). Реакційну суміш перемішують при КТ протягом ночі та концентрують під зниженим тиском. Залишок розводять з водою (400 мл). Осад фільтрують, промивають водою і *t*BME і сушать при 50 °С у вакуумі протягом ночі з одержанням 17,5 г продукту.

15 C₁₁H₈F₂IN₃O (M=363,1 г/моль)EPI-МС: 364 [M+H]⁺

Чу (ВЕРХ): 0,90 хв (метод А)

Наступні сполуки одержують за загальною методикою (приклад I.1), описаною вище:

Пр.	Вихідна речовина	Структура	Умови реакції	EPI-МС	Час утримання ВЕРХ (метод) [хв]
I.2			1.1 екв. NaH; 0 °С до КТ	382/383/384 [M+H] ⁺	0.99 (В)

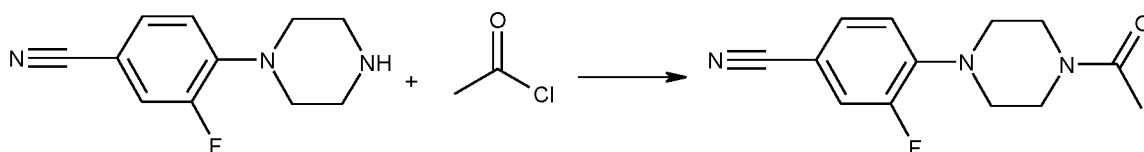
Пр.	Вихідна речовина	Структура	Умови реакції	EPI-MC	Час утримання ВЕРХ (метод) [хв]
I.3	XII		1.0 екв. NaN; 0 °C до КТ	382/383 [M+H] ⁺	1.00 (B)

Приклад II

Приклад II.1

4-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)-3-фторбензонітрил

5



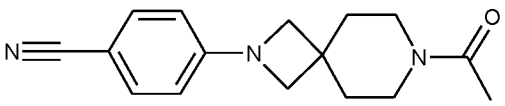
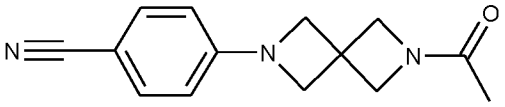
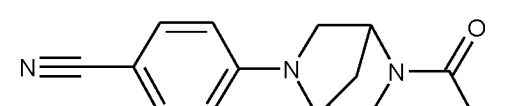
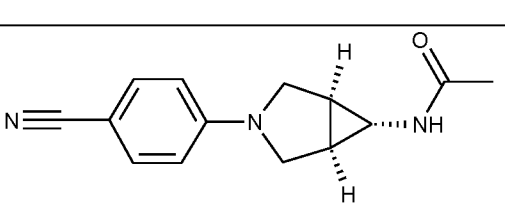
До розчину з 0,40 г (1.95 ммоль) 3-фтор-4-піперазин-1-іл-бензонітрилу (CAS-№ 182181-38-0) і 0,60 мл (4,30 ммоль) триетиламіну в 7 мл DCM додають 0.14 мл (1.95 ммоль) ацетилхлориду, і суміш перемішують при КТ протягом ночі. Реакційну суміш обробляють за допомогою 0,09 мл (1,25 ммоль) триетиламіну і перемішують при КТ протягом 2 год. Органічний шар промивають водою, сушать за допомогою РТК і розчинник випарюють під зниженим тиском, щоб одержати 0,5 г сирого продукту, який використовували в наступній стадії без додаткової очистки.

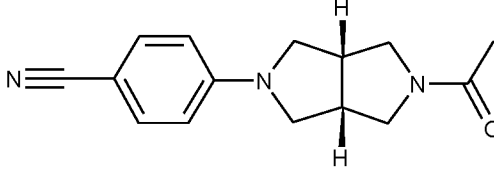
$C_{13}H_{14}FN_3O$ (M=247.3 г/моль)

EPI-MC: 248 [M+H]⁺

Чу (ВЕРХ): 0,82 хв (метод В)

Наступні сполуки одержують за загальною методикою (приклад II.1), описаною вище:

Пр.	Вихідна речовина (и)	Структура	Умови реакції	EPI-MC	Час утримання ВЕРХ (метод) [хв]
II.2	VI.1		3 екв. NEt ₃ ; 1 год.	270 [M+H] ⁺	0.87 (B)
II.3	VII.1		3 екв. NEt ₃ ; 1 год.; обробка нас. розчином KHSO ₄ /NaHCO ₃	242 [M+H] ⁺	0.81 (B)
II.4	VI.2		3 екв. NEt ₃ ; 1 год.; промивають за допомогою розчину KH ₂ PO ₄	242 [M+H] ⁺	0.78 (B)
II.5	VI.4		3 екв. NEt ₃ ; КТ; 5,5 год.	242 [M+H] ⁺	0.84 (E)

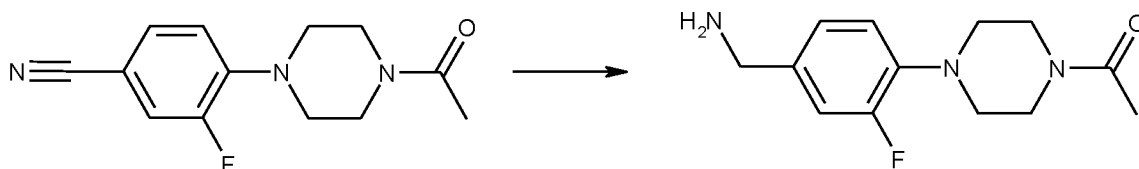
Пр.	Вихідна речовина (и)	Структура	Умови реакції	EPI-МС	Час утримання ВЕРХ (метод) [хв]
II.6	VI.5		3 екв. DIPEA; 1,5 екв. ацетилхлориду; 3 год.; КТ; обробка нас. розчином NaHCO ₃ /1M KHSO ₄ ; очистка колонковою хроматографією на силікагелі (градієнт DCM/MeOH=100:1 до 90:10)	256 [M+H] ⁺	0.86 (B)

Приклад III

Приклад III.1

1-{4-[4-(Амінометил)-2-фторфеніл]піперазин-1-іл}етан-1-он

5



Суміш з 550 мг (2.22 ммоль) 4-(4-ацетилпіперазин-1-іл)-3-фторбензонітрилу (приклад II.1), 55,0 мг нікелю Ренея і 15 мл 7 н. аміаку в MeOH перемішують в атмосфері водню (50 фунт./кв. дюйм) при 50 °C протягом ночі, фільтрують і упарюють у вакуумі з одержанням 0,51 г продукту.

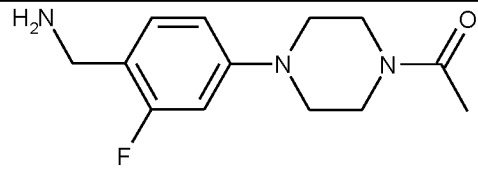
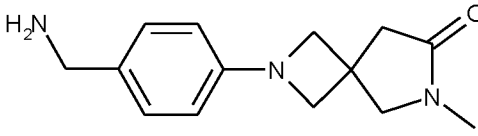
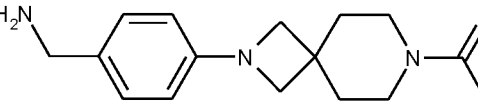
10

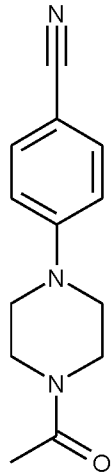
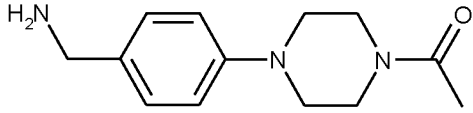
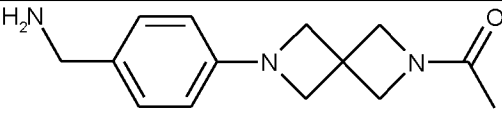
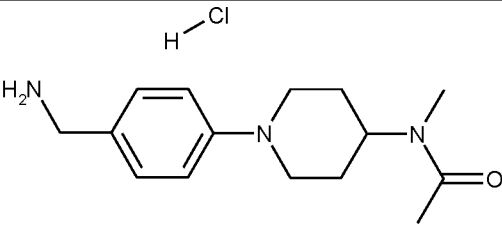
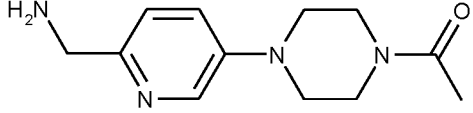
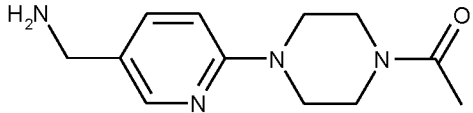
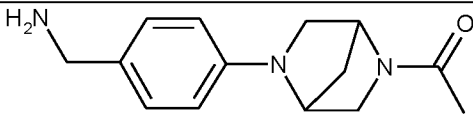
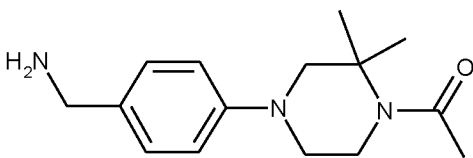
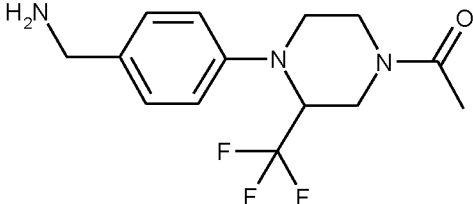
C₁₃H₁₈FN₃O (M=251,3 г/моль)EPI-МС: 252 [M+H]⁺

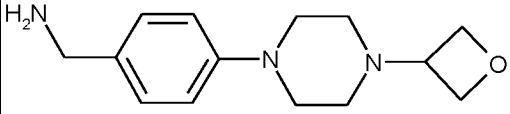
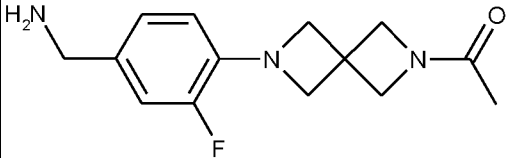
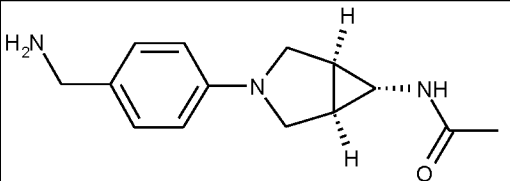
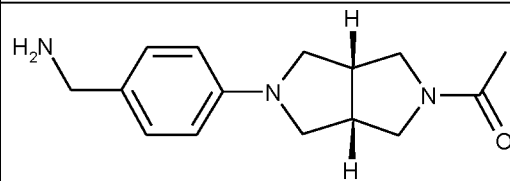
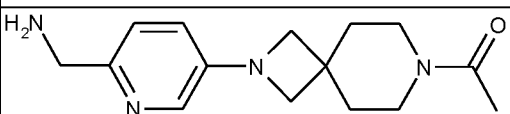
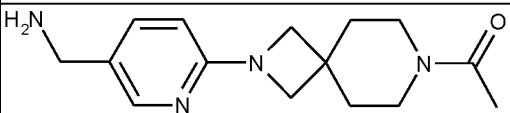
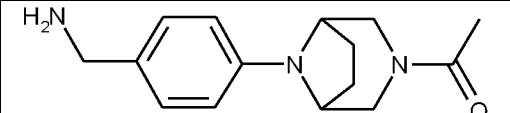
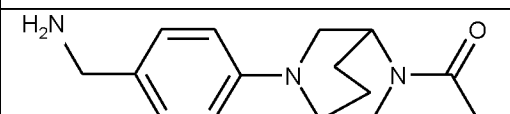
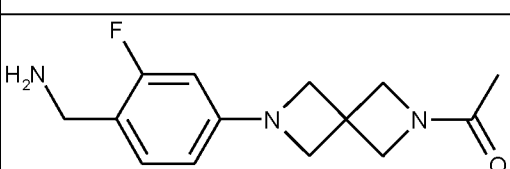
Чу (ВЕРХ): 0,68 хв (метод А)

Наступні сполуки одержують за загальною методикою (приклад III.1), описаною вище:

15

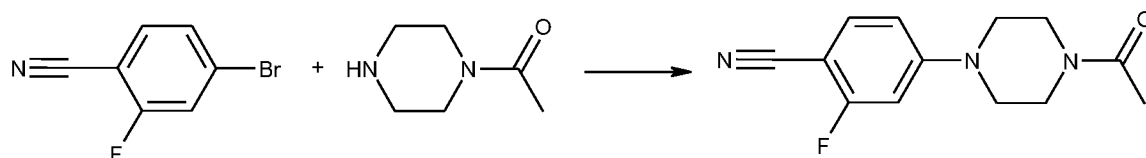
Пр.	Вихідна речовина	Структура	Умови реакції	EPI-МС	Час утримання ВЕРХ (метод) [хв]
III.2	IV.1			252 [M+H] ⁺	0.69 (A)
III.3	V.1		3 год.	229 [M+H-NH ₃] ⁺	0.65 (A)
III.4	II.2		3 год.	257 [M+H-NH ₃] ⁺	0.72 (A)

Пр.	Вихідна речовина	Структура	Умови реакції	ЕРІ-МС	Час утримання ВЕРХ (метод) [хв]
III.5			40 °C; 48 год.	217 [M+H-NH ₃] ⁺	0.45 (E)
III.6	II.3		3.5 год.	283 [M+H-NH ₃] ⁺	0.56 (B)
III.7	V.4		Продукт осаджують за допомогою HCl в 1,4-діоксані	262 [M+H] ⁺	0.69 (A)
III.8	IX.1		40 °C; очистка за допомогою ВЕРХ	218 [M+H-NH ₃] ⁺	0.61 (A)
III.9	IX.2		40 °C; очистка за допомогою ВЕРХ	218 [M+H-NH ₃] ⁺	0.63 (A)
III.10	II.4		КТ; 20 год.	229 [M-NH ₃] ⁺	0.58 (B)
III.11	X			262 [M+H] ⁺	0.67 (B)
III.12	IV.2		1 d	302 [M+H] ⁺	0.68 (B)

Пр.	Вихідна речовина	Структура	Умови реакції	ЕРІ-МС	Час утримання ВЕРХ (метод) [хв]
III.13	V.7			248 [M+H] ⁺	0.21 (B)
III.14	V.8			247 [M+H-NH ₃] ⁺	0.68 (A)
III.15	II.5			229 [M+H-NH ₃] ⁺	0.58 (E)
III.16	II.6		50 мг каталізатор; 20 мл 7М NH ₃ /MeOH; очистка за допомогою ВЕРХ	260 [M+H-NH ₃] ⁺	0.67 (B)
III.17	X.3			275 [M+H] ⁺	0.63 (A)
III.18	X.4			275 [M+H] ⁺	0.66 (A)
III.19	X.5			260 [M+H] ⁺	0.71 (A)
III.20	X.6			260 [M+H] ⁺	0.72 (A)
III.21	X.8			264 [M+H] ⁺	0.70 (A)

Приклад IV
Приклад IV.1
4-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)-2-фторбензонітрил

5



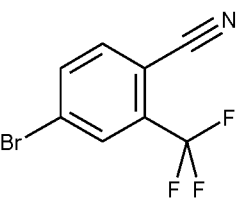
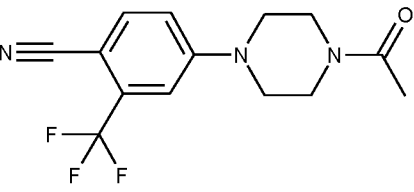
Суміш з 0,50 г (2.50 ммоль) 4-бром-2-фторбензонітрилу (CAS-№ 105942-08-3), 0,32 г (2.50 ммоль) 1-(піперазин-1-іл)етан-1-ону (CAS № 13889-98-0), 1,63 г (5.00 ммоль) карбонату цезію і 0,05 г (0.06 ммоль) XPhos Pd G3 (CAS-№ 1445085-55-1) в 2 мл 1,4-діоксану перемішують при 80 °С протягом ночі. Її розводять з водою. Решту твердої речовини відфільтровують, промивають за допомогою води і сушать в атмосфері повітря з одержанням 0,57 г продукту.

$C_{13}H_{14}FN_3O$ (M=247,3 г/моль)

EPI-МС: 248 [M+H]⁺

Чу (ВЕРХ): 0,79 хв (метод А)

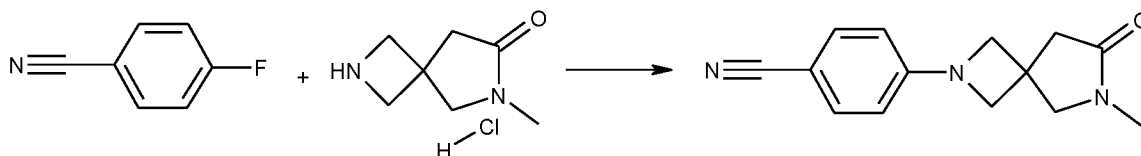
Наступну сполуку одержують за загальною методикою (приклад IV.1), описаною вище:

Пр.	Вихідна речовина	Структура	Умови реакції	EPI-МС	Час утримання ВЕРХ (метод) [хв]
IV.2			3 год.; обробка: екстракція за допомогою DCM; очистка шляхом кристалізації з DIPE	298 [M+H] ⁺	0.88 (В)

Приклад V

Приклад V.1

4-{6-Метил-7-оксо-2,6-діазаспіро[3.4]октан-2-іл}бензонітрил



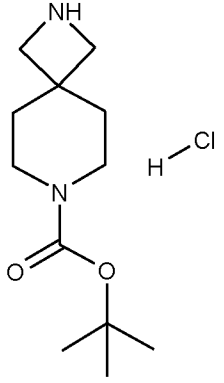
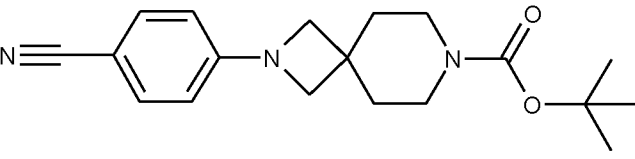
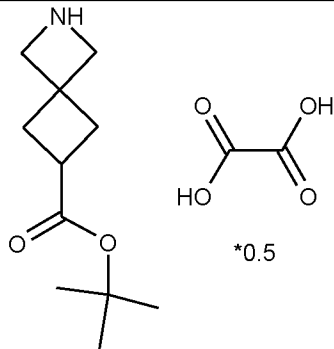
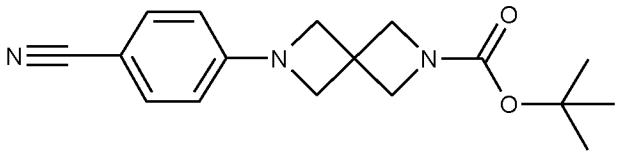
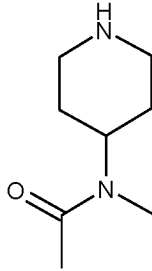
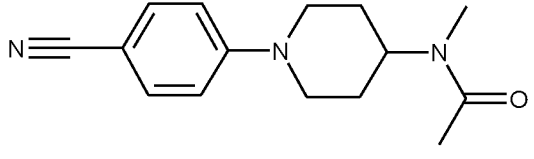
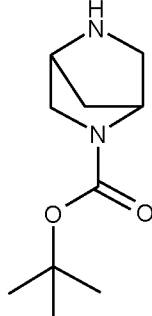
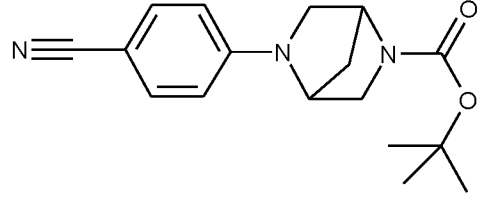
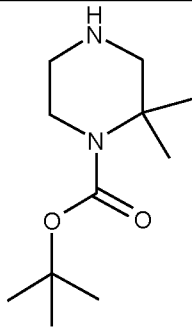
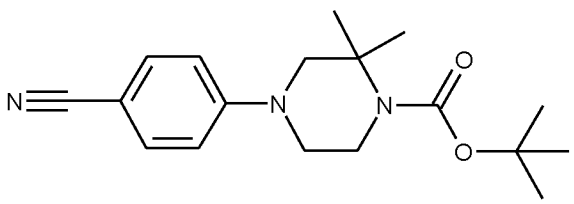
222 мг (1.81 ммоль) 4-Фторбензонітрилу (CAS № 1194-02-1) і 320 мг (1,81 ммоль) 6-метил-2,6-діазаспіро[3.4]октан-7-ону гідрохлориду (CAS №2097951-61-4), розведеного з 1,6 мл ДМСО обробляють з 790 мг (5,62 ммоль) K₂CO₃ і перемішують при 120 °С протягом 3 год. і при КТ протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують і розводять водою. Осад фільтрують, промивають водою і сушать у вакуумі при 50 °С з одержанням 340 мг продукту.

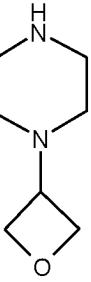
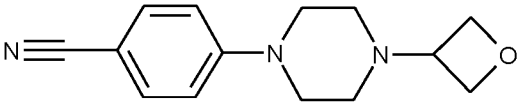
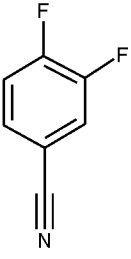
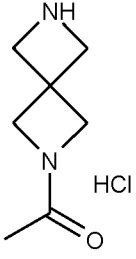
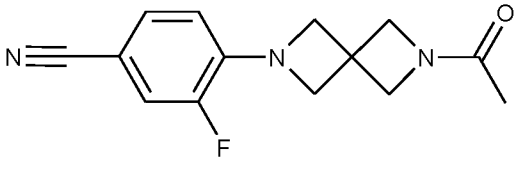
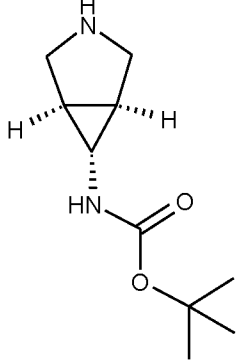
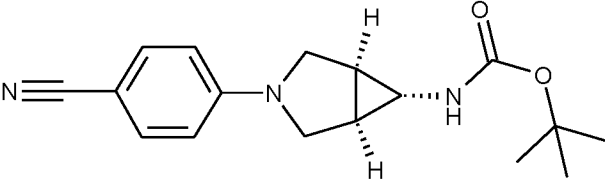
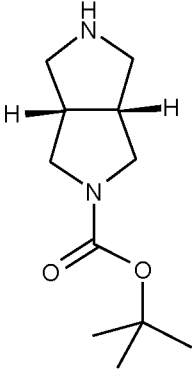
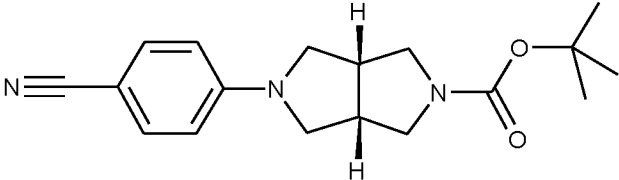
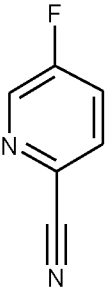
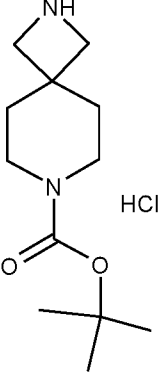
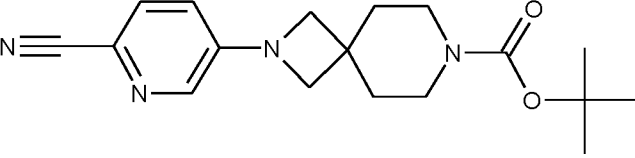
$C_{14}H_{15}N_3O$ (M=241.3 г/моль)

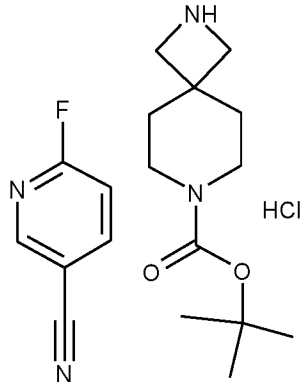
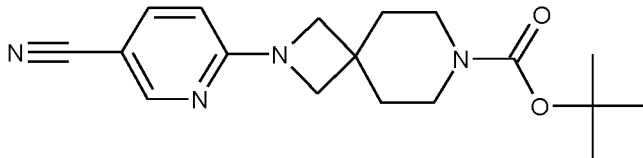
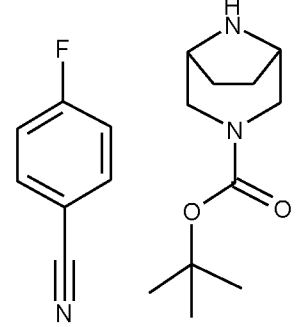
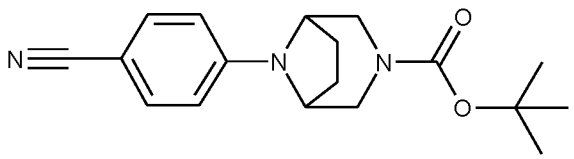
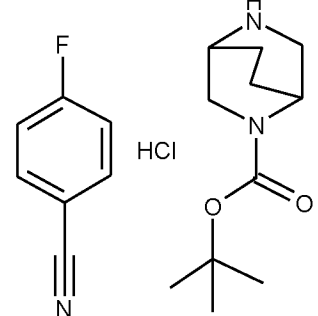
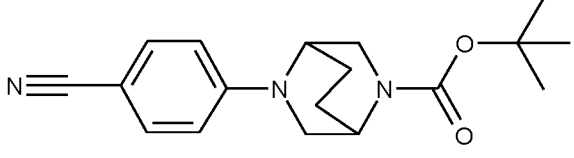
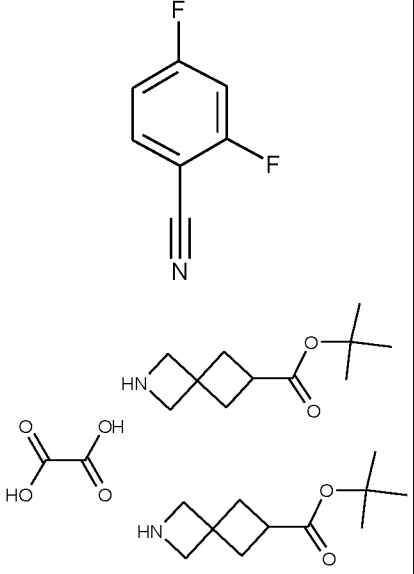
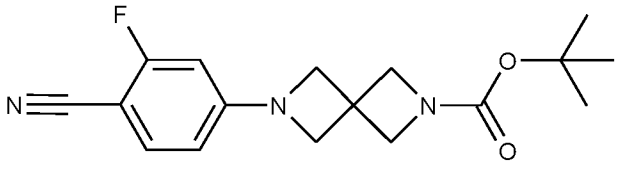
EPI-МС: 242 [M+H]⁺

Чу (ВЕРХ): 0,79 хв (метод В)

Наступні сполуки одержують за загальною методикою (приклад V.1), описаною вище:

Пр.	Вихідні речовини	Структура
V.2		
V.3		
V.4		
V.5		
V.6		

Пр.	Вихідні речовини		Структура
V.7			
V.8			
V.9			
V.10			
V.11			

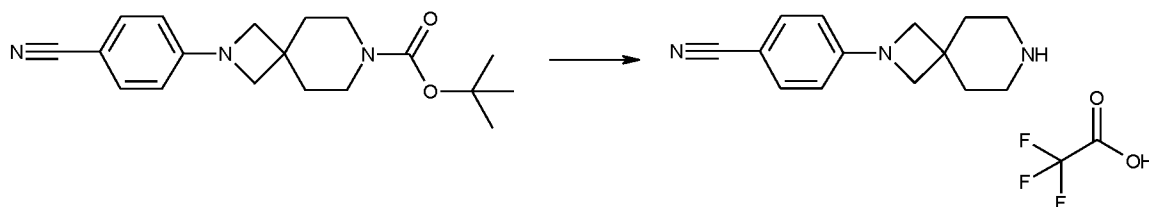
Пр.	Вихідні речовини	Структура
V.12		
V.13		
V.14		
V.15		

Пр.	Умови реакції	ЕРІ-МС	Час утримання ВЕРХ (метод) [хв]
V.2	3.1 екв. K ₂ CO ₃ ; 2 год.	328 [M+H] ⁺	1.11 (B)
V.3	2.1 екв. K ₂ CO ₃ ; 2 год.	300 [M+H] ⁺	1.06 (B)
V.4	1.5 екв. K ₂ CO ₃ ; 2,5 год.; обробка: екстракція за допомогою EtOAc	258 [M+H] ⁺	0.87 (B)
V.5	1.65 екв. фториду; протягом ночі	300 [M+H] ⁺	1.04 (B)
V.6	2.1 екв. K ₂ CO ₃ ; протягом ночі; обробка: екстракція за допомогою EtOAc	316 [M+H] ⁺	0.88 (A)
V.7	80 °C; екстракція за допомогою води/EtOAc; очистка за допомогою ВЕРХ	244 [M+H] ⁺	0.62 хв (B)
V.8	ACN; 50 °C; 1.5 год.; обробка: фільтрація і концентрування	260 [M+H] ⁺	0.87 (B)
V.9	1.5 екв. K ₂ CO ₃	300 [M+H] ⁺	1.02 (B)
V.10	2.1 екв. K ₂ CO ₃	314 [M+H] ⁺	1.12 (B)
V.11	DIPEA; 50 °C; 1.5 год.	329 [M+H] ⁺	1.04 (B)
V.12	DIPEA; 60 °C; 1.5 год.	329 [M+H] ⁺	1.02 (B)
V.13	3 екв. K ₃ PO ₄ ; NMP; 110 °C; 8 год.; обробка: екстракція за допомогою води/EE; очистка за допомогою ВЕРХ	314 [M+H] ⁺	1.08 (B)
V.14	3 екв. K ₃ PO ₄ ; NMP; 110 °C; 8 год.; обробка: екстракція за допомогою води/EE; очистка за допомогою ВЕРХ	314 [M+H] ⁺	1.07 (B)
V.15	3 екв. K ₂ CO ₃ ; обробка: фільтрація, концентрування; екстракція за допомогою DCM	260 [M+H] ⁺	1.06 (A)

Приклад VI

Приклад VI.1

5 4-{2,7-Діазаспіро[3.5]нонан-2-іл}бензонітрил; трифтороцтова кислота

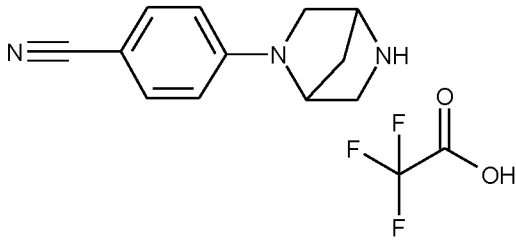
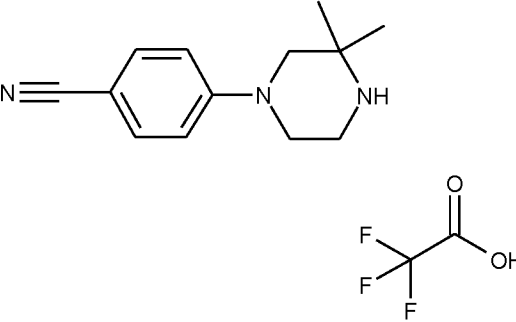
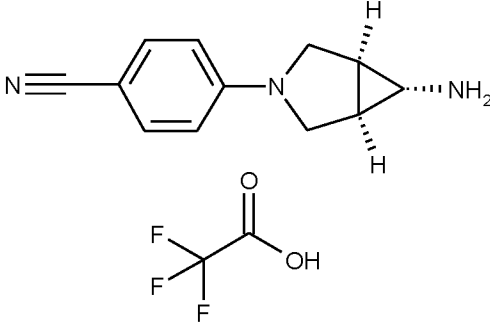
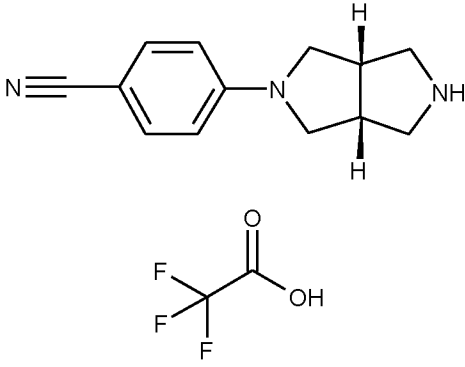
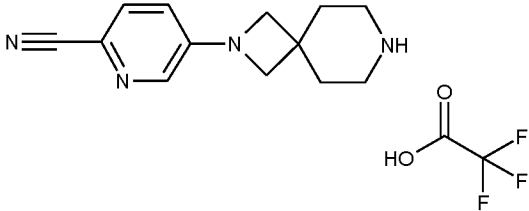
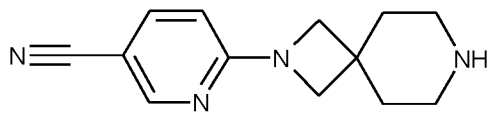


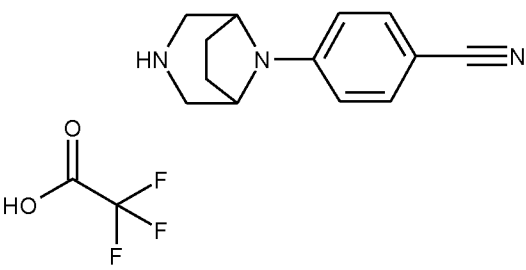
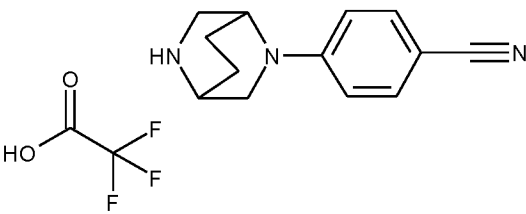
10 255 мг (0,78 ммоль) трет-бутил-2-(4-цианофеніл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилату (приклад V.2) розводять з 5 мл DCM і додають 300 мкл (3.89 ммоль) TFA. Реакційну суміш перемішують при КТ протягом 2 год. і концентрують під зниженим тиском, щоб одержати 0,26 г продукту.

C₁₄H₁₇N₃*C₂HF₃O₂ (M=341.3 г/моль)ЕРІ-МС: 228 [M+H]⁺

15 Чу (ВЕРХ): 0,69 хв (метод В)

Наступні сполуки одержують за загальною методикою (приклад VI.1), описаною вище:

Пр.	Вихідна речовина	Структура	Умови реакції	EPI-МС	Час утримання ВЕРХ (метод) [хв]
VI.2	V.5		4 екв. TFA	200 [M+H] ⁺	0.62 (B)
VI.3	V.6		8 екв. TFA; протягом ночі	216 [M+H] ⁺	0.84 (A)
VI.4	V.9		протягом ночі	200 [M+H] ⁺	0.78 (A)
VI.5	V.10		перемішування 1,5 год.	214 [M+H] ⁺	0.70 (B)
VI.6	V.11		4 год.	229 [M+H] ⁺	0.75 (A)
VI.7	V.12		обробка: додавання 4М NaOH; екстракція 3	229 [M+H] ⁺	0.71 (A)

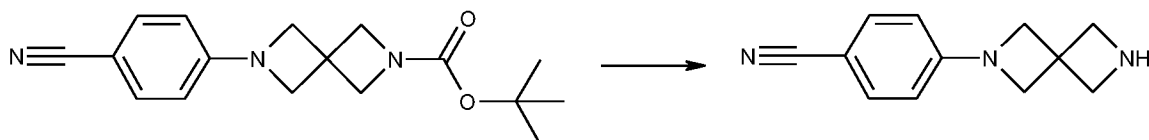
Пр.	Вихідна речовина	Структура	Умови реакції	EPI-МС	Час утримання ВЕРХ (метод) [хв]
			DCM; сушать з $MgSO_4$; фільтрують; випарювання		
VI.8	V.13		протягом ночі	214 $[M+H]^+$	0.81 (A)
VI.9	V.14		протягом ночі	214 $[M+H]^+$	0.80 (A)

Приклад VII

Приклад VII.1

4-{2,6-Діазаспіро[3.3]гептан-2-іл}бензонітрил

5

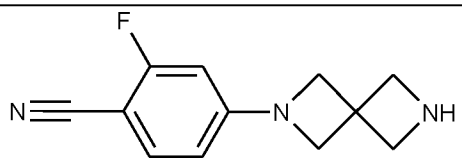


Розчин з 0,90 г (3.01 ммоль) трет-бутил-6-(4-цианогеніл)- 2,6- діазаспіро[3.3]гептан- 2- карбоксилату (приклад V.3) в 8 мл ACN обробляють за допомогою 1,14 г (6.01 ммоль) п-толуолсульфонової кислоти моногідрату і перемішують при КТ протягом 24 год. Реакційну суміш розводять з DCM і екстрагують за допомогою нас. розчину $NaHCO_3$. Об'єднані органічні шари сушать за допомогою $MgSO_4$ і концентрують під зниженим тиском з одержанням 0,6 г продукту.

 $C_{12}H_{13}N_3$ ($M=199.3$ г/моль)EPI-МС: 200 $[M+H]^+$

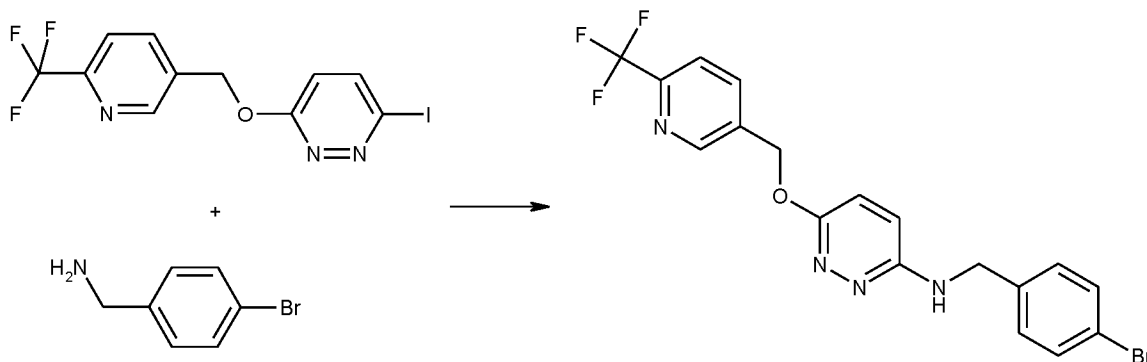
Чу (ВЕРХ): 0,62 хв (метод В)

Наступні сполуки одержують за загальною методикою (приклад VII.1), описаною вище:

Пр.	Вихідна речовина	Структура	Умови реакції	EPI-МС	Час утримання ВЕРХ (метод) [хв]
VII.2	V.15			218 $[M+H]^+$	0.83 (A)

Приклад VIII

N-[(4-Бромфеніл)метил]-6-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метокси}піридазин-3-амін



1000 мг (2.62 ммоль) 3-Йодо-6-[[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метокси]піридазин (приклад I.2), 586 мг (3.15 ммоль) 4-бромбензиламіну, 50 мг (0.26 ммоль) йодиду міді, 88 мг (0.52 ммоль) 2-(2-метил-1-охоргору)циклогексанону і 2,56 г (7.87 ммоль) карбонату цезію в 10 мл DMF перемішують при 60 °С протягом ночі. Реакційну суміш очищують за допомогою ВЕРХ з одержанням 850 мг продукту.

$C_{18}H_{14}BrF_3N_4O$ ($M=439.2$ г/моль)

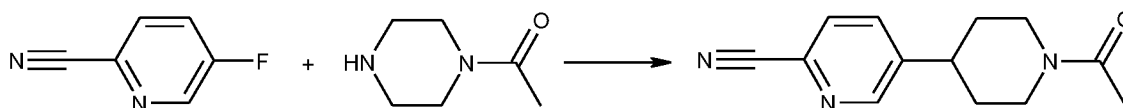
EPI-МС: 439/441 $[M+H]^+$

Чу (ВЕРХ): 1,08 хв (метод А)

Приклад IX

Приклад IX.1

5-(4-Ацетилпіперазин-1-іл)піридин-2-карбонітрил



Суміш з 250 мг (2.05 ммоль) 5-фторпіридин-2-карбонітрилу (CAS № 327056-62-2), 310 мг (2.46 ммоль) 1-ацетилпіперазина (CAS № 13889-98-0) і 700 мкл (4.10 ммоль) DIPEA в 3 мл ДМСО перемішують при 80 °С протягом 45 хв. і гасять за допомогою розчину напівконц. NaCl. Водну фазу екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать за допомогою РТК і концентрують у вакуумі з одержанням 0,57 г продукту.

$C_{12}H_{14}N_4O$ ($M=230.3$ г/моль)

EPI-МС: 231 $[M+H]^+$

Чу (ВЕРХ): 0,67 хв (метод А)

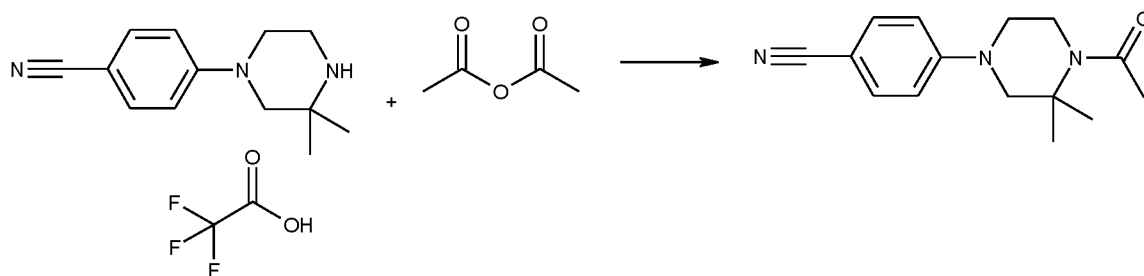
Наступні сполуки одержують за загальною методикою (приклад IX.1), описаною вище:

Пр.	Вихідна речовина/а	Структура	EPI-МС	Час утримання ВЕРХ (метод) [хв]
IX.2			231 $[M+H]^+$	0.72 (А)

Приклад X

Приклад X.1

4-(4-Ацетил-3,3-диметилпіперазин-1-іл)бензонітрил



800 мг (1,21 ммоль) 4-(3,3-Диметилпіперазин-1-іл)бензонітрил трифтороцтової кислоти (приклад VI.3) розчиняють у 3 мл піридину і додають 2.00 мл (21,2 ммоль) оцтового ангідриду. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі та випарюють під зниженим тиском. Залишок ресуспендують у нас. розчині NaHCO_3 і екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар сушать, концентрують у вакуумі і очищують за допомогою колонкової хроматографії (силікагель; градієнт: DCM/MeOH=98:2 до 9:1), щоб одержати продукт.

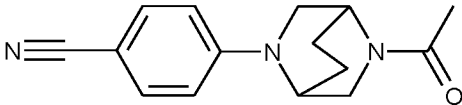
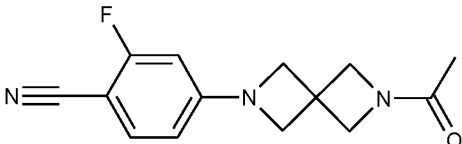
$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ ($M=257.3$ г/моль)

EPI-MC: 258 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Чу (ВЕРХ): 0,85 хв (метод А)

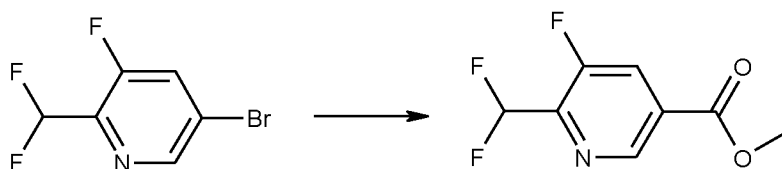
Наступні сполуки одержують за загальною методикою (приклад X.1), описаною вище:

Пр.	Вихідна речовина/а	Структура	Умови реакції	EPI-MC	Час утримання ВЕРХ (метод) [хв]
X.2			1,1 екв. оцтового ангідриду; DCM	283 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0.74 (A)
X.3	VI.6		2.7 екв. оцтового ангідриду; КТ; протягом ночі; випарювання	271 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0.76 (A)
X.4	VI.7		1.8 екв. оцтового ангідриду; КТ; протягом ночі; випарювання	271 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0.91 (A)
X.5	VI.8		1.2 екв. оцтового ангідриду; 3 екв. TEA; DCM; КТ; протягом ночі; обробка: екстракція за допомогою води, 1М лимонна	256 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0.81 (A)

Пр.	Вихідна речовина/а	Структура	Умови реакції	ЕРІ-МС	Час утримання ВЕРХ (метод) [хв]
			кислота і розведений аміак; випарювання		
X.6	VI.9		1.1 екв. оцтового ангідриду; 3 екв. TEA; DCM; КТ; протягом ночі; обробка: екстракція за допомогою води, 1М лимонна кислота і розведений аміак; випарювання	256 [M+H] ⁺	0.80 (A)
X.8	VII.2		1.1 екв. оцтового ангідриду; DCM; 3,5 год.; КТ; обробка: очистка за допомогою ВЕРХ	260 [M+H] ⁺	0.96 (B)

Приклад XI

Метил 6-(диформетил)-5-фторпіридин-3-карбоксилат



5

800 мг (3,54 ммоль) 5-бром-2-(диформетил)- 3- фторпіридину [одержаного з комерційно доступного 5-бром-3-фторпіридин-2-карбоксальдегіду (1 екв.), CAS-№ 669066-93-7, через реакцію з дезоксофтором (2 екв.) в DCM протягом ночі] в 40 мл MeOH обробляють за допомогою 154,8 мг (0,28 ммоль) 1,1'-Бис-(дифенілфосфіно)-фероцену, 63,5 мг (0,28 ммоль) ацетату паладію(II) і 1,5 мл (10,79 ммоль) TEA. Реакційну суміш перемішують в атмосфері монооксиду вуглецю (5 бар) при 50 °С протягом 15 год. Реакційну суміш фільтрують і фільтрат випарюють у вакуумі з одержанням продукту. Залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії (силікагель; градієнт: Cy/EE=100:0 до 60:40) з одержанням 460 мг продукту.

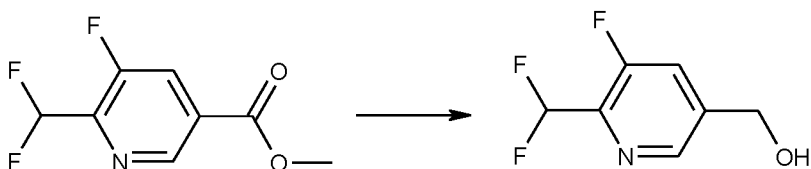
C₈H₆F₃NO₂ (M=205.1 г/моль)ЕРІ-МС: 206 [M+H]⁺

Чу (ВЕРХ): 0,88 хв (метод В)

Приклад XII

[6-(Диформетил)-5-фторпіридин- 3- іл]метанол

20



98 мг (4.49ммоль) боргідриду літію в 10 мл ТГФ обробляють за допомогою 460 мг (2.42 ммоль) Метил 6- (дифторметил)- 5- фторпіридин- 3- карбоксилата (приклад XI), розчиненого в 10 мл ТГФ в атмосфері азоту. Додають 0,2 мл MeOH і реакційну суміш перемішують при 50 °С протягом 2 год. Реакційну суміш розводять з 5 мл 1 М соляної кислоти і після газовиділення ТГФ випаровується. Залишок підлюговують з 4М NaOH і водний розчин екстрагують з DCM. Органічну фазу випарюють у вакуумі з одержанням продукту. Залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії (силікагель; градієнт: Су/ЕЕ=80:20 до 20:80) з одержанням 290 мг продукту.

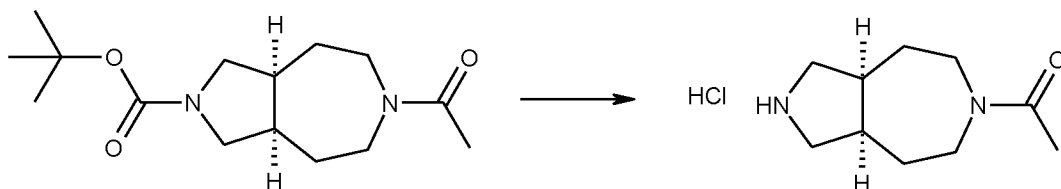
$C_7H_6F_3NO$ ($M=177.1$ г/моль)

EPI-МС: 178 $[M+H]^+$

Чу (ВЕРХ): 0,64 хв (метод В)

Приклад XIII

1-[(3aR,8aS)-Декагідропіроло[3,4-d]азепін-6-іл]етан-1-ону гідрохлорид



2.64 г (9.3 ммоль)

трет- бутил (3aR, 8aS)- 6- ацетил- декагідропіроло[3,4- d]азепін- 2- карбоксилата (приклад X.2)

розводять з 30 мл 1,4-діоксану, додають 9,3 мл (37.4 ммоль) 4 М хлористого водню в 1,4-діоксані, і реакційну суміш перемішують при КТ протягом 4 год. До реакційної суміші додають 1 екв. 4 М хлористого водню в 1,4-діоксані і перемішують її при КТ протягом ночі. Суміш випарюють у вакуумі, залишок обробляють за допомогою діетилового ефіру і осад фільтрують. Осад на фільтрі розводять MeO і випарюють з одержанням продукту.

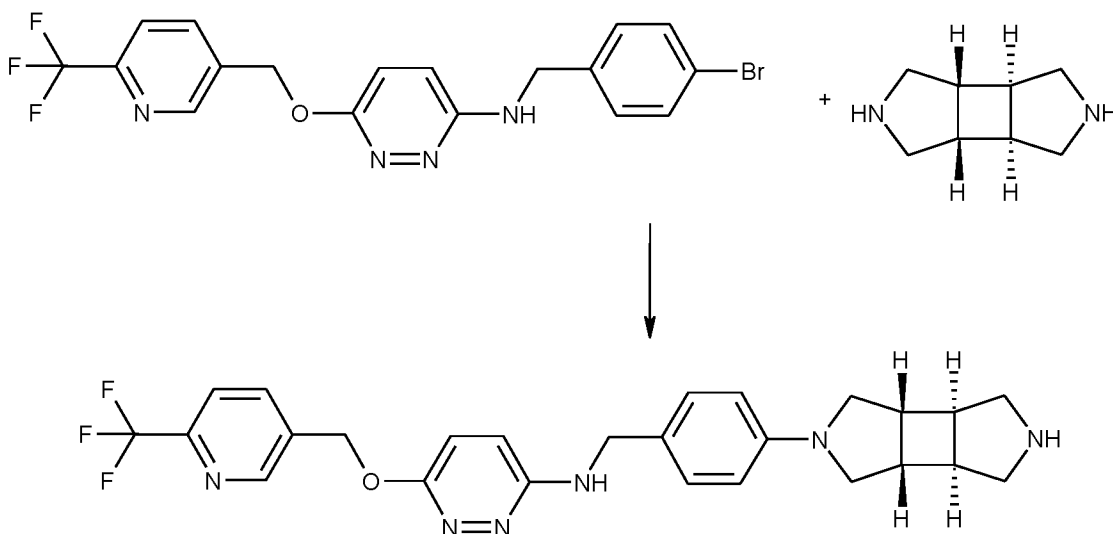
$C_{10}H_{18}N_2O \cdot HCl$ ($M=182.3$ г/моль)

EPI-МС: 183 $[M+H]^+$

Чу (ВЕРХ): 0,50 хв (метод А)

Приклад XIV

N-(4-((3aR,3bS,6aR,6bS)-октагідроциклобута[1,2-с:3,4-с']дипірол-2(1H)-іл)бензил)-6-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)піридазин-3-амін



59,7 мг (0,27 ммоль) (3aR, 3bR, 6aS, 6bS)-Декагідроциклобута[1,2-с:3,4-с']дипірол, 120,0 мг (0,27 ммоль) N-[(4-бромфеніл)метил]-6-[[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метокси]піридазин-3-аміну (приклад VIII), 3,07 мг (0,01 ммоль) ацетату паладію(II), 6,5 мг (0,01 ммоль) X-phos і 89,0 мг (0,27 ммоль) карбонату цезію розчиняють в 2,00 мл толуолу і 0,50 мл трет-бутанолу в атмосфері аргону. Розчин декілька разів дегазують. Реакційний розчин перемішують при 80 °С протягом ночі. Реакційну суміш розводять з водою і екстрагують за допомогою ЕЕ. Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують через вугілля і випарюють. Залишок очищують за допомогою ВЕРХ з одержанням 15 мг продукту.

C₂₈H₃₁F₃N₆O₂ (M=496.5 г/моль)

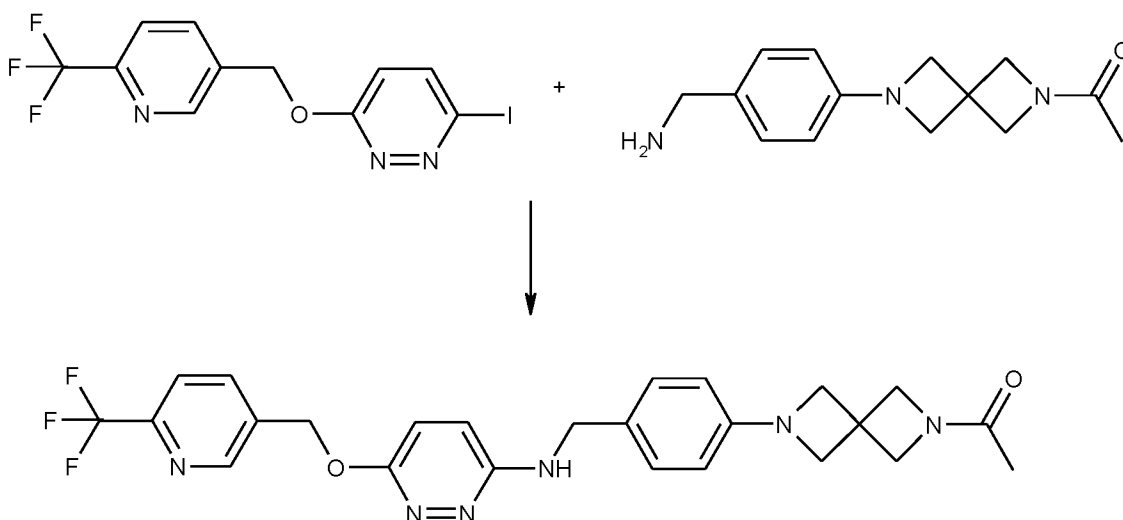
EPI-МС: 497 [M+H]⁺

Чу (ВЕРХ): 0,98 хв (метод А)

Одержання кінцевих сполук

Приклад 1.1

1-(6-(4-(((6-(Трифторметил)піридин-3-іл)метокси)піридазин-3-іл)аміно)метил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)етан-1-он



До розчину з 163 мг (0,43 ммоль) 3-йод-6-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)піридазину (приклад I.2) і 150 мг (0,43 ммоль) 1-(6-(4-(амінометил)феніл)-2,6-діазаспіро[3.3]гептан-2-іл)етан-1-ону (приклад III.6) в 2 мл диметилацетаміду додають 418 мг (1,28 ммоль) карбонату цезію, 8,1 мг (0,04 ммоль) йодиду міді (I) і 14,4 мг (0,09 ммоль) 2-(2-метил-1-окспропіл)циклогексанону, і суміш перемішують при 50 °С протягом ночі. Суміш розводять з ацетонітрилом, фільтрують і фільтрат очищують за допомогою ВЕРХ з одержанням 43 мг цільового продукту.

C₂₅H₂₅F₃N₆O₂ (M=498.5 г/моль)

EPI-МС: 499 [M+H]⁺

Чу (ВЕРХ): 0,93 хв (метод А)

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.84 (d, J=1.52 Гц, 1H), 8.13 (dd, J=1.39, 8.11 Гц, 1H), 7.92 (d, J=8.11 Гц, 1H), 7.16 (d, J=8.49 Гц, 2H), 6.89-7.03 (m, 2H), 6.84 (t, J=5.64 Гц, 1H), 6.40 (d, J=8.49 Гц, 2H), 5.48 (s, 2H), 4.33 (d, J=5.58 Гц, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.89 (s, 4H), 1.74 (s, 3H)

Наступні сполуки одержують за загальною методикою (приклад 1.1), описаною вище:

Пр.	Вихідні речовини		Структура
1.2	I.1	III.6	

Пр.	Вихідні речовини		Структура
1.3	I.1	III.1	
1.4	I.1	III.2	
1.5	I.1	III.3	
1.6	I.1	III.4	
1.7	I.1	III.11	

Пр.	Умови реакції	ЕРІ-МС	Час утримання ВЕРХ (метод) [хв]
1.2	безпосередньо очищують за допомогою ВЕРХ	481 [M+H] ⁺	0.89 (A)
1.3	безпосередньо очищують за допомогою ВЕРХ	487 [M+H] ⁺	0.69 (C)
1.4	безпосередньо очищують за допомогою ВЕРХ	487 [M+H] ⁺	0.70 (C)
1.5	1.1 екв. бензилового аміну; 40 °C	481 [M+H] ⁺	0.66 (D)
1.6	1.1 екв. бензилового аміну; 40 °C	509 [M+H] ⁺	0.72 (D)
1.7	безпосередньо очищують за допомогою ВЕРХ	497 [M+H] ⁺	0.77 (C)

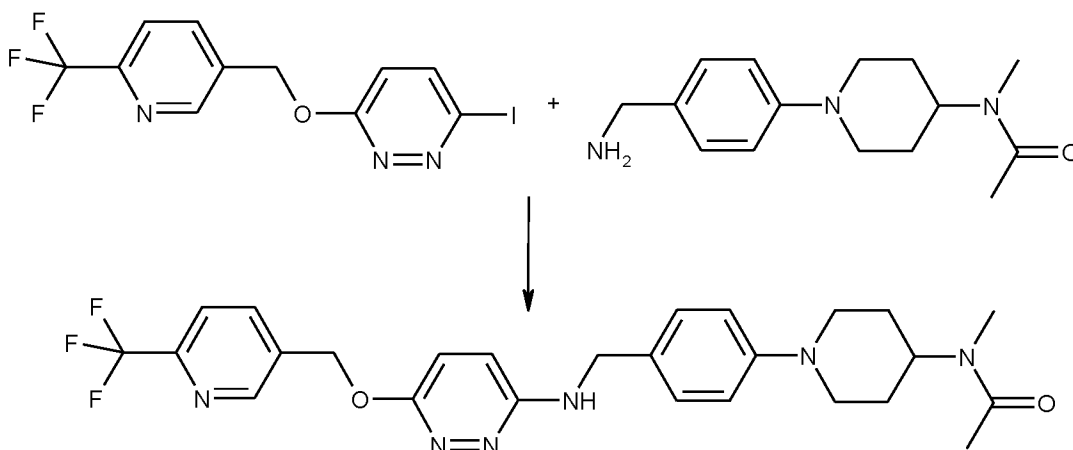
Пр.	Дані ¹ H-ЯМР
1.2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.05 (dd, J=1.71, 8.05 Гц, 1H), 7.71 (d, J=7.98 Гц, 1H), 7.17 (d, J=8.36 Гц, 2H), 6.95 (q, J=9.42 Гц, 3H), 6.77-6.86 (m, 1H), 6.40 (d, J=8.36 Гц, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.34 (d, J=5.58 Гц, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.89 (s, 4H), 1.74 (s, 3H)
1.3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.76 (d, J=1.39 Гц, 1H), 8.05 (dd, J=1.90, 7.98 Гц, 1H), 7.71 (d, J=7.86 Гц, 1H), 6.94-7.20 (m, 7H), 5.44 (s, 2H), 4.42 (d, J=5.70 Гц, 2H), 3.55-3.63 (m, 4H), 2.88-3.00 (m, 4H), 2.03 (s, 3H)
1.4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.05 (dd, J=1.52, 7.98 Гц, 1H), 7.71 (d, J=7.98 Гц, 1H), 7.24 (t, J=8.74 Гц, 1H), 6.91-7.02 (m, 3H), 6.87 (t, J=5.58 Гц, 1H), 6.71-6.83 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.40 (d, J=5.58 Гц, 2H), 3.55 (br s, 4H), 3.06-3.20 (m, 4H), 2.03 (s, 3H)
1.5	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.05 (dd, J=1.27, 7.98 Гц, 1H), 7.71 (d, J=7.98 Гц, 1H), 7.17 (d, J=8.24 Гц, 2H), 6.95 (q, J=9.42 Гц, 3H), 6.79-6.86 (m, 1H), 6.40 (d, J=8.24 Гц, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.34 (d, J=5.58 Гц, 2H), 3.69-3.80 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.72 (s, 3H)

Пр.	Дані ¹ H-ЯМР
	2.57 (s, 2H)
1.6	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.01-8.09 (m, 1H), 7.71 (d, J=8.11 Гц, 1H), 7.16 (d, J=8.24 Гц, 2H), 6.90-7.10 (m, 3H), 6.79-6.84 (m, 1H), 6.38 (d, J=8.36 Гц, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.33 (d, J=5.58 Гц, 2H), 3.50-3.59 (m, 4H), 3.40 (td, J=5.53, 14.04 Гц, 4H), 1.99 (s, 3H), 1.58-1.80 (m, 4H)
1.7	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.76 (d, J=1.52 Гц, 1H), 8.05 (dd, J=1.96, 8.05 Гц, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.18 (d, J=8.62 Гц, 2H), 6.90-7.11 (m, 3H), 6.78-6.84 (m, 1H), 6.69 (d, J=8.74 Гц, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.33 (d, J=5.58 Гц, 2H), 3.72 (t, J=5.64 Гц, 2H), 3.33-3.36 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.38 (s, 6H)

Приклад 2.1

N-Метил-N-[1-(4-[[6-[[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метокси]піридазин-3-іл)аміно]метил}феніл)піперидин-4-іл]ацетамід

5



Суміш з 50.0 мг (0.13 ммоль) 3-йод-6-[[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метокси]-піридазину (приклад I.2), 45,20 мг (0.14 ммоль) 1-{4-[4-(1-аміноциклопропіл)феніл]-піперазин-1-іл}етан-1-ону (приклад III.7), 6,2 мг (32.8 мкмоль) йодиду міді, 13,2 мг (0.07 ммоль) [(2,6-дифторфеніл)карбамоіл]мурашиної кислоти (CAS № 1018295-42-5) і 85,5 мг (0.39 ммоль) фосфату калію в 2 мл ДМСО перемішують при 80 °С протягом 1,5 год., потім при 100 °С протягом 1 год. Реакційну суміш безпосередньо очищують за допомогою ВЕРХ з одержанням 54 мг продукту.

C₂₆H₂₉F₃N₆O₂ (M=514.5 г/моль)

ЕРІ-МС: 515 [M+H]⁺

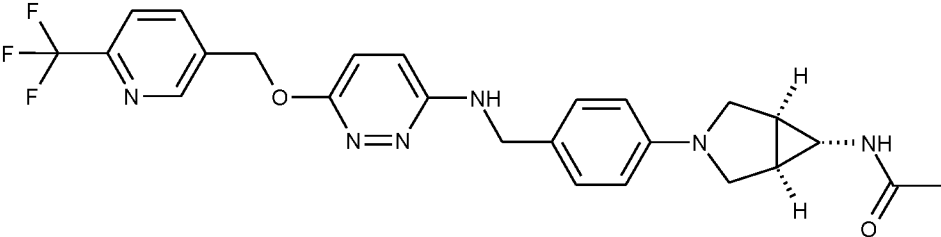
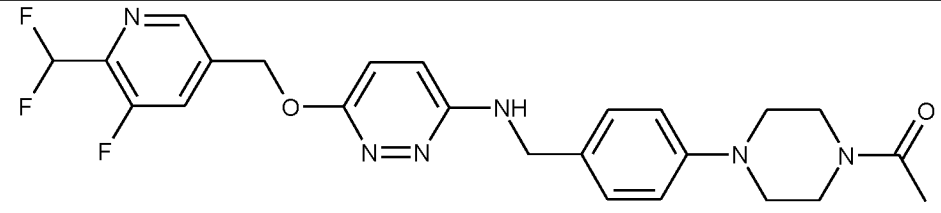
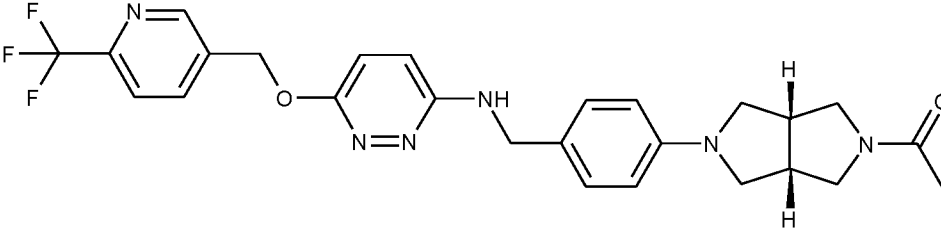
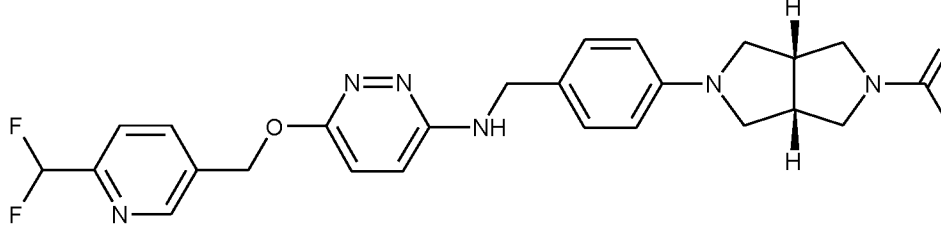
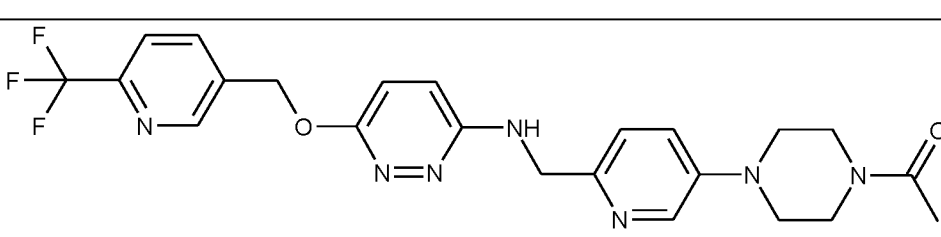
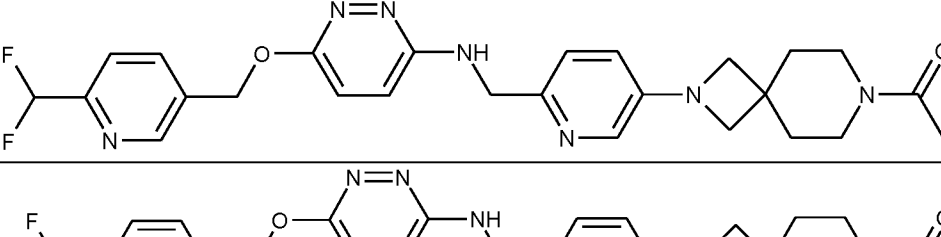
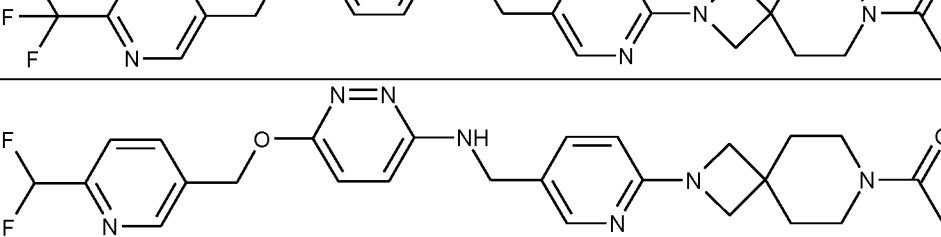
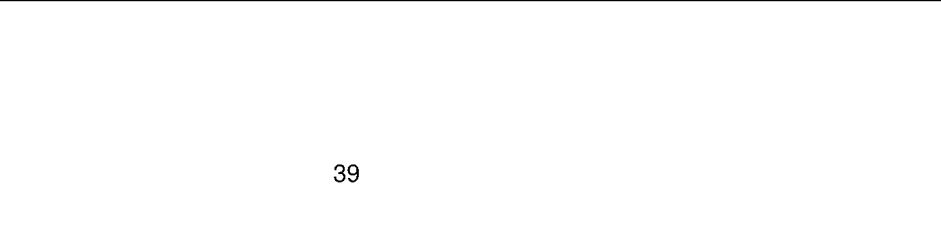
Чу (ВЕРХ): 0,60 хв (метод С)

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.84 (d, J=1.14 Гц, 1H), 8.14 (dd, J=1.39, 8.11 Гц, 1H), 7.92 (d, J=8.11 Гц, 1H), 7.19 (d, J=8.24 Гц, 2H), 6.84-7.05 (m, 5H), 5.49 (s, 2H), 4.29-4.46 (m, 3H), 3.64-3.82 (m, 3H), 2.59-2.87 (m, 5H), 1.94-2.11 (m, 3H), 1.45-1.92 (m, 4H)

Наступні сполуки одержують за загальною методикою (приклад 2.1), описаною вище:

Пр.	Вихідні речовини		Структура
2.2	I.2	III.5	

Пр.	Вихідні речовини		Структура
2.3	I.1	III.9	
2.4	I.1	III.8	
2.5	I.2	III.9	
2.6	I.1	III.10	
2.7	I.1	III.12	
2.8	I.2	III.13	
2.9	I.2	III.14	
2.10	I.1	III.13	

Пр.	Вихідні речовини		Структура
2.11	I.2	III.15	
2.12	I.3	III.5	
2.13	I.2	III.16	
2.14	I.1	III.16	
2.15	I.2	III.8	
2.16	I.1	III.17	
2.17	I.2	III.18	
2.18	I.1	III.18	

Пр.	Вихідні речовини		Структура
2.19	I.2	III.19	
2.20	I.2	III.20	
2.21	I.2	III.21	
2.22	I.2	III.4	
2.23	I.2	III.10	

Пр.	Умови реакції	ЕРІ-МС	Час утримання ВЕРХ (метод) [хв]
2.2	1.1 екв. бензилового аміну; 0,25 екв. CuI; 0.5 екв. ліганда; 120 °C; 3 год.	487 [M+H] ⁺	0.79 (B)
2.3	1 екв. йодиду; 1.1 екв. аміну; 100 °C; 2,5 год.	470 [M+H] ⁺	0.85 (A)
2.4	1 екв. йодиду; 1.1 екв. аміну; 80 °C; 1.5 год.	470 [M+H] ⁺	0.82 (A)
2.5	1 екв. йодиду; 1.1 екв. аміну; 80 °C; 1.5 год.; 100 °C; 1 год.	488 [M+H] ⁺	0.90 (A)
2.6	1 екв. йодиду; 1.14 екв. аміну; 80 °C; безпосередньо очищують за допомогою ВЕРХ	481 [M+H] ⁺	0.66 (D)
2.7	1 екв. йодиду; 1.5 екв. аміну; протягом ночі; безпосередньо очищують за допомогою ВЕРХ	537 [M+H] ⁺	0.84 (B)
2.8	1.0 екв. йодиду; 1.1 екв. бензилового аміну; 0.5 екв. CuI; 0.5 екв. ліганда; 50 °C; протягом ночі; безпосередньо очищують за допомогою ВЕРХ	501 [M+H] ⁺	0.74 (D)
2.9	1.0 екв. йодид; 1.1 екв. бензилового аміну; 0.5 екв. CuI; 0.5 екв. ліганда; 50 °C; протягом ночі; безпосередньо очищують за допомогою ВЕРХ	517 [M+H] ⁺	0.92 (A)
2.10	1 екв. йодид; 1.1 екв. бензилового аміну; 0.5 екв. CuI; 0.5 екв. ліганда; 50 °C протягом ночі; безпосередньо очищують за допомогою ВЕРХ	483 [M+H] ⁺	0.67 (D)
2.11	0.25 екв. CuI; 0.5 екв. ліганда; 50 °C;	499 [M+H] ⁺	0.75 (D)

Пр.	Умови реакції	ЕРІ-МС	Час утримання ВЕРХ (метод) [хв]
	протягом ночі; безпосередньо очищують за допомогою ВЕРХ		
2.12	0.2 екв. CuI; 3 екв. основи; 0.4 екв. ліганда; 70 °C; 3 год.; безпосередньо очищують за допомогою ВЕРХ	487 [M+H] ⁺	0.69 (D)
2.13	0.2 екв. CuI; 3 екв. основи; 0.4 екв. ліганда; 70 °C протягом ночі; безпосередньо очищують за допомогою ВЕРХ	513 [M+H] ⁺	0.77 (C)
2.14	0.2 екв. CuI; 3 екв. основи; 0.4 екв. ліганда; 70 °C протягом ночі; безпосередньо очищують за допомогою ВЕРХ	495 [M+H] ⁺	0.70 (C)
2.15	1 екв. йодид; 1.1 екв. амін; 80 °C; 30 хв	488 [M+H] ⁺	0.88 (A)
2.16	3 екв. основи; 0.4 екв. ліганда; 80 °C; 45 хв; 110 °C; 10 хв; екстракція за допомогою ЕЕ; очистка за допомогою ВЕРХ	510 [M+H] ⁺	0.62 (D)
2.17	3 екв. основи; 0.4 екв. ліганда; 70 °C; протягом ночі; безпосередньо очищують за допомогою ВЕРХ	528 [M+H] ⁺	0.68 (D)
2.18	3 екв. основи; 0.4 екв. ліганда; 70 °C; протягом ночі; КТ протягом вихідних; безпосередньо очищують за допомогою ВЕРХ	510 [M+H] ⁺	0.62 (D)
2.19	3 екв. основи; 0.4 екв. ліганда; 80 °C; протягом ночі; обробка: розводять з нас. NH ₄ Cl/NH ₃ ; осад фільтрують і безпосередньо очищують за допомогою ВЕРХ	513 [M+H] ⁺	0.96 (A)
2.20	3 екв. основи; 0.4 екв. ліганда; 80 °C; протягом ночі; обробка: розводять з нас. NH ₄ Cl/NH ₃ ; осад фільтрують і безпосередньо очищують за допомогою ВЕРХ	513 [M+H] ⁺	0.96 (A)
2.21	3 екв. основи; 0.4 екв. ліганда; 80 °C; протягом ночі; обробка: розводять з нас. NH ₄ Cl/NH ₃ ; екстракція за допомогою ЕЕ; очистка за допомогою ВЕРХ	517 [M+H] ⁺	0.96 (A)
2.22	3 екв. основи; 0.4 екв. ліганда; 70 °C; 2 год.; КТ протягом ночі;	527 [M+H] ⁺	0.79 (C)
2.23	3 екв. основи; 0.4 екв. ліганда; 80 °C; протягом ночі; обробка: розводять з нас. NH ₄ Cl/NH ₃ ; екстракція за допомогою ЕЕ; очистка за допомогою ВЕРХ	499 [M+H] ⁺	0.93 (A)

Пр.	Дані ¹ H-ЯМР
2.2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.84 (d, J=1.14 Гц, 1H), 8.13 (dd, J=1.39, 8.11 Гц, 1H), 7.92 (d, J=7.98 Гц, 1H), 7.22 (d, J=8.62 Гц, 2H), 6.85-7.04 (m, 5H), 5.49 (s, 2H), 4.37 (d, J=5.70 Гц, 2H), 3.48-3.64 (m, 4H), 2.98-3.16 (m, 4H), 2.03 (s, 3H)
2.3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.76 (d, J=1.39 Гц, 1H), 8.13 (d, J=2.15 Гц, 1H), 8.05 (dd, J=1.90, 8.11 Гц, 1H), 7.71 (d, J=7.98 Гц, 1H), 7.56 (dd, J=2.41, 8.74 Гц, 1H), 6.75-7.02 (m, 5H), 5.45 (s, 2H), 4.34 (d, J=5.70 Гц, 2H), 3.48-3.57 (m, 6H), 3.38-3.47 (m, 2H), 2.03 (s, 3H)
2.4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.76 (d, J=1.39 Гц, 1H), 8.24 (br d, J=1.77 Гц, 1H), 8.05 (dd, J=1.96, 8.05 Гц, 1H), 7.71 (d, J=7.98 Гц, 1H), 7.33 (dd, J=2.85, 8.68 Гц, 1H), 7.21 (d, J=8.62 Гц, 1H), 6.90-7.12 (m, 4H), 5.43 (s, 2H), 4.48 (d, J=5.70 Гц, 2H), 3.57 (br d, J=3.80 Гц, 4H), 3.05-3.22 (m, 4H), 2.04 (s, 3H)
2.5	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.85 (d, J=1.27 Гц, 1H), 8.08-8.17 (m, 2H), 7.92 (d, J=8.11 Гц, 1H), 7.56 (dd, J=2.41, 8.74 Гц, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 6.85-6.96 (m, 2H), 6.82 (d, J=8.74 Гц, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.34 (d, J=5.70 Гц, 2H), 3.35-3.60 (m, 8H), 2.03 (s, 3H)

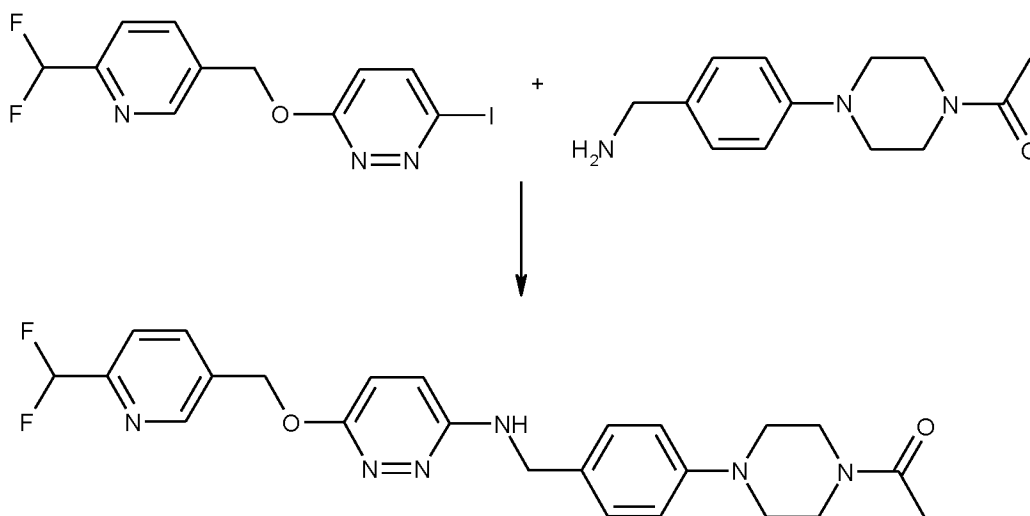
Пр.	Дані ^1H -ЯМР
2.6	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.11 Гц, 1H), 7.71 (d, J=7.98 Гц, 1H), 7.16 (dd, J=2.41, 8.62 Гц, 2H), 6.88-7.02 (m, 3H), 6.74-6.86 (m, 1H), 6.57 (d, J=7.86 Гц, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.43-4.79 (m, 2H), 4.33 (t, J=5.51 Гц, 2H), 3.44-3.66 (m, 2H), 2.85-3.28 (m, 2H), 1.70-2.06 (m, 5H)
2.7	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.76 (d, J=1.52 Гц, 1H), 8.05 (dd, J=1.96, 8.05 Гц, 1H), 7.71 (d, J=8.11 Гц, 1H), 7.43 (d, J=8.24 Гц, 1H), 7.14-7.24 (m, 2H), 6.91-7.04 (m, 4H), 5.44 (s, 2H), 4.56 (br d, J=5.32 Гц, 2H), 3.57 (br d, J=3.55 Гц, 4H), 3.11-3.26 (m, 4H), 2.04 (s, 3H)
2.8	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.84 (d, J=1.01 Гц, 1H), 8.14 (dd, J=1.46, 8.05 Гц, 1H), 7.92 (d, J=8.11 Гц, 1H), 7.20 (d, J=8.62 Гц, 2H), 6.92-7.03 (m, 2H), 6.84-6.92 (m, 3H), 5.49 (s, 2H), 4.51-4.61 (m, 2H), 4.46 (t, J=6.02 Гц, 2H), 4.36 (d, J=5.70 Гц, 2H), 3.44 (quin, J=6.27 Гц, 1H), 3.07-3.17 (m, 4H), 2.36-2.44 (m, 4H)
2.9	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.84 (d, J=1.27 Гц, 1H), 8.13 (dd, J=1.39, 8.11 Гц, 1H), 7.92 (d, J=8.11 Гц, 1H), 6.91-7.05 (m, 5H), 6.50 (dd, J=8.49, 9.38 Гц, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.35 (d, J=5.70 Гц, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.98 (d, J=1.65 Гц, 6H), 1.74 (s, 3H)
2.10	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.76 (d, J=1.39 Гц, 1H), 8.05 (dd, J=1.90, 7.98 Гц, 1H), 7.71 (d, J=7.98 Гц, 1H), 7.20 (d, J=8.62 Гц, 2H), 6.83-7.11 (m, 6H), 5.44 (s, 2H), 4.52-4.59 (m, 2H), 4.46 (t, J=6.08 Гц, 2H), 4.36 (d, J=5.58 Гц, 2H), 3.38-3.49 (m, 1H), 3.04-3.18 (m, 4H), 2.34-2.44 (m, 4H)
2.11	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.84 (s, 1H), 8.13 (dd, J=1.33, 8.05 Гц, 1H), 7.99 (d, J=3.93 Гц, 1H), 7.92 (d, J=8.11 Гц, 1H), 7.14 (d, J=8.49 Гц, 2H), 6.89-7.02 (m, 2H), 6.81 (t, J=5.58 Гц, 1H), 6.50 (d, J=8.62 Гц, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.32 (d, J=5.58 Гц, 2H), 3.52 (d, J=9.38 Гц, 2H), 3.14 (br d, J=8.62 Гц, 2H), 2.42 (td, J=2.11, 3.77 Гц, 1H), 1.70-1.80 (m, 5H)
2.12	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.01 (d, J=11.03 Гц, 1H), 7.10-7.29 (m, 3H), 6.95-7.04 (m, 2H), 6.85-6.95 (m, 3H), 5.46 (s, 2H), 4.37 (d, J=5.70 Гц, 2H), 3.51-3.60 (m, 4H), 2.98-3.16 (m, 4H), 2.03 (s, 3H)
2.13	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.84 (d, J=1.27 Гц, 1H), 8.13 (dd, J=1.46, 8.05 Гц, 1H), 7.92 (d, J=8.11 Гц, 1H), 7.16 (d, J=8.62 Гц, 2H), 6.89-7.03 (m, 2H), 6.81 (t, J=5.64 Гц, 1H), 6.50 (d, J=8.62 Гц, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.33 (d, J=5.58 Гц, 2H), 3.73 (dd, J=7.67, 10.58 Гц, 1H), 3.57 (dd, J=7.73, 12.17 Гц, 1H), 3.33-3.48 (m, 3H), 3.19-3.26 (m, 1H), 2.90-3.18 (m, 4H), 1.93 (s, 3H)
2.14	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.76 (d, J=1.39 Гц, 1H), 8.05 (dd, J=1.90, 7.98 Гц, 1H), 7.71 (d, J=7.98 Гц, 1H), 7.16 (d, J=8.49 Гц, 2H), 6.89-7.11 (m, 3H), 6.77-6.84 (m, 1H), 6.50 (d, J=8.62 Гц, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.33 (d, J=5.58 Гц, 2H), 3.73 (dd, J=7.60, 10.65 Гц, 1H), 3.57 (dd, J=7.73, 12.17 Гц, 1H), 3.32-3.48 (m, 3H), 3.22 (dd, J=4.69, 12.17 Гц, 1H), 2.90-3.19 (m, 4H), 1.93 (s, 3H)
2.15	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.84 (d, J=1.27 Гц, 1H), 8.24 (d, J=2.66 Гц, 1H), 8.13 (dd, J=1.52, 8.11 Гц, 1H), 7.92 (d, J=7.98 Гц, 1H), 7.32 (dd, J=2.92, 8.62 Гц, 1H), 7.21 (d, J=8.62 Гц, 1H), 6.98-7.08 (m, 3H), 5.48 (s, 2H), 4.48 (d, J=5.70 Гц, 2H), 3.57 (br d, J=3.55 Гц, 4H), 3.06-3.24 (m, 4H), 2.04 (s, 3H)
2.16	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн. 8.76 (d, J=1.39 Гц, 1H), 8.05 (dd, J=7.98, 2.03 Гц, 1H), 7.75 (d, J=2.79 Гц, 1H), 7.71 (d, J=7.98 Гц, 1H), 7.16 (d, J=8.36 Гц, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.00 (d, J=4.31 Гц, 2H), 6.92-6.98 (m, 2H), 6.71-6.89 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.44 (d, J=5.83 Гц, 2H), 3.62 (d, J=1.77 Гц, 4H), 2.67 (t, J=1.84 Гц, 1 год.), 2.33 (t, J=1.84 Гц, 1 год.), 2.00 (s, 3 H), 1.70-1.83 (m, 2 H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.24 (s, 1H)
2.17	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн. 8.85 (d, J=1.27 Гц, 1H), 8.14 (dd, J=8.05, 1.46 Гц, 1H), 8.05 (d, J=1.90 Гц, 1H), 7.92 (d, J=8.11 Гц, 1H), 7.52 (d, J=2.28 Гц, 1H), 7.50 (d, J=2.28 Гц, 1H), 6.97-7.02 (m, 1H), 6.91-6.95 (m, 1 год.), 6.34 (d, J=8.49 Гц, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.31 (d, J=5.58 Гц, 2H), 3.66 (d, J=1.27 Гц, 4H), 3.40 (dt, J=14.54, 5.66 Гц, 4H), 2.07 (s, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.70-1.77 (m, 2H), 1.26 (s, 1H)
2.18	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн. 8.76 (d, J=1.52 Гц, 1H), 8.01-8.09 (m, 1 год.), 7.71 (d, J=8.11 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=8.49, 2.41 Гц, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.90-7.01 (m, 1 год.), 6.87 (t, J=5.64 Гц, 1H), 6.82 (s, 1 год.), 6.34 (d, J=8.36 Гц, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.32 (d, J=5.70 Гц, 2H), 3.66 (d, J=1.27 Гц, 4H), 3.40 (dt, J=14.76, 5.54 Гц, 4H), 2.5 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.71-1.77 (m, 2 H), 1.61-1.68 (m, 2H)
2.19	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ част. на млн. 8.85 (d, J=1.39 Гц, 1H), 8.14 (dd, J=8.05, 1.46 Гц, 1H), 7.92 (d, J=8.11 Гц, 1H), 7.19 (d, J=8.62 Гц, 2H), 6.98 (q, J=9.38 Гц, 2H), 6.85-6.88 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.35 (d, J=5.58 Гц, 2H), 4.27 (br d, J=5.20 Гц, 2H), 3.80-3.97 (m, 1H), 3.39 (br d, J=11.79 Гц, 2H), 2.84 (br d, J=12.80 Гц, 1H), 1.96 (s, 3H)

Пр.	Дані ¹ H-ЯМР
	1.84-1.91 (m, 2H), 1.68-1.81 (m, 1H), 1.48-1.64 (m, 1H)
2.20	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ част. на млн. 8.85 (d, J=1.27 Гц, 1H), 8.14 (dd, J=8.05, 1.46 Гц, 1H), 7.92 (d, J=8.11 Гц, 1H), 7.17 (d, J=8.74 Гц, 2H), 6.90-7.02 (m, 2H), 6.82 (br d, J=3.55 Гц, 1H), 6.54-6.70 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.60 (br s, 1H), 4.32 (d, J=5.58 Гц, 2H), 4.05-4.23 (m, 2H), 3.57-3.71 (m, 1H), 3.52 (br d, J=10.14 Гц, 1H), 3.42 (br s, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.67-1.86 (m, 1H)
2.21	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ част. на млн. 8.85 (d, J=1.39 Гц, 1H), 8.14 (dd, J=8.11, 1.52 Гц, 1H), 7.92 (d, J=7.98 Гц, 1H), 7.20 (t, J=8.43 Гц, 1H), 6.90-7.03 (m, 2H), 6.83 (t, J=5.58 Гц, 1H), 6.12-6.37 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.37 (d, J=5.45 Гц, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.92 (s, 4H), 1.74 (s, 3H)
2.22	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ част. на млн. 8.84 (d, J=1.39 Гц, 1H), 8.14 (dd, J=1.52, 8.11 Гц, 1H), 7.92 (d, J=8.11 Гц, 1H), 7.16 (d, J=8.49 Гц, 2H), 6.90-7.05 (m, 2H), 6.83 (t, J=5.70 Гц, 1H), 6.38 (d, J=8.49 Гц, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.33 (d, J=5.58 Гц, 2H), 3.51-3.59 (m, 4H), 3.37-3.45 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 1.60-1.78 (m, 4H)
2.23	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ част. на млн. 8.85 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.11 Гц, 1H), 7.92 (d, J=8.11 Гц, 1H), 7.16 (dd, J=8.62, 2.66 Гц, 1H), 6.97-7.05 (m, 1H), 6.95 (d, J=5.45 Гц, 1H), 6.92 (d, J=5.45 Гц, 1H), 6.77-6.89 (m, 1H), 6.56 (d, J=7.98 Гц, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.58 (br d, J=8.74 Гц, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.32 (t, J=5.51 Гц, 2H), 3.58 (dd, J=9.00, 1.77 Гц, 1H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.34 (d, J=9.89 Гц, 1H), 2.91 (d, J=8.87 Гц, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.90-1.95 (m, 1H), 1.80-1.89 (m, 1H)

Приклад 3

1-[4-(4-[[6-(6-(Дифторметил)піридин-3-іл]метокси)піридазин-3-іл]аміно]метил]-феніл)піперазин-1-іл]етан-1-он

5



Суміш з 80.0 мг (0.22 ммоль) 3-[[6-(дифторметил)піридин-3-іл]метокси]-6-йод-піридазину (приклад I.1), 61,7 мг (0.26 ммоль) 1-[4-(4-(амінометил)феніл)піперазин-1-іл]етан-1-ону (приклад III.5), 260 мкл (0.66 ммоль) трет-пентаоксиду натрію (2,5 моль/л в метил-ТГФ) і 2.0 мг (2,20 мкмоль) JOSIPHOS SL-J009-1 Pd G3 (MDL № MFCD27978424) в 0,4 мл трет-амілового спирту перемішують при 35 °С протягом ночі. Реакційну суміш розводять з ACN і DMF, фільтрують і очищують за допомогою преп. ВЕРХ з одержанням 12 мг продукту.

C₂₄H₂₆F₂N₆O₂ (M=468.5 г/моль)

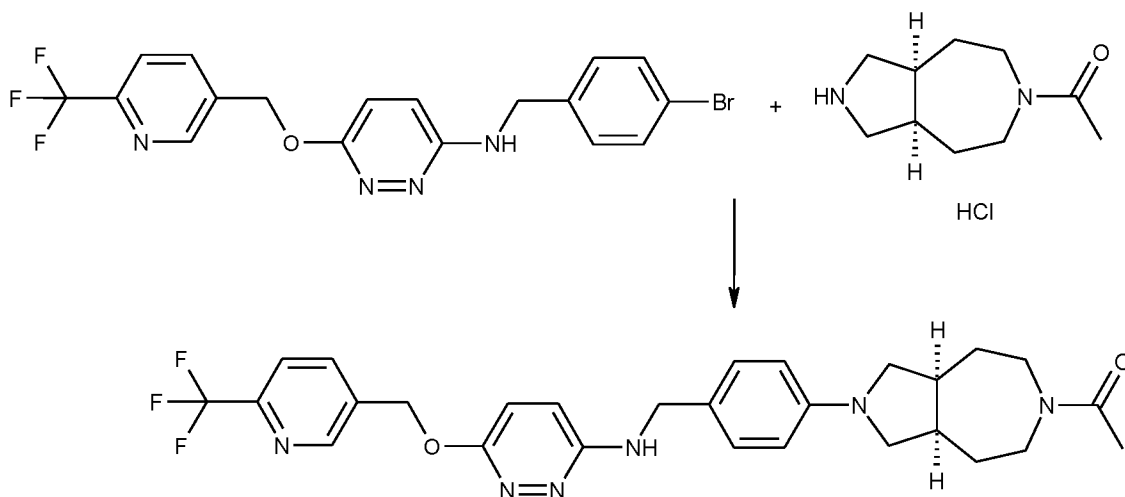
ЕРІ-МС: 469 [M+H]⁺

Чу (ВЕРХ): 0,88 хв (метод А)

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.76 (d, J=1.39 Гц, 1H), 8.05 (dd, J=1.90, 7.98 Гц, 1H), 7.71 (d, J=7.98 Гц, 1H), 7.22 (d, J=8.62 Гц, 2H), 6.97-7.12 (m, 1H), 6.83-6.97 (m, 5H), 5.44 (s, 2H), 4.37 (d, J=5.58 Гц, 2H), 3.50-3.60 (m, 4H), 3.00-3.20 (m, 4H), 2.03 (s, 3H)

Приклад 4

1-[(3aR,8aS)-2-(4-[[6-[[6-(Трифторметил)піридин-3-іл]метокси]піридазин-3-іл]аміно]метил]феніл)-декагідропіроло[3,4-d]азепін-6-іл]етан-1-он



59,7 мг (0,27 ммоль) 1-((3aR, 8aS)-декагідропіроло[3,4d]азепін біл)етан-1-ону гідрохлориду (приклад XIII), 100,0 мг (0,23 ммоль) N-[(4-бромфеніл)метил]-6-[[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метокси]піридазин-3-аміну (приклад VIII), 17,7 мг (0,02 ммоль) прекаталізатору Ruphos 2-го покоління і 48,1 мг (0,50 ммоль) трет-бутилату натрію розчиняють в 1,00 мл метил-ТГФ в атмосфері аргону. Розчин декілька разів дегазують. Реакційний розчин перемішують при 80 °С протягом 2 год. Потім додають ще 481 мг (0,50 ммоль) трет-бутоксиду натрію і реакційний розчин перемішують при 100 °С протягом ночі. Реакційний розчин фільтрують і очищують за допомогою ВЕРХ з одержанням 14 мг продукту.

$C_{28}H_{31}F_3N_6O_2$ (M=540,6 г/моль)

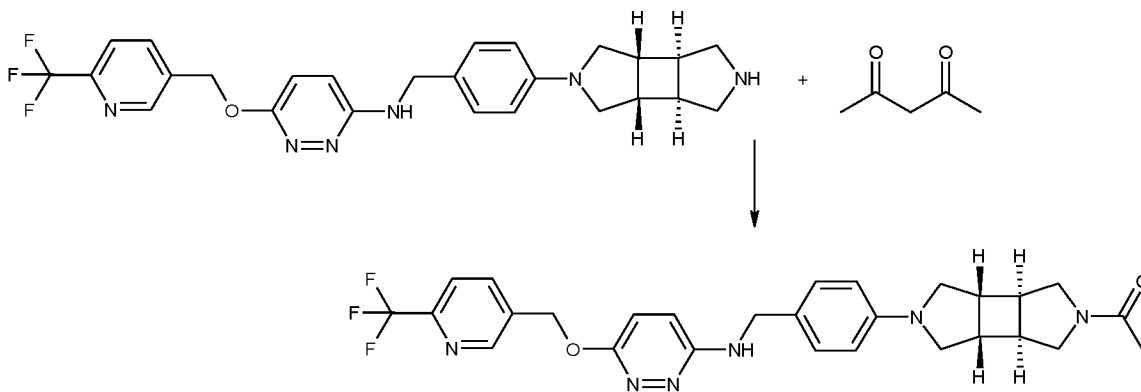
ЕРІ-МС: 541 [M+H]⁺

Чу (ВЕРХ): 0,81 хв (метод F)

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.84 (d, J=1.27 Гц, 1H), 8.13 (dd, J=1.46, 8.05 Гц, 1H), 7.92 (d, J=7.98 Гц, 1H), 7.14 (d, J=8.49 Гц, 2H), 6.90-7.05 (m, 2H), 6.79 (t, J=5.64 Гц, 1H), 6.47 (d, J=8.62 Гц, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.31 (d, J=5.58 Гц, 2H), 3.57-3.80 (m, 2H), 3.33-3.46 (m, 4H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.93 (td, J=6.23, 9.35 Гц, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.53-1.89 (m, 4H)

Приклад 5

1-((3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(4-(((6-((6-(Трифторметил)піридин-3-іл)метокси)піридазин-3-іл)аміно)метил)феніл)октагідроциклобута[1,2-с:3,4-с']дипірол-2(1H)-іл)етан-1-он



15 мг (0,03 ммоль) N-(4-(((3aR,3bS,6aR,6bS)-октагідроциклобута[1,2-с:3,4-с']дипірол-2(1H)-іл)бензил)-6-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)піридазин-3-аміну (приклад XIV) розчиняють в 0,5 мл DCM і додають 2,86 мкл (0,03 ммоль) оцтового ангідриду. Реакційну суміш перемішують протягом 1 год. при КТ. Реакційний розчин розводять з 0,5 мл MeOH і очищують за допомогою ВЕРХ з одержанням 7 мг продукту.

$C_{28}H_{29}F_3N_6O_2$ (M=538,564 г/моль)

ЕРІ-МС: 539 [M+H]⁺

Чу (ВЕРХ): 0,99 хв (метод A)

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.89 (d, J=1.14 Гц, 1H), 8.19 (dd, J=1.52, 8.11 Гц,

1H), 7.94 (d, J=8.24 Гц, 1H), 7.85 (d, J=9.50 Гц, 1H), 7.41 (d, J=9.38 Гц, 1H), 7.08 (d, J=8.49 Гц, 2H), 6.65 (d, J=8.62 Гц, 2H), 5.63 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.79 (d, J=12.17 Гц, 1H), 3.66 (d, J=11.15 Гц, 1H), 3.54 (dd, J=1.90, 9.89 Гц, 2H), 3.35 (br dd, J=6.78, 11.22 Гц, 2H), 3.06 (dd, J=6.84, 12.29 Гц, 1H), 2.82 (br dd, J=6.97, 9.51 Гц, 2H), 2.55-2.64 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 2H), 2.02-2.06 (m, 3H)

5 Методи аналітичної ВЕРХ

Метод А

Час (хв)	Об.-% води (вкл. 0,1 % NH ₄ OH)	Об.-% ACN	Потік [мл/хв]
0.00	97	3	2.2
0.20	97	3	2.2
1.20	0	100	2.2
1.25	0	100	3
1.40	0	100	3

Аналітична колонка: XBridge C18 (Waters) 2,5 мкм; 3,0 × 30 мм; температура колонки: 60 °C

10

Метод В

Час (хв)	Об.-% води (вкл. 0,1 % TFA)	Об.-% ACN	Потік [мл/хв]
0.00	97	3	2.2
0.20	97	3	2.2
1.20	0	100	2.2
1.25	0	100	3.0
1.40	0	100	3.0

Аналітична колонка: Stable Bond (Agilent) 1.8 мкм; 3.0 × 30 мм; температура колонки: 60 °C

15

Метод С

Час (хв)	Об.-% води (вкл. 0,1 % NH ₄ OH)	Об.-% ACN	Потік [мл/хв]
0.00	95	5	1.5
1.30	0	100	1.5
1.50	0	100	1.5
1.60	95	5	1.5

Аналітична колонка: XBridge (Waters) C18_3.0 × 30 мм_2.5 мкм; температура колонки: 60 °C

Метод D

Час (хв)	Об.-% води (вкл. 0,1 % NH ₄ OH)	Об.-% ACN	Потік [мл/хв]
0.00	95	5	1.5
1.30	0	100	1.5
1.50	0	100	1.5
1.60	95	5	1.5

20

Аналітична колонка: XBridge C18_3.0 × 30 мм_2.5 мкм (Waters); температура колонки: 60 °C

Метод Е

Час (хв)	Об.-% води (вкл. 0,1 % TFA)	Об.-% ACN	Потік [мл/хв]
0.00	97	3	2.2
0.20	97	3	2.2
1.20	0	100	2.2
1.25	0	100	3.0
1.40	0	100	3.0

25

Аналітична колонка: Sunfire (Waters) 2.5 мкм; 3.0 × 30 мм; температура колонки: 60 °C

Метод F

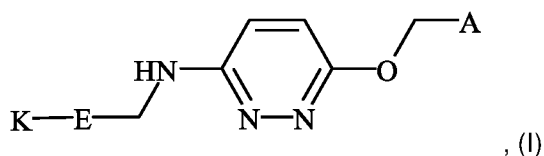
Час (хв)	Об.-% води (вкл. 0,1 % NH ₄ OH)	Об.-% ACN	Потік [мл/хв]
0.00	95	5	1.5
1.30	0	100	1.5
1.50	0	100	1.5
1.60	95	5	1.5

Аналітична колонка: XBridge C18 (Waters) 2.5 мкм; 3.0 × 30 мм; температура колонки: 60 °С.

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



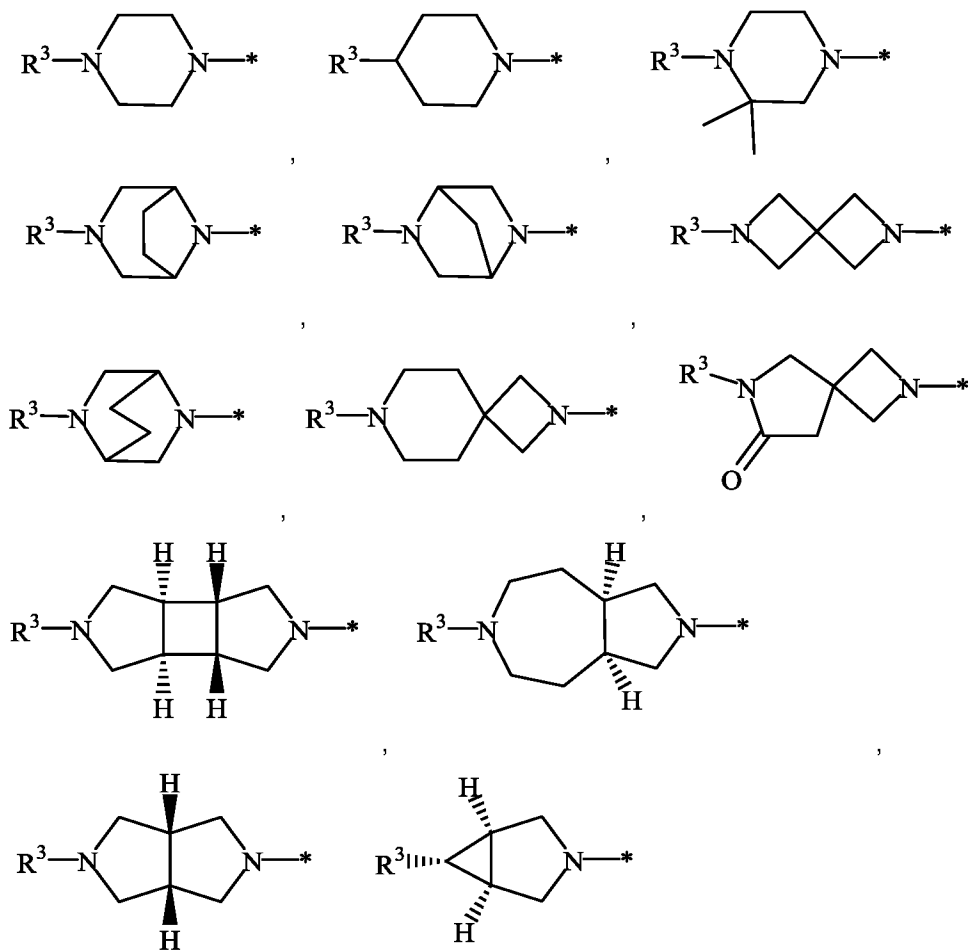
у якій

10 А являє собою піридил, заміщений одним або двома членами з групи, що містить фтор і F₁₋₇-фтор-С₁₋₃-алкіл;

Е вибраний з групи, що містить феніл і піридил, необов'язково заміщений одним або двома членами з групи, що містить фтор і F₁₋₇-фтор-С₁₋₃-алкіл;

К вибраний з групи, що містить:

15



20

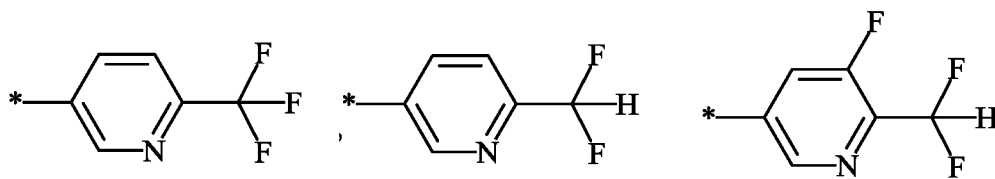
де R³ вибраний з групи, що містить R⁴(O)C-, оксетаніл, метил, R⁵(O)C(CH₃)N- і R⁵(O)CHN-;

R⁴ являє собою метил;

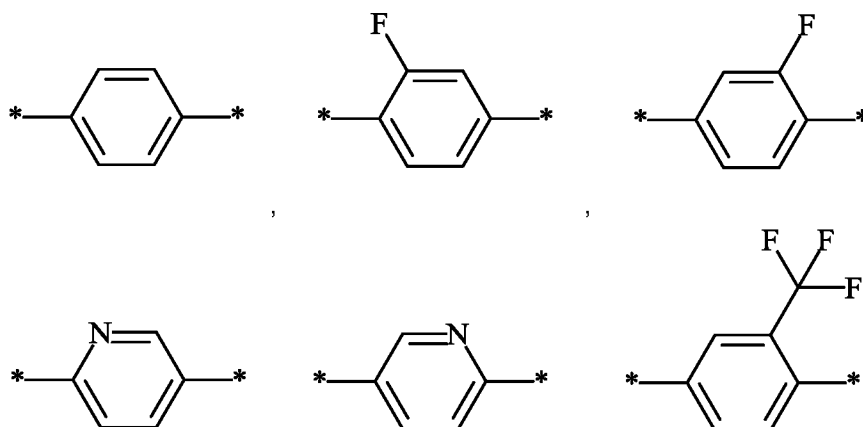
R⁵ являє собою метил.

2. Сполука формули (I) за п. 1, у якій А являє собою піридил, заміщений одним або двома членами з групи, що містить F, F₁₋₃-фтор-С₁-алкіл.

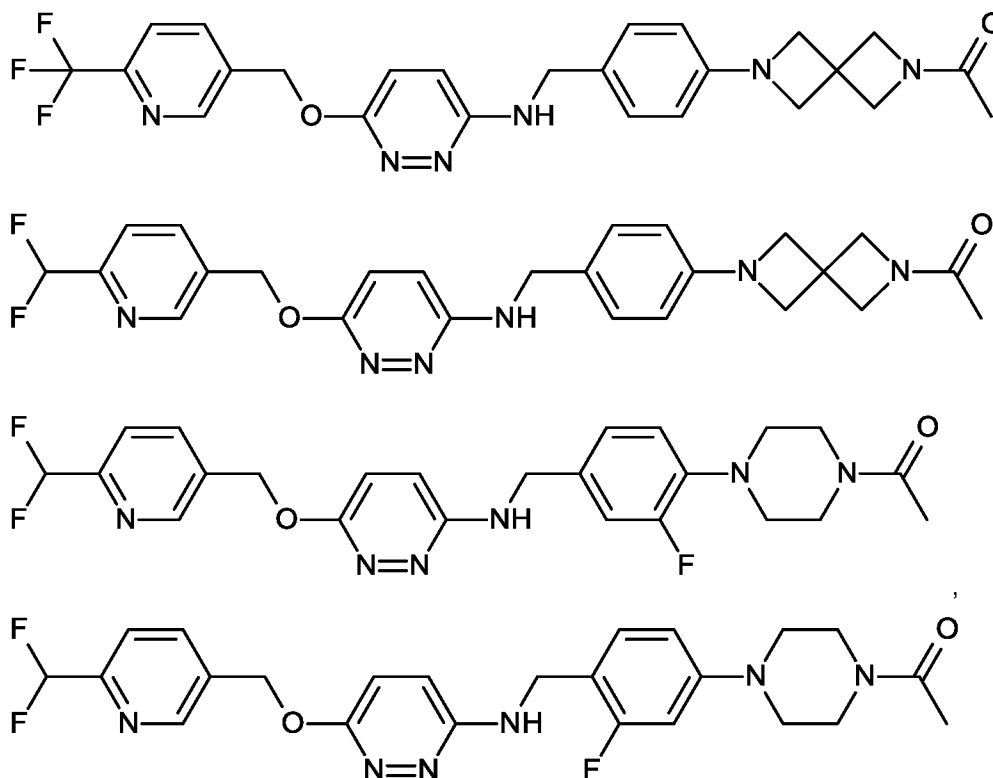
3. Сполука формули (I) за п. 1, у якій А вибраний з групи, що містить:

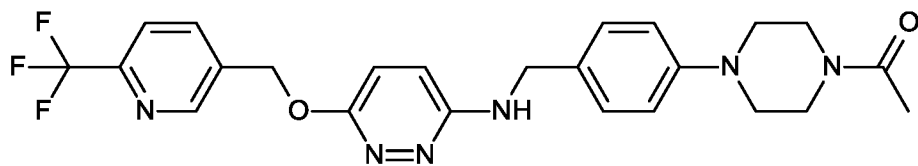
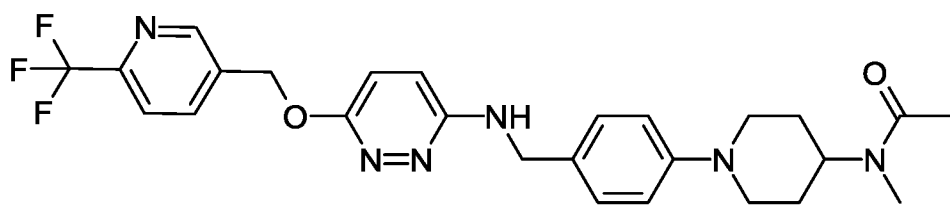
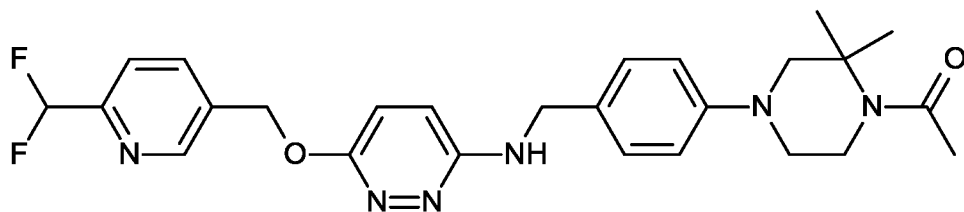
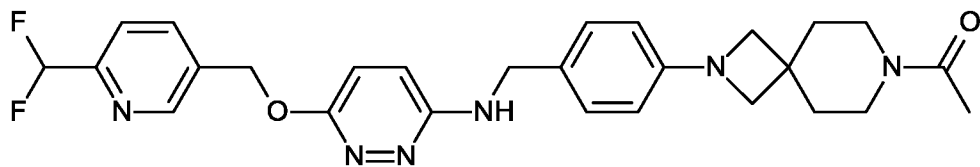
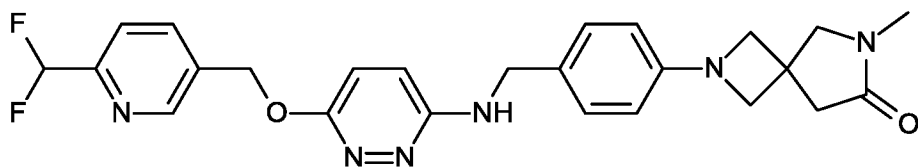


- 5 4. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-3, у якій Е вибраний з групи, що містить феніл і піридил, необов'язково заміщений одним або двома членами з групи, що містить F, F₂HC і F₃C.
5. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-3, у якій Е вибраний з групи, що містить:

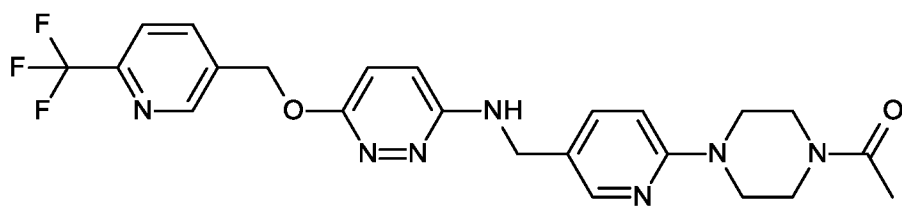
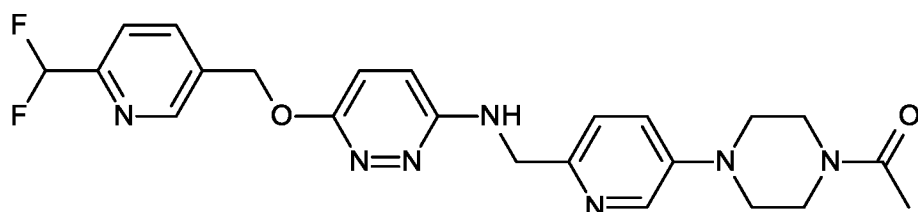
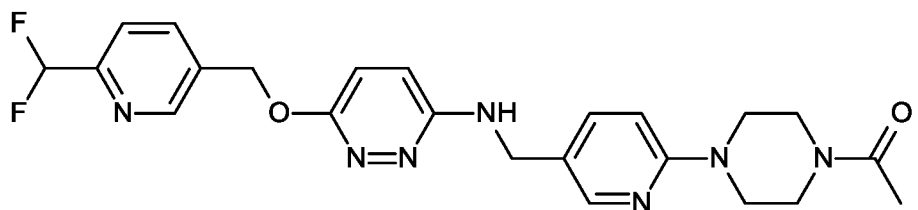


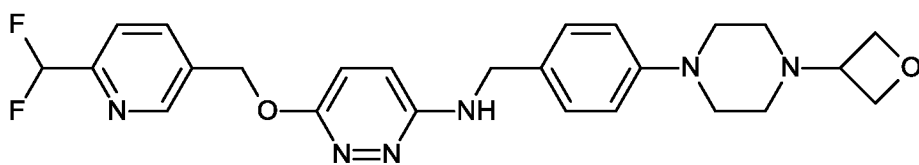
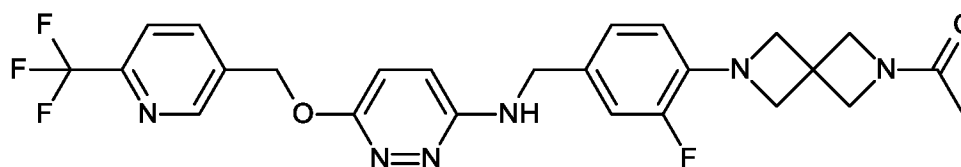
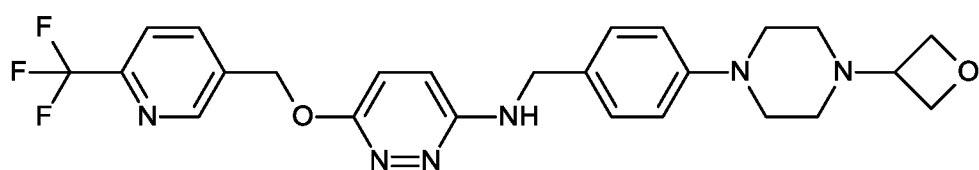
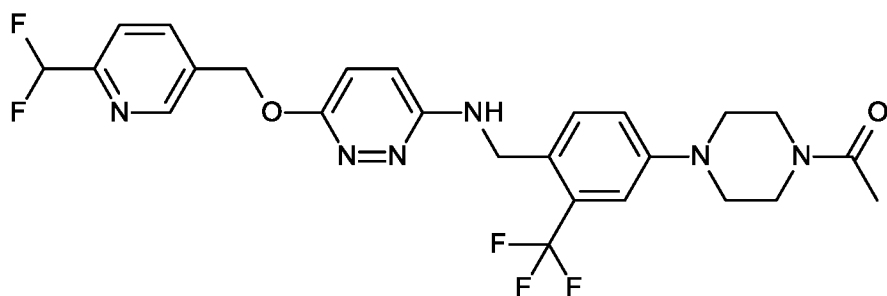
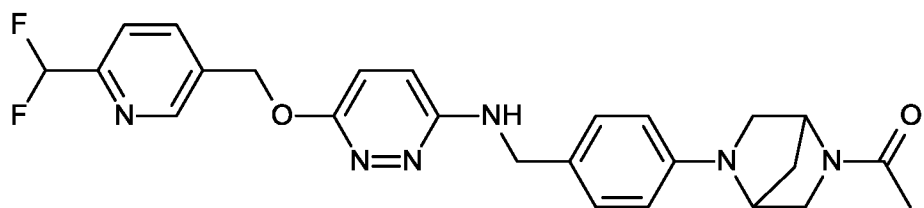
- 10 6. Сполука формули (I) за п. 1, вибрана з групи, що містить:



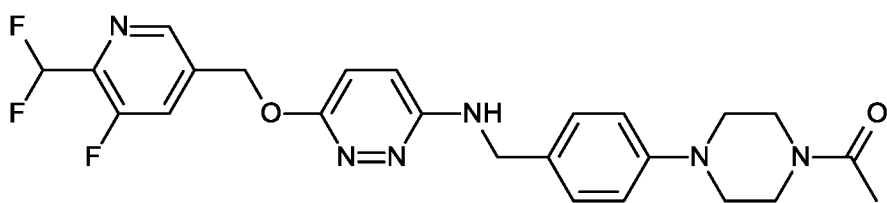
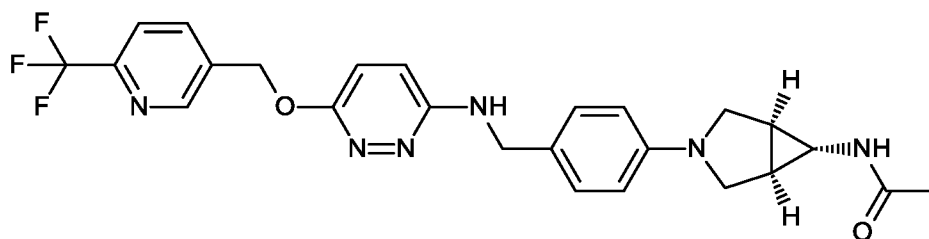


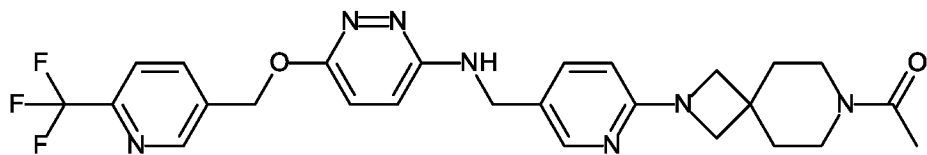
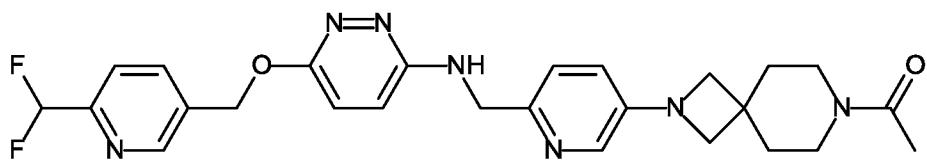
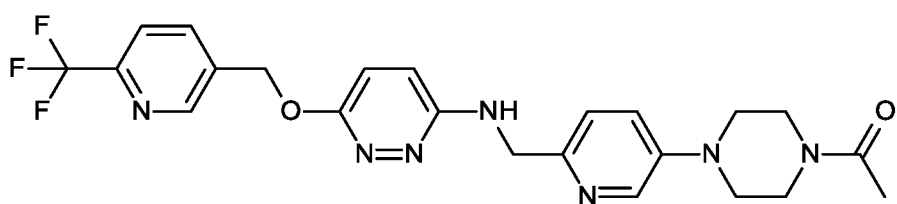
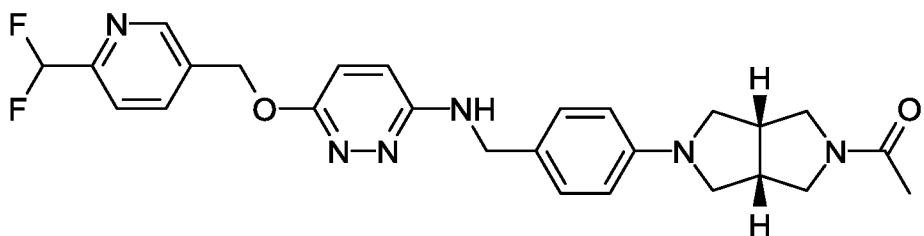
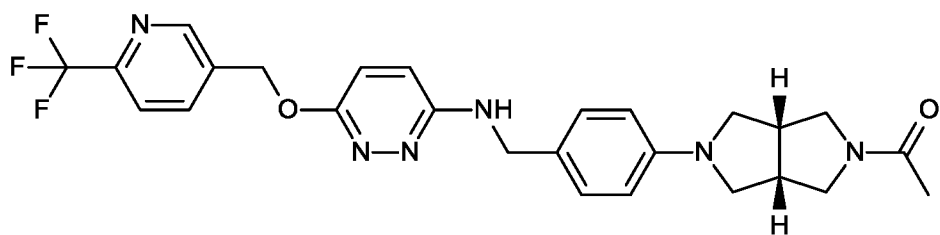
5



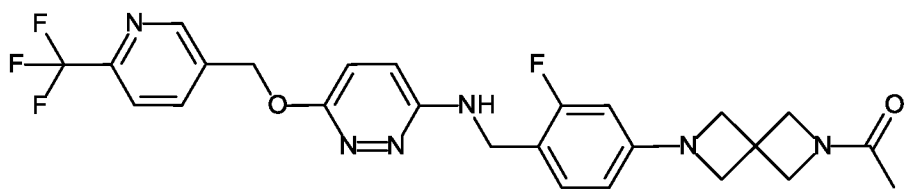
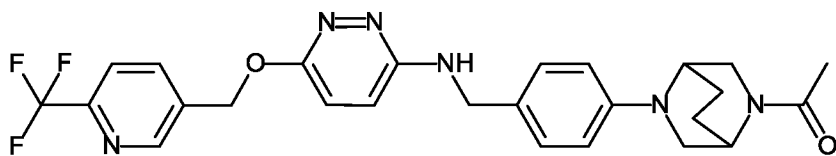
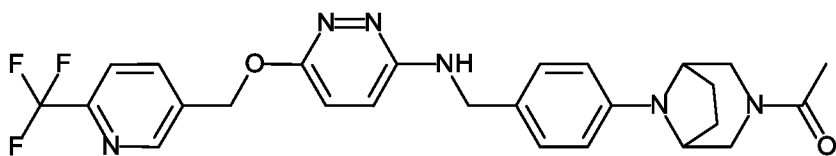
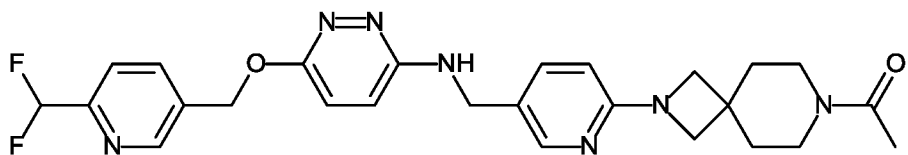


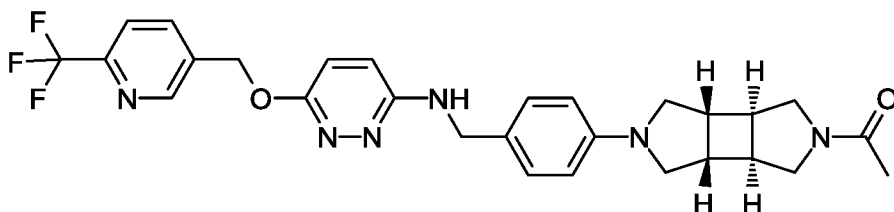
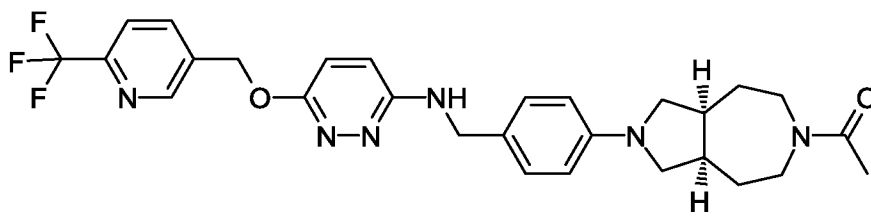
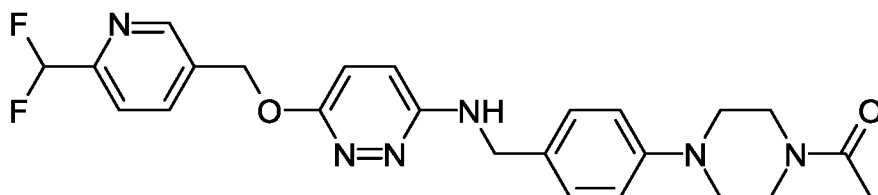
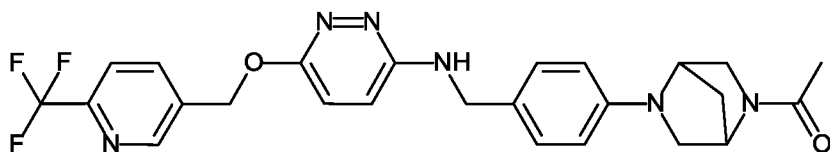
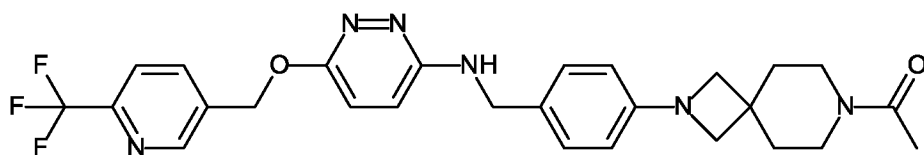
5





5





5

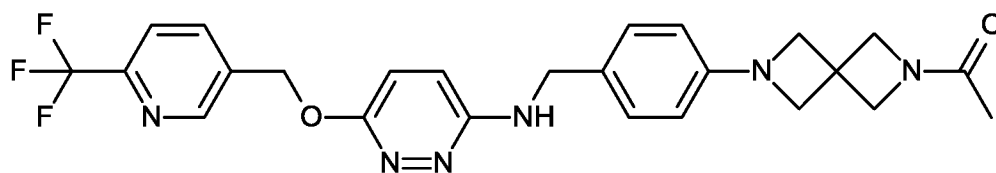
7. Фармацевтична композиція, яка містить щонайменше одну сполуку формули (I) за будь-яким із пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятну сіль і одну або декілька фармацевтично прийятних допоміжних речовин.

10 8. Сполука формули (I) за одним або декількома з пп. 1-6 для застосування як лікарського засобу.

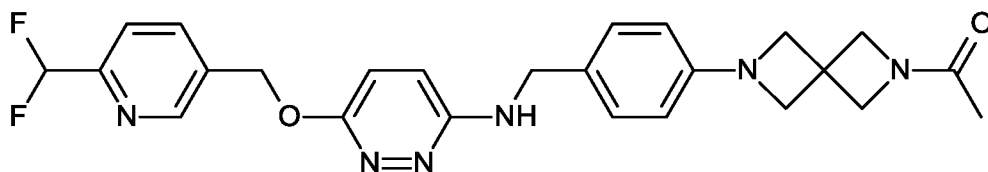
9. Сполука за будь-яким з пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль для лікування або профілактики запальних захворювань дихальних шляхів або фіброзних захворювань.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль для лікування або профілактики ідіопатичного легеневого фіброзу (IPF) або системного склерозу (SSc).

15 11. Сполука формули



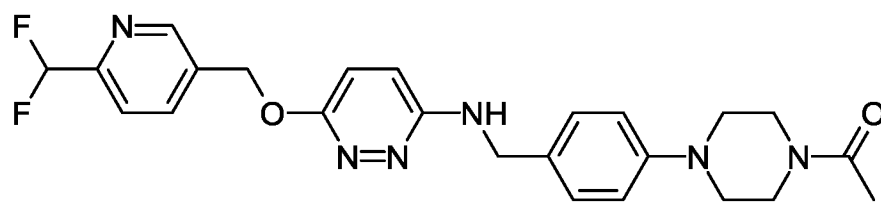
12. Сполука формули



13. Сполука формули

FC1=C(F)N=CC=C1COc2ccnnc2NCc3ccc(cc3)N4CCN(C4)C(=O)CCC(=O)N1CCN(CC1)c2ccc(CNc3ccnc(Oc4ccc(cc4)C(F)(F)F)c3)cc2CC(=O)N1CCN(CC1)c2ccc(cc2)CNc3cc4nnc(Oc5ccc(C(F)(F)F)cn5)cc4CC(=O)N1CCN(CC1c2ccc(CNc3ccnc3Oc4ccc(C(F)F)cn4)cc2)CC2CC(=O)N1CCN(CC1)c2ccc(cc2)CNc3ccnc(Oc4ccc(cc4)C(F)F)c3CC(=O)N1CCN(C1)c2ccc(CNc3ccnc3Oc4ccc(C(F)(F)F)cn4)cc2

52



21. Сіль, зокрема фармацевтично прийнятна сіль сполуки за будь-яким із пп. 11-20.