

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041702**(13) **B3**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.24

(45) Дата публикации и выдачи патента с ограничением
2023.07.20

(21) Номер заявки
202190323

(22) Дата подачи заявки
2019.08.23

(51) Int. Cl. *A61P 17/00* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)

(54) **ИМИДАЗО[1,2-*b*]ПИРИДАЗИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ Trk**(31) **1813791.9**(32) **2018.08.23**(33) **GB**(43) **2021.05.28**(86) **PCT/GB2019/052378**(87) **WO 2020/039209 2020.02.27**

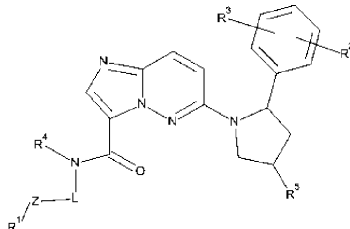
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БЕНЕВОЛЕНТАИ БАЙО ЛИМИТЕД
(GB)**

(72) Изобретатель:
Браун Алан, Глен Анджела (GB)

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

(56) WO-A1-2012034091
VADIM BERNARD-GAUTHIER ET AL.:
"Development of subnanomolar Radiofluorinated
(2-pyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-*b*]pyridazine pan-
Trk inhibitors as candidate PET imaging
probes", MEDCHEMCOMM, vol. 6, no. 12,
1 January 2015 (2015-01-01), pages 2184-2193,
XP055626148, United Kingdom, ISSN: 2040-2503,
DOI: 10.1039/C5MD00388A, page 2185; figure 1,
page 2187; table 1; compounds 21-22

(57) Изобретение относится к определенным имидазо[1,2-*b*]пиридазиновым соединениям и фармацевтически приемлемым солям таких соединений. Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений, содержащим соединения композициям и применениям таких соединений и солей при лечении заболеваний или состояний, ассоциированных с активностью тропомиозин-рецепторной киназы (Trk). Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединениям и их солям, применимым в качестве ингибиторов Trk.



(I)

где значения R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 , L и Z определены в настоящем документе.

B3**041702****041702****B3**

Настоящее изобретение относится к определенным имидазо[1,2-b]пиридазиновым соединениям и к фармацевтически приемлемым солям таких соединений. Настоящее изобретение также относится к применению таких соединений и солей при лечении заболеваний или состояний, ассоциированных с активностью тропомиозин-рецепторной киназы (Trk). Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединениям и их солям, применимым в качестве ингибиторов Trk.

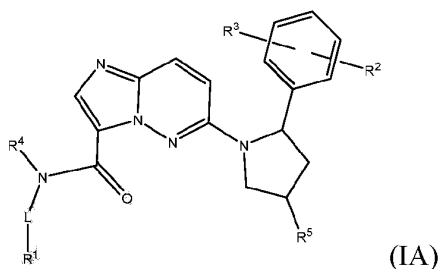
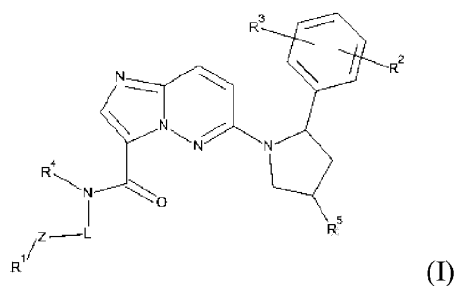
Тропомиозин-рецепторные киназы (Trk) представляют собой семейство рецепторных тирозинкиназ, активируемых нейротрофинами, группой растворимых факторов роста, включающей в себя фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор из тканей головного мозга (BDNF) и нейротрофин-3 (NT-3) и нейротрофин-4/5 (NT-4/5). Trk-рецепторы включают в себя три представителя семейства TrkA, TrkB и TrkC, которые связываются с нейротрофинами и опосредуют передачу сигналов от нейротрофинов. NGF активирует TrkA, BDNF и NT-4/5 активируют TrkB, и NT3 активирует TrkC.

Тропомиозин-рецепторные киназы вовлечены в следующие заболевания: атопический дерматит, псориаз, экзема и узловатая чесотка, острый и хронический зуд, пруриг, воспаление, злокачественная опухоль, ретенноз, атеросклероз, тромбоз, пруриг, нарушение нижних мочевыводящих путей, воспалительные заболевания легких, такие как астма, аллергический ринит, злокачественная опухоль легких, псориазический артрит, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, такие как язвенный колит, болезнь Крона, фиброз, нейродегенеративное заболевание, заболевания, нарушения и состояния, связанные с нарушением миелинизации или демиелинизацией, определенные инфекционные заболевания, такие как инфекция *Trypanosoma cruzi* (болезнь Чагаса), связанная со злокачественной опухолью боль, хроническая боль, нейробластома, злокачественная опухоль яичников, колоректальный рак, меланома, злокачественная опухоль головы и шеи, карцинома желудка, карцинома легкого, злокачественная опухоль молочной железы, глиобластома, медуллобластома, секреторная злокачественная опухоль молочной железы, злокачественная опухоль слюнной железы, папиллярная карцинома щитовидной железы, миелолейкоз у взрослых, опухолевый рост и метастазирование, и интерстициальный цистит.

(C. Potenzieri and B. J. Udem, *Clinical и Experimental Allergy*,

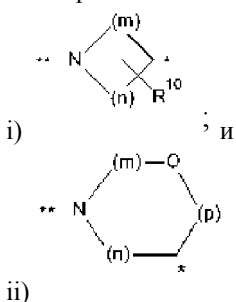
2012 (42) 8-19; Yamaguchi J, Aihara M, Kobayashi Y, Kambara T, Ikezawa Z, *J Dermatol Sci*. 2009; 53:48-54; Dou YC, Hagstromer L, Emtestam L, Johansson O., *Arch Dermatol Res*. 2006; 298:31-37; Johansson O, Liang Y, Emtestam L., *Arch Dermatol Res*. 2002; 293:614-619; Grewe M, Vogelsang K, Ruzicka T, Stege H, Krutmann J., *J Invest Dermatol*. 2000; 114:1108-1112; Urashima R, Mihara M. *Virchows Arch*. 1998; 432:363-370; Kinkelin I, Motzing S, Koltzenburg M, Bocker EB., *Cell Tissue Res*. 2000; 302:31-37; Tong Liu и Ru-Rong Ji, *Pflugers Arch - Eur J Physiol*, DOI 10.1007/s00424-013-1284-2, опубликовано онлайн 1 мая 2013 г.); публикации международных заявок на патент №№ WO2012/158413, WO2013/088256, WO2013/088257 и WO2013/161919, (Brodeur, G. M., *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3, 203-216), (Davidson. B., et al., *Clin. Cancer Res*. 2003, 9, 2248-2259), (Bardelli, A, *Science* 2003, 300, 949), (Truzzi, F., et al., *Dermato-Endocrinology* 2008, 3(I), pp. 32-36), Yilmaz, T., et al., *Cancer Biology and Therapy* 2010, 10(6), pp. 644-653), (Du, J. et al., *World Journal of Gastroenterology* 2003, 9(7), pp. 1431-1434), (Ricci A, et al., *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 25(4), pp. 439-446), (Jin, W., et al., *Carcinogenesis* 2010, 31(11), pp. 1939-1947), (Wadhwa, S., et al., *Journal of Biosciences* 2003, 28(2), pp. 181-188), (Gruber-Olipitz, M., et al., *Journal of Proteome Research* 2008, 7(5), pp. 1932-1944), (Euthus, D. M. et al., *Cancer Cell* 2002, 2(5), pp. 347-348), (Li, Y.-G., et al., *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment* 2009, 16(6), pp. 428-430), (Greco, A, et al., *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010, 321(I), pp. 44-49), (Eguchi, M., et al., *Blood* 1999, 93(4), pp. 1355-1363), (Nakagawara, A (2001) *Cancer Letters* 169: 107-114; Meyer, J. et al. (2007) *Leukemia*, 1-10; Pierottia, M. A. and Greco A, (2006) *Cancer Letters* 232:90-98; Eric Adriaenssens, E., et al. *Cancer Res* (2008) 68:(2) 346-351), (Freund-Michel, V; Frossard, N., *Pharmacology & Therapeutics* (2008) 117(1), 52-76), (Hu Vivian Y; et al. *The Journal of Urology* (2005), 173(3), 1016-21), (Di Mola, F. F., et al. *Gut* (2000) 46(5), 670-678) (Dou, Y.-C., et al. *Archives of Dermatological Research* (2006) 298(1), 31-37), (Raychaudhuri, S. P., et al., *J. Investigative Dermatology* (2004) 122(3), 812-819) и (de Melo-Jorge, M. et al., *Cell Host & Microbe* (2007) 1(4), 251-261).

Согласно одному аспекту, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемой соли;
где L представляет собой $(CR^6R^7)_g$;

Z выбран из:



где * обозначает точку присоединения к L, и ** обозначает точку присоединения к R^1 ;

m равен 1 или 2;

n равен 1 или 2;

p равен 0 или 1;

при условии, что сумма m, n и p находится в диапазоне от 2 до 4;

g равен 0 или 1;

R^1 представляет собой $-XR^9$;

X выбран из $-CH_2-$ и $-C(O)-$;

R^2 выбран из H и $-SR^8$;

R^3 выбран из H и галогена;

R^4 представляет собой H;

R^5 представляет собой галоген;

R^6 и R^7 каждый представляет собой H;

R^8 представляет собой метил;

R^9 представляет собой фенил, замещенный группой, выбранной из гидрокси, $-OC(O)(C_1-C_6)$ алкила, $C(O)OH$ и $-C(O)O(C_1-C_6)$ алкила, где фенильное кольцо необязательно дополнительно замещено галогеном;

R^{10} выбран из H и (C_1-C_3) алкокси.

Согласно одному варианту осуществления, R^1 представляет собой $-CH_2R^9$.

Согласно другому варианту осуществления, R^2 представляет собой $-SR^8$.

Согласно другому варианту осуществления, R^3 представляет собой H или фтор.

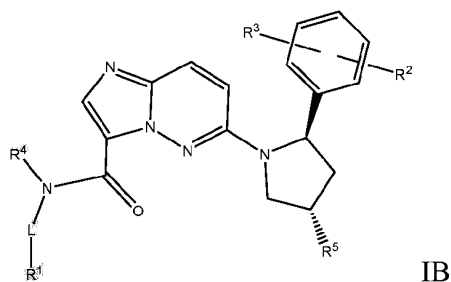
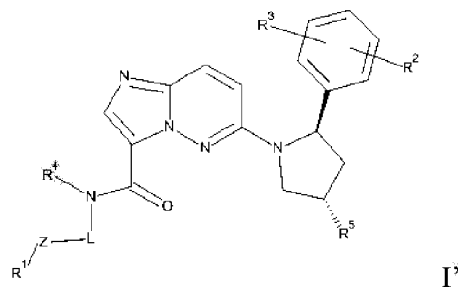
Согласно другому варианту осуществления, R^5 представляет собой фтор.

Согласно другому варианту осуществления, R^9 представляет собой фенил, замещенный гидрокси, где гидроксифенил необязательно дополнительно замещен фтором.

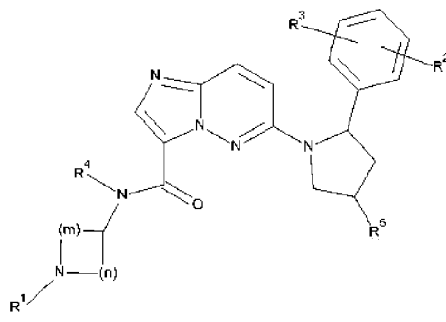
Согласно другому варианту осуществления, R^{10} представляет собой H.

При этом предпочтительно g равен 0.

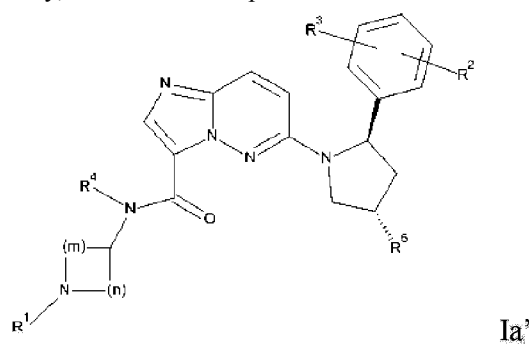
Согласно ещё одному аспекту, настоящее изобретение относится к соединению формулы I или формулы IB



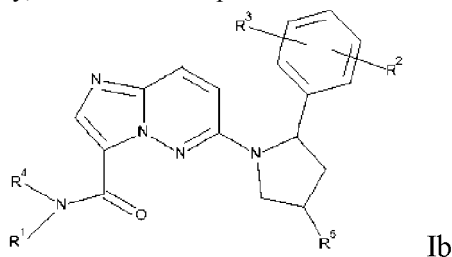
или его фармацевтически приемлемой соли, где значения R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L и Z определены выше. Согласно ещё одному аспекту, настоящее изобретение относится к соединению формулы Ia



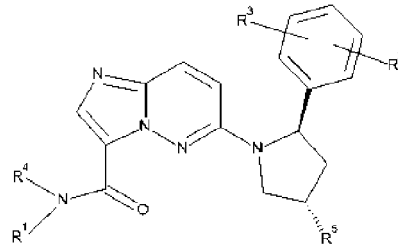
или его фармацевтически приемлемой соли, где значения R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m и n определены выше. Согласно ещё одному аспекту, настоящее изобретение относится к соединению формулы Ia'



или его фармацевтически приемлемой соли, где значения R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m и n определены выше. Согласно ещё одному аспекту, настоящее изобретение относится к соединению формулы Ib



или его фармацевтически приемлемой соли, где значения R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 определены выше. Согласно ещё одному аспекту, настоящее изобретение относится к соединению формулы Ib'



Ib'

или его фармацевтически приемлемой соли, где значения R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 определены выше.

Согласно ещё одному варианту упомянутое выше соединение формулы (I) или формулы (IA) выбрано из:

- 6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[1-(3-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;
- 6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[1-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]азетидин-3-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;
- 6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[1-[(3-гидроксифенил)метил]азетидин-3-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;
- 6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[1-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;
- 6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3-гидроксифенил)метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;
- 6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[1-[(3-гидроксифенил)метил]пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;
- 3-{[3-{6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо}пирролидин-1-ил]метил}фенилпентаноата;
- метил-3-{[3-{6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо}пирролидин-1-ил]метил}бензоата;
- 6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[1-[(4-фтор-3-

гидроксифенил)метил]пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-карбоксамид;
 бутил-3-{{3-{{6-{{4-фтор-2-{{5-фтор-2-((метилсульфанил)фенил)-пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-амидо} пирролидин-1-ил]метил} бензоата;
 этил-3-{{3-{{6-{{4-фтор-2-{{5-фтор-2-((метилсульфанил)фенил)-пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-амидо} пирролидин-1-ил]метил} бензоата;
 6-{{4-фтор-2-{{5-фтор-2-((метилсульфанил)фенил)-пирролидин-1-ил]-N-{{(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-карбоксамид;
 метил-3-{{3-{{6-{{4-фтор-2-{{3-фтор-5-((метилсульфанил)фенил)-пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-амидо} пирролидин-1-ил]метил} бензоата;
 6-{{4-фтор-2-{{3-фтор-5-((метилсульфанил)фенил)-пирролидин-1-ил]-N-{{1-{{(3-гидроксифенил)метил]пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-карбоксамид;
 6-{{4-фтор-2-{{3-фтор-5-((метилсульфанил)фенил)-пирролидин-1-ил]-N-{{1-{{(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-карбоксамид;
 6-{{4-фтор-2-{{3-фтор-5-((метилсульфанил)фенил)-пирролидин-1-ил]-N-{{1-{{(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]азетидин-3-ил} имидазо[1,2-б]пиридазин-3-карбоксамид;
 6-{{4-фтор-2-{{3-фтор-5-((метилсульфанил)фенил)-пирролидин-1-ил]-N-{{1-{{(3-гидроксифенил)метил]азетидин-3-ил} имидазо[1,2-б]пиридазин-3-карбоксамид;
 6-{{4-фтор-2-{{3-фтор-5-((метилсульфанил)фенил)-пирролидин-1-ил]-N-{{1-{{(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил} имидазо[1,2-б]пиридазин-3-карбоксамид;
 6-{{4-фтор-2-{{3-фтор-5-((метилсульфанил)фенил)-пирролидин-1-ил]-N-{{1-{{(3-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил} имидазо[1,2-б]пиридазин-3-карбоксамид;
 6-{{4-фтор-2-{{3-фтор-5-((метилсульфанил)фенил)-пирролидин-1-ил]-N-{{1-{{(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]-4-метоксипирролидин-3-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-карбоксамид;
 6-{{4-фтор-2-{{3-фтор-5-((метилсульфанил)фенил)-пирролидин-1-ил]-N-{{4-{{(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]-1,4-оксазепан-6-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-карбоксамид;
 6-{{4-фтор-2-{{3-фтор-5-((метилсульфанил)фенил)-пирролидин-1-ил]-N-{{(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-карбоксамид;
 6-{{4-фтор-2-{{3-фтор-5-((метилсульфанил)фенил)-пирролидин-1-ил]-N-{{1-{{(3-гидроксибензоил)пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-карбоксамид;
 3-{{3-{{6-{{4-фтор-2-{{3-фтор-5-((метилсульфанил)фенил)-пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-амидо} пирролидин-1-ил]метил} фенилацетата;
 3-{{3-{{6-{{4-фтор-2-{{3-фтор-5-((метилсульфанил)фенил)-пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-амидо} пирролидин-1-ил]метил} бензойной кислоты;
 бутил-3-{{3-{{6-{{4-фтор-2-{{3-фтор-5-((метилсульфанил)фенил)-пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-амидо} пирролидин-1-ил]метил} бензоата;
 5-{{4-фтор-2-{{3-фтор-5-((метилсульфанил)фенил)-пирролидин-1-ил]-N-{{1-{{(3-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил} пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В предпочтительном варианте упомянутое выше соединение формулы (I) или формулы (IA) выбрано из:

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-{1-[(3-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-{1-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]азетидин-3-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-{1-[(3-гидроксифенил)метил]азетидин-3-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-{1-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-{(3-гидроксифенил)метил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-{(3S)-1-[(3-гидроксифенил)метил]пирролидин-3-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;

3-{[(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо}пирролидин-1-ил}метил}фенилпентааноата;

метил-3-{[(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо}пирролидин-1-ил}метил}бензоата;

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-{(3S)-1-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]-пирролидин-3-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;

бутил-3-{[(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо}пирролидин-1-ил}метил}бензоата;

этил-3-{[(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо}пирролидин-1-ил}метил}бензоата;

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-{(4-фтор-3-гидроксифенил)метил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;

метил-3-{[(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо}пирролидин-1-ил}метил}бензоата;

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-{(3S)-1-[(3-гидроксифенил)метил]пирролидин-3-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-{(3S)-1-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]-пирролидин-3-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-{1-

[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]азетидин-3-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-{1-[(3-гидроксифенил)метил]азетидин-3-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-{1-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-{1-[(3-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-[(3S,4S)-1-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]-4-метокси-пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-[(6S)-4-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]-1,4-оксазепан-6-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-[(6R)-4-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]-1,4-оксазепан-6-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-[(3S)-1-(3-гидроксибензоил)пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;

3-{{(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо}пирролидин-1-ил}метил}фенилацетата;

3-{{(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо}пирролидин-1-ил}метил}бензойной кислоты;

бутил-3-{{(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо}пирролидин-1-ил}метил}бензоата;

5-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-{1-[(3-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}пироло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемой соли.

Ещё одним аспектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая одно из указанных выше соединений и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиев.

В предпочтительном варианте предлагается фармацевтическая композиция в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств выбраны из: одного или нескольких местных и/или пероральных кортикостероидных средств; одного или нескольких антигистаминных средств; одного или нескольких антибиотиков; одного или нескольких местных ингибиторов кальцинейрина, таких как такролимус и/или пимекролимус; одного или нескольких системных иммуносупрессантов, таких как циклоспорин, метотрексат, интерферон гамма-1b, микофенолата мофетил и/или азатиоприн; одного или нескольких ингибиторов PDE4, таких как кризаборол; и/или одного или нескольких моноклональных антител, таких как дупилумаб.

Ещё одним аспектом настоящего изобретения является применение любого из указанных выше соединений в качестве фармацевтического средства для лечения или профилактики состояния или нарушения, которое опосредовано Trk.

Предпочтительно состояние или нарушение опосредовано TrkA, TrkB и TrkC.

Предпочтительно состояние или нарушение представляет собой атопический дерматит.

Ещё одним аспектом настоящего изобретения является применение любого из указанных выше соединений при производстве лекарственного средства для лечения или профилактики состояния или нарушения, которое опосредовано Trk.

Предпочтительно состояние или нарушение опосредовано TrkA, TrkB и TrkC.

Предпочтительно состояние или нарушение представляет собой атопический дерматит.

Ещё одним аспектом настоящего изобретения является способ профилактики или лечения состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, который включает в себя введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества любого из указанных выше соединений.

Предпочтительно состояние или нарушение опосредовано TrkA, TrkB и TrkC.

Предпочтительно состояние или нарушение представляет собой атопический дерматит.

В одном из вариантов предложенного способа соединения вводят местно.

Согласно упомянутым в настоящем документе вариантам осуществления, если определены лишь конкретные переменные, то предполагается, что значения оставшихся переменных определены в настоящем документе в любом варианте осуществления. Таким образом, настоящее изобретение относится к комбинации ограниченных или необязательных определений переменных.

Предполагается, что используемые в настоящем документе последующие термины характеризуются следующими значениями:

Используемый в настоящем документе термин "необязательно замещенный" означает группу, которая может быть незамещенной или замещенной по одному или двум или трем положениям любым заместителем или любой комбинацией заместителей, перечисленных далее в тексте.

Используемый в настоящем документе термин "галоген" или "галоид" относится к фтору, хлору, бром и йоду.

Используемый в настоящем документе термин "алкил" относится к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному углеводородному фрагменту, содержащему до 20 атомов углерода. Если не указано иное, то алкил относится к углеводородным фрагментам, содержащим 1-16 атомов углерода, 1-10 атомов углерода, 1-7 атомов углерода или 1-4 атомов углерода. Типичные примеры алкила включают в себя без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, н-гептил, н-октил, н-нонил, н-децил, и т.п.

Используемый в настоящем документе термин "C₁-C₃алкил", "C₁-C₆алкил", "C₁-C₈алкил", и т.п., означает алкильную группу, которая содержит от одного до трех, шести или восьми (или соответствующее число) атомов углерода.

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкил" относится к насыщенным или ненасыщенным неароматическим моноциклическим, бициклическим или трициклическим углеводородным группам из 3-12 атомов углерода. Если не указано иное, то циклоалкил относится к циклическим углеводородным группам, содержащим от 3 до 9 кольцевых атомов углерода или от 3 до 7 кольцевых атомов углерода. Иллюстративные моноциклические углеводородные группы включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил и циклогексенил, и т.п. Иллюстративные бициклические углеводородные группы включают в себя борнил, индил, гексагидроиндил, тетрагидронафтил, декагидронафтил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.1]гептенил, 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептил, 2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, и т.п.

"C₃-C₈-циклоалкил" означает циклоалкильную группу, содержащую 3-8 кольцевых атомов углерода, например, моноциклическую группу, такую как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил, или бициклическую группу, такую как бициклогептил или бициклооктил. Может указываться различное число атомов углерода с соответствующим изменением определения.

Используемый в настоящем документе термин "алкокси" относится к алкил-О-, где значение алкила определено выше в настоящем документе. Типичные примеры алкокси включают в себя без ограничения метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси, гексилокси, циклопропилокси-, циклогексилокси-, и т.п. Обычно, алкоксигруппы содержат приблизительно 1-7, более предпочтительно приблизительно 1-4 атомов углерода.

Используемый в настоящем документе термин "гетероциклоалкил" относится к насыщенному или ненасыщенному неароматическому кольцу или кольцевой системе, например, которая представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членную моноциклическую, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членную бициклическую или 10-, 11-, 12-, 13-, 14- или 15-членную трициклическую кольцевую систему и содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, где N и S также могут быть необязательно окислены до различных степеней окисления. Гетероциклическая группа может быть присоединена по гетероатому или атому углерода. С-связанная гетероциклическая группа может быть присоединена по атому азота. Примеры гетероциклов включают в себя тетрагидрофуран (ТНФ), дигидрофуран, 1,4-диоксан, морфолин, 1,4-дитаиан, пиперазин, пиперидин, 1,3-диоксолан, имидазолидин, имидазолин, пирролин, пирролидин, тетрагидропиран, дигидропиран, оксатиолан, дитиолан, 1,3-диоксан, 1,3-дитаиан, оксатиан, тиоморфолин, гомоморфолин и т. д.

Если контекстом не предусмотрено иное, то по всему настоящему описанию и последующей формуле изобретения, слово "содержать" или его вариации, такие как "содержит" или "содержащий", должны пониматься как включающие в себя указанное численное значение или стадию, или группу численных значений или стадий, но не исключающие любого другого численного значения или стадии, или группы численных значений или стадий.

Соединения согласно настоящему изобретению включают в себя соединения формулы (I) и их соли, определенные далее в настоящем документе, их полиморфы, изомеры и сольваты (включая оптические, геометрические изомеры и таутомеры), определенные далее в настоящем документе, и меченые изотопами соединения формулы (I).

Настоящее изобретение также включает в себя фармацевтически приемлемые соли соединения формулы (I). Подразумевается, что "фармацевтически приемлемая соль" означает соль свободной кислоты или основания соединения, представленного формулой (I), которая является нетоксичной, биологически приемлемой или иным образом биологически подходящей для введения субъекту (в общем случае см. G.S. Paulekuhn, et al., "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database", J. Med. Chem., 2007, 50:6665-72, S.M. Berge, et al, "Pharmaceutical Salts", J Pharm Sci., 1977, 66:1 -19 и Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCА, Zurich, 2002).

Примерами фармацевтически приемлемых солей являются соли, которые являются фармакологически эффективными и подходящими для контакта с тканями субъекта без проявления нежелательной токсичности, раздражения или аллергической реакции. Соединение формулы (I) может содержать достаточно кислотную группу, достаточно основную группу или оба типа функциональных групп, и соответственно взаимодействовать с целым рядом неорганических и органических оснований и неорганических и органических кислот с формированием фармацевтически приемлемой соли.

Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть сформированы с неорганическими кислотами и органическими кислотами, как например ацетаты, аспартаты, бензоаты, безилаты, бромиды/гидробромиды, бикарбонаты/карбонаты, бисульфаты/сульфаты, камфорсульфонаты, хлориды/гидрохлориды, хлоротеофиллинаты, цитраты, этандисульфонаты, фумараты, глюцептаты, глюконаты, глюкуроны, гиппураты, гидройодиды/йодиды, изетионаты, лактаты, лактобионаты, лаурилсульфаты, малаты, малеаты, малонаты, манделаты, мезилаты, метилсульфаты, нафтоаты, напсилаты, никотинаты, нитраты, октадеcanoаты, олеаты, оксалаты, пальмитаты, памоаты, фосфаты/гидрофосфаты/дигидрофосфаты, полигалактуронаты, пропионаты, стеараты, сукцинаты, сульфосалицилаты, тартраты, тозилаты, трифторацетаты и трифторметилсульфонаты.

Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, и т.п.

Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, трифторметилсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту, и т.п. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли могут быть сформированы с неорганическими и органическими основаниями.

Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, соли аммония и металлов из I-XII групп периодической таблицы. Согласно определенным вариантам осуществления, соли получают с натрием, калием, аммонием, кальцием, магнием, железом, серебром, цинком и медью; особенно подходящие соли включают в себя соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы, и т.п. Определенные органические амины включают в себя изопропиламин, бензатин, хлоринат, диэтаноламин, диэтиламин, лизин, меглумин, пиперазин и трометамин.

Примеры фармацевтически приемлемых солей, в частности, включают в себя сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиоляты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, ксилосульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ -гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и манделаты.

Кроме того, предполагается, что любая представленная в настоящем документе формула также относится к гидратам, сольватам и полиморфам таких соединений и их смесям, даже если такие формы не указаны в явном виде. Соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) могут быть получены в виде сольвата. Сольваты включают в себя сольвата, сформированные в результате взаимодействия или образования комплексов соединений согласно настоящему изобретению с одним или несколькими растворителями, либо в виде раствора, либо в твердой или кристаллической форме. Согласно некоторым вариантам осуществления, растворитель представляет собой воду, а сольваты являются гидратами. В дополнение, определенные кристаллические формы соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) могут быть получены в виде сокристаллов. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения, соединение формулы

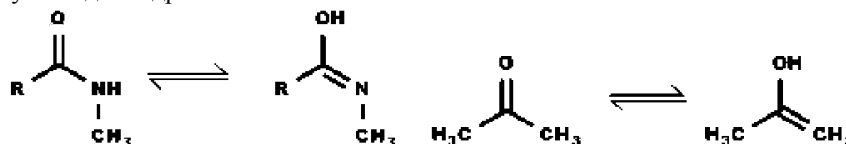
(I) или фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) могут быть получены в кристаллической форме. Согласно другим вариантам осуществления, соединение формулы (I) может быть получено в одной из нескольких полиморфных форм, в виде смеси кристаллических форм, в виде полиморфной формы или в виде аморфной формы. Согласно другим вариантам осуществления, соединение формулы (I) может претерпевать превращение в растворе между одной или несколькими кристаллическими формами и/или полиморфными формами.

Соединения согласно настоящему изобретению, которые содержат группы, способные к взаимодействию в качестве доноров и/или акцепторов водородных связей, могут быть способны формировать сокристаллы с подходящими формирующим сокристаллы агентами. Указанные сокристаллы могут быть получены из соединений формулы (I) известными методиками формирования сокристаллов. Такие методики включают в себя измельчение, нагревание, совместную возгонку, совместное плавление или приведение в контакт в растворе соединений формулы (I) с формирующим сокристаллы агентом в условиях кристаллизации и выделение сформировавшихся тем самым сокристаллов. Подходящие формирующие сокристаллы соединения включают в себя агенты, описаны в документе WO 2004/078163. Следовательно, настоящее изобретение дополнительно относится к сокристаллам, содержащим соединение формулы (I).

Подразумевается, что любая приведенная в настоящем документе формула изображает соединения со структурой, отраженной структурной формулой, а также определенные вариации и формы. В частности, соединения любой формулы, приведенной в настоящем документе, могут содержать асимметрические центры, а потому существовать в различных энантиомерных формах. Считается, что все оптические изомеры и стереоизомеры соединений общей формулы и их смеси подпадают под объем указанной формулы. Таким образом, подразумевается, что любая приведенная в настоящем документе формула изображает рацемат, одну или несколько энантиомерных форм, одну или несколько диастереоизомерных форм, одну или несколько атропоизомерных форм и их смеси. Кроме того, определенные структуры могут существовать в виде геометрических изомеров (т.е. цис и транс изомеров), в виде таутомеров или в виде атропоизомеров.

В объем заявленных соединений согласно настоящему изобретению включены все стереоизомеры, геометрические изомеры и таутомерные формы соединений формулы (I), включая соединения, проявляющие более одного типа изомерии, и смеси одного или нескольких из них. Также включены кислотно-аддитивные или основно-аддитивные соли, в которых противоион является оптически активным, например, D-лактат или L-лизин, или рацемическим, например, DL-тарtrat или DL-аргинин.

Если соединение формулы (I) содержит, например, кетогруппу или гуанидиновую группу, или ароматический фрагмент, то может происходить таутомерная изомерия ("таутомерия"). Из этого следует, что отдельное соединение может обладать более чем одним типом изомерии. Примеры потенциальных типов таутомерии, проявляемых соединениями согласно настоящему изобретению, включают в себя таутомерию по типу "амид ↔ гидроксилмин" и "кето ↔ енол":



Цис/транс изомеры могут быть разделены общепринятыми методиками, хорошо известными специалистам в данной области, например, методом хроматографии и фракционной кристаллизации.

Общепринятые методики для получения/выделения отдельных энантиомеров включают в себя хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или расщепление рацемата (или рацемата соли или другого производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC).

Хиральные соединения согласно настоящему изобретению (и их хиральные предшественники) могут быть получены в энантиомерно обогащенной форме с использованием хроматографии, обычно HPLC, на смоле с асимметрической неподвижной фазой и с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, обычно гептана или гексана, содержащего от 0 до 50% этанола, обычно от 2 до 20%. Путем концентрирования элюата получают обогащенную смесь.

Смеси стереоизомеров могут быть разделены общепринятыми методиками, известными специалистам в данной области техники (см., например, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E L Eliel (Wiley, New York, 1994)).

Используемый в настоящем документе термин "изомеры" относится к различным соединениям, которые имеют одну и ту же молекулярную формулу, но отличаются по расположению и конфигурации атомов. Также используемый в настоящем документе термин "оптический изомер" или "стереоизомер" относится к любой из различных стереоизомерных конфигураций, которые могут существовать для данного соединения согласно настоящему изобретению, и включает в себя геометрические изомеры. Подразумевается, что заместитель может быть присоединен к хиральному центру атома углерода. Поэтому,

настоящее изобретение включает в себя энантиомеры, диастереоизомеры и рацематы соединения. "Энантиомерами" является пара стереоизомеров, которые являются неналагающимися зеркальными отображениями друг друга. Смесь пары энантиомеров 1:1 представляет собой "рацемическую" смесь. В соответствующих случаях термин используют для обозначения рацемической смеси. "Диастереоизомерами" являются стереоизомеры, которые содержат по меньшей мере два асимметрических атома, но не являются зеркальными отображениями друг друга. Абсолютную стереохимию указывают в соответствии с R-S системой Кана-Ингольда-Прелога. Если соединение является чистым энантиомером, то стереохимия каждого хирального атома углерода может быть указана как R или S. Разделенные соединения, чья абсолютная конфигурация неизвестна, могут обозначаться как (+) или (-) в зависимости от направления (право- или левовращающие), в котором они вращают плоскость поляризованного света при длине волны D-линии натрия. Определенные из соединений, описанных в настоящем документе, содержат один или несколько асимметрических центров или осей, а потому могут приводить к формированию энантиомеров, диастереоизомеров и других стереоизомерных форм, которые в контексте абсолютной стереохимии могут быть определены как (R)- или (S)-. Подразумевается, что настоящее изобретение включает в себя все такие возможные изомеры, включая рацемические смеси, оптически чистые формы и смеси промежуточных соединений. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или расщеплены с использованием общепринятых методов. Если соединение содержит двойную связь, то заместитель может иметь E или Z конфигурацию. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, то циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Все таутомерные формы также подлежат включению. Таутомеры являются одними из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии, и легко преобразуются из одной изомерной формы в другую.

Примеры таутомеров включают в себя без ограничения соединения, определенные в формуле изобретения.

Любой асимметрический атом (например, атом углерода и т.п.) соединения (соединений) согласно настоящему изобретению может быть представлен в рацемической или энантиомерно обогащенной, например, (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурации. Согласно определенным вариантам осуществления, каждый асимметрический атом характеризуется по меньшей мере 50% энантиомерным избытком, по меньшей мере 60% энантиомерным избытком, по меньшей мере 70% энантиомерным избытком, по меньшей мере 80% энантиомерным избытком, по меньшей мере 90% энантиомерным избытком, по меньшей мере 95% энантиомерным избытком или по меньшей мере 99% энантиомерным избытком в (R)- или (S)-конфигурации. Заместители атомов при ненасыщенных связях могут быть, если это возможно, представлены в цис- (Z)- или транс- (E)- форме.

Соответственно, используемое в настоящем документе соединение согласно настоящему изобретению может находиться в форме одного из возможных изомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например, в виде по существу чистых геометрических (цис или транс) изомеров, диастереоизомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов и их смесей.

Любые полученные смеси изомеров могут быть разделены на основе физико-химических различий компонентов на чистые или по существу чистые геометрические или оптические изомеры, диастереоизомеры, рацематы, например, методом хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Любые полученные рацематы конечных продуктов или промежуточных соединений могут быть расщеплены на оптические антиподы известными способами, например, путем разделения их диастереоизомерных солей, полученных с оптически активной кислотой или основанием, и высвобождения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, основной фрагмент может быть использован для расщепления соединений согласно настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, путем фракционной кристаллизации соли, сформированной с оптически активной кислотой, например, винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-О, O'-иара-толуолилвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфоново́й кислотой. Рацемические продукты также могут быть расщеплены методом хиральной хроматографии, например, жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) с использованием хирального адсорбента.

Поскольку соединения согласно настоящему изобретению предназначены для использования в фармацевтических композициях, совершенно понятно, что они предпочтительно предоставляются в по существу чистой форме, например, с чистотой по меньшей мере 60%, более предпочтительно с чистотой по меньшей мере 75%, и предпочтительно с чистотой по меньшей мере 85%, в особенности с чистотой по меньшей мере 98% (% указаны по массе). Содержащие примеси препараты соединений могут использоваться для получения более чистых форм, используемых в фармацевтических композициях; указанные менее чистые препараты соединений должны содержать по меньшей мере 1%, более предпочтительно по меньшей мере 5% и предпочтительно от 10 до 59% соединения согласно настоящему изобретению.

Если в одной и той же молекуле присутствуют и основная группа, и кислотная группа, то соединения согласно настоящему изобретению могут также формировать внутренние соли, например, цвиттер-ионные молекулы.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемым пролекарствам соединения формулы (I) и способам лечения с использованием таких фармацевтически приемлемых пролекарств. Термин "пролекарство" означает предшественника указанного соединения, который после введения субъекту продуцирует соединение *in vivo* посредством химического или физиологического процесса, такого как сольволиз или ферментативное расщепление, или в физиологических условиях (например, пролекарство при физиологических pH преобразуется до соединения формулы (I)). "Фармацевтически приемлемое пролекарство" представляет собой пролекарство, которое является нетоксичным, биологически приемлемым и иным образом биологически подходящим для введения субъекту. Иллюстративные методики выбора и получения подходящих пролекарственных производных описаны, например, в документе "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Пролекарство является активным или неактивным соединением, которое химически модифицируется посредством физиологического процесса *in vivo*, такого как гидролиз, метаболизм, и т.п., в соединении согласно настоящему изобретению после введения пролекарства субъекту. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть активны сами по себе и/или действовать как пролекарства, которые преобразуются *in vivo* до активных соединений. Пригодность и методики, используемые при получении и использовании пролекарств, хорошо известны специалистам в данной области. Пролекарства могут быть по существу разделены на две неисключительные категории, пролекарства-биопрécurсоры и пролекарства-носители (см. The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001)). В общем смысле, пролекарства-биопрécurсоры представляют собой соединения, которые неактивны или обладают меньшей активностью по сравнению с соответствующим активным лекарством, которые содержат одну или несколько защитных групп и преобразуются до активной формы посредством метаболизма или сольволиза. И активная форма лекарства, и любые высвобождаемые продукты метаболизма, должны характеризоваться достаточно низкой токсичностью. Пролекарства-биопрécurсоры представляют собой лекарства, которые содержат транспортный фрагмент, например, который улучшает всасывание и/или локализует доставку до места (мест) приложения действия.

Для такого пролекарства-носителя желательно, чтобы связь между фрагментами лекарства и транспортным фрагментом представляла собой ковалентную связь, пролекарство было неактивным или менее активно по сравнению с лекарством, и любой высвобождаемый транспортный фрагмент обладал достаточно низкой токсичностью. Для пролекарств, у которых транспортный фрагмент предназначен для усиления всасывания, высвобождение транспортного фрагмента обычно должно быть быстрым. В других случаях желательно использование фрагмента, который обеспечивает медленную высвобождение, например, определенных полимеров или их фрагментов, таких как циклодекстрины. Пролекарства-носители могут быть использованы, например, для улучшения одного из следующих свойств: повышенной липофильности, увеличенной продолжительности фармакологических эффектов, повышенной сайт-специфичности, сниженной токсичности и нежелательных реакций, и/или улучшения при технологии приготовления лекарства (например, стабильности, растворимости в воде, подавления нежелательного органолептического или физико-химического свойства). Например, липофильность может быть улучшена путем эстерификации (а) гидрофильных групп липофильными карбоновыми кислотами (например, карбоновой кислотой, содержащей по меньшей мере один липофильный фрагмент), или (b) карбоксикислотных групп липофильными спиртами (например, спиртом, содержащим по меньшей мере один липофильный фрагмент, например, алифатическими спиртами).

Иллюстративными пролекарствами являются, например, сложные эфиры карбоновых кислот и S-ацильные производные тиолов и O-ацильные производные спиртов или фенолов, где значение ацила определено в настоящем документе. Подходящими пролекарствами часто являются фармацевтически приемлемые сложноэфирные производные, преобразуемые в результате сольволиза в физиологических условиях до исходной карбоновой кислоты, например, сложные эфиры низших алкилов, сложные эфиры циклоалкилов, сложные эфиры низших алкенилов, сложные эфиры бензила, сложные эфиры моно- или ди-замещенных низших алкилов, такие как сложные эфиры ω-(амино, моно- или ди-(низший алкиламино, карбокси, низший алкоксикарбонил)-низших алкилов, сложные эфиры α-(низший алканоилокси, низший алкоксикарбонил или ди-(низший алкил)аминокарбонил)-низших алкилов, такие как пивалоилоксиметилэфир и т.п., традиционно используемые в данной области. В дополнение, амины могут быть замаскированы в виде арилкарбонилоксиметил-замещенных производных, которые расщепляются эстеразами *in vivo* с высвобождением свободного лекарства и формальдегида (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)). Более того, лекарства, содержащие кислотной NH-группой, такие как имидазол, имид, индол, и т.п., маскируют N-ацилоксиметильными группами (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Гидроксигруппы маскируют в виде сложных эфиров и простых эфиров. В документе EP 039,051 (Sloan and Little) раскрыты пролекарства на основе оснований Манниха и гидроксамовой кислоты, их получение и применение.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемым метаболитам соединения формулы (I), которые также могут применяться в способах согласно настоящему изобретению. "Фармацевтически приемлемый метаболит" означает фармакологически активный метаболит соединения фор-

мулы (I) или его соли в организме. Пролекарства и активные метаболиты соединения могут быть определены с использованием рутинных методик, известных или доступных из уровня техники (см., например, Bertolini, et al., *J Med Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan, et al., *J Pharm Sci.* 1997, 86(7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev Res.* 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv Drug Res.* 1984, 13, 224-331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); и Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogs-gaard-Larsen, et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991)).

Любая формула, приведенная в настоящем документе, также предназначена для представления меченых форм, а также меченных изотопами форм соединений. Меченные изотопами соединения имеют структуры, отображаемые формулами, приведенными в настоящем документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом с выбранной атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в состав соединения согласно настоящему изобретению, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода и фтора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , соответственно. Такие меченные изотопами соединения применимы в исследованиях метаболизма (с ^{14}C), исследованиях кинетики реакций (например, с ^2H или ^3H), способах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая методы анализа распределения лекарств или субстратов в тканях, или при лечении субъектов радиоактивными агентами. Замещение позитрон-испускающими изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть применимо при PET-исследованиях для оценки степени занятости рецептора субстратом. В частности, меченое ^{18}F или ^{11}C соединение может быть особенно предпочтительным для PET-исследований. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^2H) может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, являющиеся результатом большей метаболической стабильности, например, увеличенное время полураспада *in vivo* или пониженные требования к дозировке. Определенные меченные изотопами соединения формулы (I), например, соединения, включающие в свой состав радиоактивный изотоп, применимы при исследованиях распределения лекарства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, т.е. ^3H , и углерод-14, т.е. ^{14}C , особенно применимы для этой цели по причине простоты их включения в состав соединения и простых средств обнаружения.

Меченные изотопами соединения согласно настоящему изобретению и их пролекарства, как правило, могут быть получены путем осуществления методик, раскрытых на схемах или в примерах и подготовительных примерах, описанных ниже, посредством замены немеченого изотопами реагента на легкодоступный меченый изотопами реагент.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности дейтерием (т.е. ^2H или D) может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, являющиеся результатом большей метаболической стабильности, например, увеличенное время полураспада *in vivo* или пониженные требования к дозировке, или улучшение терапевтического индекса. Подразумевается, что в данном контексте дейтерий рассматривается в качестве заместителя соединения формулы (I). Концентрация такого более тяжелого изотопа, конкретно дейтерия, может быть определена коэффициентом изотопного обогащения. Используемый в настоящем документе термин "коэффициент изотопного обогащения" означает соотношение между содержанием конкретного изотопа и содержанием конкретного изотопа в природе. Если заместитель в соединении согласно настоящему изобретению обозначено как дейтерий, то такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого указанного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (52,5% включения дейтерия по каждому указанному атому дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% включения дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% включения дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% включения дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% включения дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% включения дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% включения дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% включения дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% включения дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% включения дейтерия).

Фармацевтически приемлемые сольваты согласно настоящему изобретению включают в себя сольваты, в которых используемый для кристаллизации растворитель может быть меченым изотопом, например, D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -DMSO.

Иллюстративные соединения согласно настоящему изобретению и иллюстративные соединения, применимые в способах согласно настоящему изобретению, будут описаны далее посредством ссылки на иллюстративные схемы синтеза для описанного ниже общего получения и последующих конкретных примеров. Специалистам будет ясно, что для получения различных описанных в данном документе соединений, исходные вещества могут быть подходящим образом выбраны так, чтобы необходимые в конечном итоге заместители были проведены через реакциюную схему с введением или без введения защитных групп в соответствующих случаях с получением целевого продукта. В качестве альтернативы, может быть необходимо или желательно использование вместо необходимого в конечном итоге заместителя подходящей группы, которая может быть проведена через реакциюную схему и замещена в соответствующих случаях требуемым заместителем. Если не указано иное, то значения переменных определены выше применительно к формуле (I). Реакции могут проводиться при температуре от точки плавления до температуры возгонки растворителя и предпочтительно от 0°C до температуры возгонки раство-

рителя. Реакционные смеси могут нагреваться с использованием традиционного нагревания или микроволнового нагревания. Реакции также могут проводиться в герметизированных толстостенных сосудах при температуре выше нормальной температуры возгонки растворителя.

Все производные формулы (I) могут быть получены посредством методик, описанных в представленных ниже общих способах, или посредством их рутинных модификаций. Настоящее изобретение также охватывает любой или большую часть указанных способов для получения производных формулы (I) в дополнение к любым новым промежуточным соединениям, использованным в настоящем документе.

Представленные ниже пути синтеза, включая упомянутые в примерах и Подготовительных примерах, иллюстрируют способы синтеза соединения формулы (I). Специалисту следует понимать, что соединение согласно настоящему изобретению и промежуточные соединения для его получения могут быть получены способами, отличными от способов, конкретно описанных в настоящем документе, например, путем модификации описанных в настоящем документе способов, например, способами, известными из уровня техники. Подходящим руководством для синтеза, взаимных преобразований функциональных групп, использования защитных групп, и т. д., являются, например: "Comprehensive Organic Transformations" by RC Larock, VCH Publishers Inc. (1989); "Advanced Organic Chemistry" by J. March, Wiley Interscience (1985); "Designing Organic Synthesis" by S Warren, Wiley Interscience (1978); "Organic Synthesis - The Disconnection Approach" by S Warren, Wiley Interscience (1982); "Guidebook to Organic Synthesis" by RK Mackie and DM Smith, Longman (1982); "Protective Groups in Organic Synthesis" by TW Greene and PGM Wuts, Fifth Ed, John Wiley and Sons, Inc. (2014); и "Protecting Groups" by PJ, Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994); и любые новые редакции указанных общепризнанных работ.

В дополнение, специалисту следует понимать, что на любой стадии синтеза соединений согласно настоящему изобретению может быть необходимо или желательно проведение защиты одной или нескольких чувствительных групп с целью предотвращения нежелательных побочных реакций. В частности, может быть необходимо или желательно проведение защиты фенольных или карбоксикислотных групп. Защитные группы, используемые при получении соединений согласно настоящему изобретению, могут быть использованы общепринятым способом (см., например, способы, описанные в документе 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora W Greene and Peter GM Wuts, fifth edition, (John Wiley and Sons, 2014), в частности в Главе 3 ("Protection for Phenols"), Главе 5 ("Protection for the Carboxyl group") и Главе 7 ("Protection for the Amino Group"), включенном в настоящий документ посредством ссылки, в котором также описаны способы удаления таких групп).

Если не указано иное, то в представленных ниже общих способах синтеза значения заместителей определены выше применительно к соединению формулы (I).

Если приведены соотношения растворителей, то соотношения являются соотношениями по объему.

Специалисту следует понимать, что экспериментальные условия, представленные в последующих схемах, являются иллюстрациями условий, подходящих для осуществления представленных преобразований, и что для получения соединения формулы (I) может быть необходимо или желательно варьировать точно указанными условиями. Также следует понимать, что для получения целевого соединения согласно настоящему изобретению может быть необходимо или желательно проводить преобразования в порядке, отличном от порядка, описанного на схемах, или модифицировать одно или несколько из преобразований.

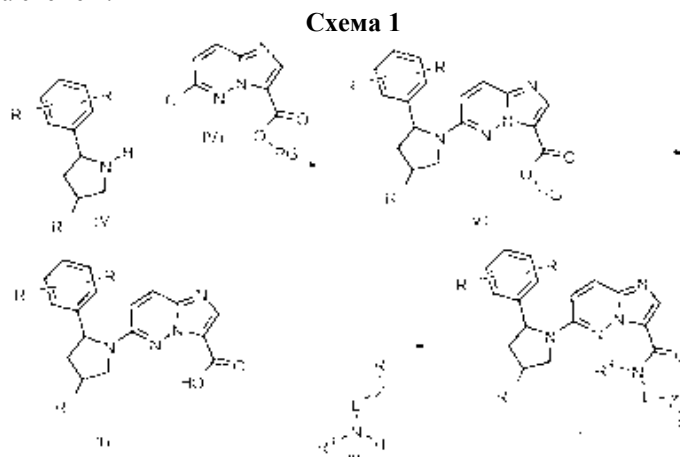
Соединения, полученные в соответствии с описанными выше схемами, могут быть получены в виде отдельных энантиомеров, диастереоизомеров или региоизомеров посредством энантио-, диастерео- или региоспецифичного синтеза, или посредством расщепления. Соединения, полученные в соответствии с описанными выше схемами, могут быть альтернативно получены в виде рацемической (1:1) или нерацемической (не равной 1:1) смесей или в виде смесей диастереоизомеров или региоизомеров. В случае получения рацемической или нерацемической смесей энантиомеров, отдельные энантиомеры могут быть выделены с использованием традиционных способов разделения, известных специалисту в данной области, таких как хиральная хроматография, перекристаллизация, формирование диастереоизомерных солей, дериватизация до диастереоизомерных аддуктов, биотрансформация или ферментативная трансформация. В случае получения региоизомерных или диастереоизомерных смесей, отдельные энантиомеры могут быть выделены с использованием традиционных способов, таких как хроматография или кристаллизация.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены любым способом, известным из уровня техники для получения соединений аналогичной структуры. В частности, соединение согласно настоящему изобретению может быть получено методиками, описанными применительно к последующим схемам, или конкретными способами, описанными в примерах, или способами, сходными с любыми из них.

Специалисту следует понимать, что представленные в последующих схемах экспериментальные условия являются иллюстрациями условий, подходящих для осуществления представленных преобразований, и может быть необходимо или желательно варьировать точно указанными условиями, используемыми для получения соединения формулы (I). Также следует понимать, что для получения целевого со-

единения согласно настоящему изобретению может быть необходимо или желательно проводить преобразования в порядке, отличном от порядка, описанного на схемах, или модифицировать одно или несколько из преобразований.

Соединение формулы (I) может быть получено из соединений формул (II), (III), (IV), (V) и (VI), как проиллюстрировано на схеме 1.



PG¹ представляет собой C₁-C₄алкил, предпочтительно Me или Et.

Амин формулы (III) является коммерчески доступным или может быть получен по аналогии со способами, известными из литературы, или как проиллюстрировано на схеме 6.

Хлорид формулы (IV) является коммерчески доступным или может быть получен по аналогии со способами, известными из литературы.

Соединения формулы (VI) являются коммерчески доступными или могут быть получены в хиральной форме по аналогии со способами, описанными Brinner et al. (Org. Biomol. Chem., 2005, 3, 2109-2113) или Fan et al. (WO2012034091). В качестве альтернативы, соединения формулы (VI) могут быть получены по аналогии со способами, описанными Huihui et al. (J.A.C.S., 2016, 138, 5016-5019).

Соединение формулы (V) может быть получено путем обработки амина формулы (VI) хлоридом формулы (IV) в присутствии неорганического основания в полярном апротонном растворителе при повышенной температуре. Предпочтительные условия включают в себя обработку соединения формулы (IV) амином формулы (VI) в присутствии KF в растворителе, таком как DMSO, при повышенной температуре, обычно при 130°C.

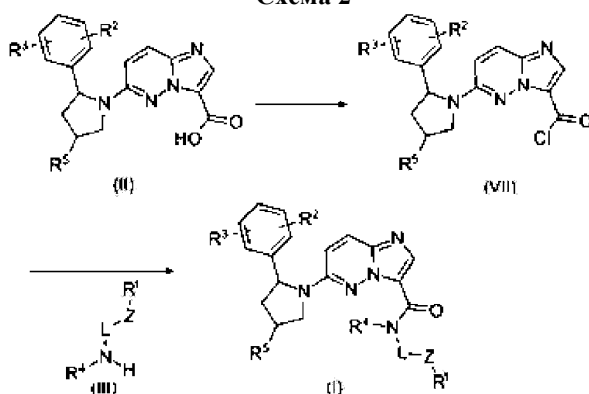
Соединение формулы (II) может быть получено путем гидролиза соединения формулы (V) в подходящих кислых или щелочных условиях в подходящем водном растворителе. Предпочтительные условия включают в себя обработку сложного эфира формулы (V) KOH в водном EtOH при комнатной температуре.

Соединение формулы (I) может быть получено путем формирования амидной связи между кислотой формулы (II) и амином формулы (III) в присутствии подходящего агента сочетания и органического основания в подходящем полярном апротонном растворителе. Предпочтительные условия включают в себя осуществление взаимодействия кислоты формулы (II) с амином формулы (III) в присутствии NATU или TPTU, в присутствии подходящего органического основания, обычно DIPEA в подходящем растворителе, таком как DMF, при комнатной температуре.

Если R⁹ представляет собой гидроксил-замещенную фенильную группу, то может применяться соответствующая стратегия защиты фенольной группы, выбранная специалистом в данной области, такая как, например, использование силильной защитной группы.

В качестве альтернативы, соединение формулы (I) может быть получено из соединений формул (II), (III) и (VII), как проиллюстрировано на схеме 2.

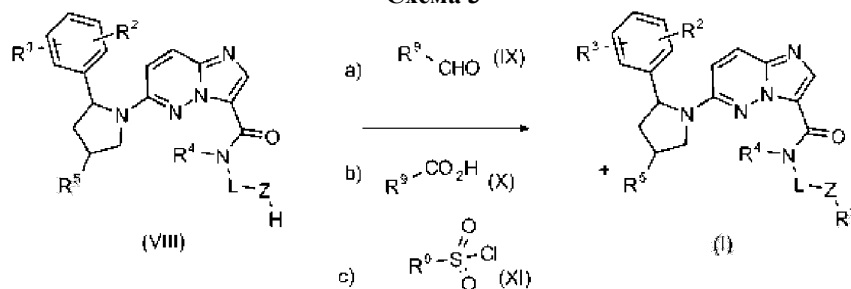
Схема 2



Амин формулы (I) может быть получен путем формирования хлорангирида формулы (VII) из кислоты формулы (II), обычно с использованием оксалилхлорида и DMF в DCM при комнатной температуре, и последующего формирования амидной связи между хлорангидридом формулы (VII) и амином формулы (III) в присутствии подходящего органического основания, обычно триэтиламина, при 0°C.

В качестве альтернативы, соединения формулы (I), в которых Z присутствует, могут быть получены из соединений формул (VIII), (IX), (X) и (XI) с использованием восстановительного аминирования (a), амидирования (b) или реакции формирования сульфонамида (c), как проиллюстрировано на схеме 3.

Схема 3



Если Z присутствует, и X представляет собой $-\text{CH}_2-$, то соединение формулы (I) может быть получено путем восстановительного аминирования (альтернативно известного как восстановительное алкилирование) амина формулы (VIII) альдегидом формулы (IX) с использованием подходящего восстановителя, такого как триацетоксиборгидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как DCM, при соответствующей температуре, такой как комнатная температура.

Если Z присутствует, и X представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$, то амид формулы (I) может быть получен путем формирования амидной связи между кислотой формулы (X) и амином формулы (VIII) в присутствии подходящего агента сочетания и органического основания, как ранее описано на схеме 1. Предпочтительные условия включают в себя осуществление взаимодействия кислоты формулы (X) с амином формулы (X) в присутствии NATU, в присутствии подходящего органического основания, обычно DIPEA в DMF, при комнатной температуре.

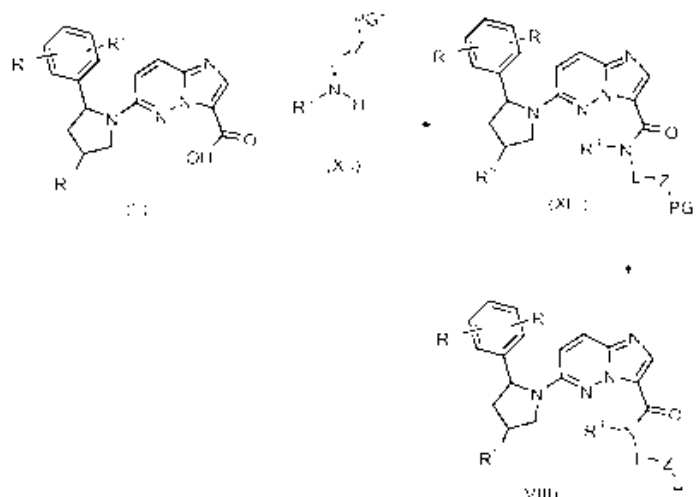
Если Z присутствует, и X представляет собой $-\text{S}(\text{O})_2-$, то сульфонамид формулы (I) может быть получен путем осуществления взаимодействия амина формулы (VIII) с сульфонилхлоридом формулы (XI) в присутствии органического основания, такого как Et_3N или DIPEA, в подходящем растворителе, таком как DCM, при комнатной температуре.

Если R^9 представляет собой гидроксил-замещенную фенильную группу, то может применяться соответствующая стратегия защиты фенольной группы, выбранная специалистом в данной области.

Если R^9 представляет собой карбоксил-замещенную фенильную группу, то может применяться соответствующая стратегия защиты карбоксильной группы, выбранная специалистом в данной области. Предпочтительно, защитная группа представляет собой сложный алкиловый эфир, такой как сложный метиловый эфир.

Соединения формулы (VIII) могут быть получены из соединений формул (II), (XII) и (XIII), как проиллюстрировано на схеме 4.

Схема 4



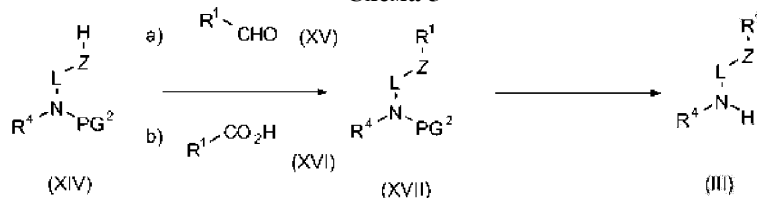
PG² представляет собой N-защитную группу, обычно карбамат, и предпочтительно Boc.

Амин формулы (XII) является коммерчески доступным или может быть получен по аналогии со способами, известными из литературы, или как проиллюстрировано на схеме 6.

Амид формулы (XIII) может быть получен путем формирования амидной связи между кислотой формулы (II) и амином формулы (XII) в присутствии подходящего агента сочетания и органического основания, как ранее описано на схеме 1. Предпочтительные условия включают в себя осуществление взаимодействия кислоты формулы (II) с амином формулы (XII) в присутствии НАТУ, в присутствии подходящего органического основания, обычно DIPEA в DMF, при комнатной температуре. Амин формулы (VIII) может быть получен путем проведения подходящей реакции снятия защитных групп, обычно включающей в себя обработку соединения формулы (XIII) кислотой, такой как HCl или TFA, в подходящем апротонном растворителе, таком как DCM или диоксан, при соответствующей температуре, такой как температура от 0°C до температуры возгонки, предпочтительно при комнатной температуре.

Соединения формулы (III) могут быть получены из соединений формул (XIV), (XV), (XVI) и (XVII), как проиллюстрировано на схеме 5.

Схема 5



PG² представляет собой подходящую амино-защитную группу, обычно карбамат, и предпочтительно Boc.

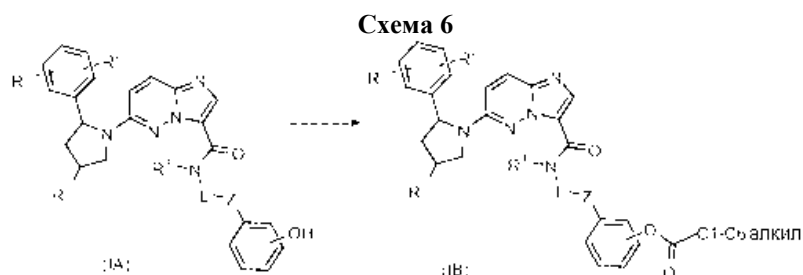
Соединения формул (XIV), (XV) и (XVI) являются коммерчески доступными или могут быть получены по аналогии со способами, известными из литературы.

Амин формулы (XVII) может быть получен с использованием методики восстановительного аминирования (a) или амидирования (b) соединений формулы (XV) и (XVI), как ранее описано на схеме 3.

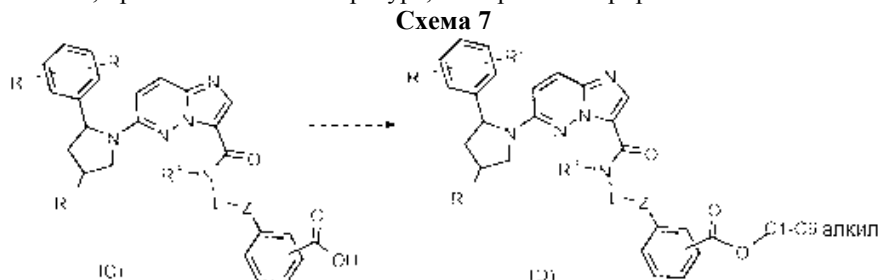
Амин формулы (III) может быть получен путем проведения подходящей реакции снятия защитных групп амино-защитных групп, как ранее описано на схеме 4.

Согласно дополнительному варианту осуществления, соединения формулы (I) могут быть преобразованы до альтернативных соединений формулы (I) с использованием стандартных химических преобразований, как проиллюстрировано на схеме 6 и схеме 7.

Соединения формулы (IB), где R⁹ представляет собой фенил, замещенный -OC-(O)(C₁-C₆)алкилом, могут быть получены из соединений формулы (IA), где R⁹ представляет собой фенил, замещенный OH, путем обработки подходящим (C₁-C₆)COCl или ангидридом в присутствии органического основания, такого как пиридин, при комнатной температуре.



Соединения формулы (ID), где R⁹ представляет собой фенил, замещенный -C(O)O(C₁-C₆)алкилом, могут быть получены из соединений формулы (IC), где R⁹ представляет собой фенил, замещенный -C(O)H, путем обработки подходящим (C₁-C₆)ОН в присутствии подходящего агента сочетания, такого как DMAP и EDC·HCl, при комнатной температуре, как проиллюстрировано на схеме 7.



Представленные выше общие схемы могут быть использованы для получения соединений согласно настоящему изобретению. Целевые конкретные соединения могут быть получены путем выбора соответствующих исходных веществ, реагентов и реакционных условий.

Исходные вещества и реагенты в представленных выше схемах являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены, следуя типовым описаниям из литературы.

Если не указано иное, то в рамках данного текста лишь легко удаляемая группа, которая не является составной частью конкретного целевого конечного продукта согласно настоящему изобретению определяется как "защитная группа". Защита функциональных групп такими защитными группами, сами защитные группы и реакции их расщепления описаны, например, в авторитетных справочных документах, таких как 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora W Greene and Peter GM Wuts, fifth edition, (John Wiley and Sons, 2014), в частности глава 3 ("Protection for Phenols") и глава 5 ("Protection for the Carboxyl group"), которое включено в настоящий документ посредством ссылки, в котором также описаны способы удаления таких групп, в документе

J. F. W. McOmie,

"Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, в документе "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, в документе "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, в документе H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach и Basel 1982 и в документе Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Характеристикой защитных групп является тот факт, что они могут быть легко удалены (т.е. без протекания нежелательных вторичных реакций) например, путем сольволиза, восстановления, фотолиза или, в качестве альтернативы, в физиологических условиях (например, посредством ферментативного расщепления).

Соли соединений согласно настоящему изобретению, содержащие по меньшей мере одну солеобразующую группу, могут быть получены способом, известным специалистом в данной области. Например, соли соединений согласно настоящему изобретению, содержащие кислотные группы, могут быть сформированы, например, путем обработки соединений металл-содержащими соединениями, такими как соли щелочных металлов и подходящих органических карбоновых кислот, например, натриевой солью 2-этилгексановой кислоты, органическими соединениями, содержащими щелочные металлы или щелочно-земельные металлы, такими как соответствующие гидроксиды, карбонаты или гидрокарбонаты, такие как гидроксид, карбонат или гидрокарбонат натрия или калия, соответствующим кальций-содержащими соединениями или аммиаком или подходящим органическим амином, причем предпочтительно используются стехиометрические количества или лишь небольшой избыток солеобразующего агента. Кислотно-аддитивные соли соединений согласно настоящему изобретению получают стандартным способом,

например, путем обработки соединений кислотой или подходящим анионообменным реагентом. Внутренние соли соединений согласно настоящему изобретению, содержащие кислотную и основную солеобразующую группы, например, свободную карбоксигруппу и свободную аминогруппу, могут быть сформированы, например, путем нейтрализации солей, таких как кислотные аддитивные соли, до изоэлектрической точки, например, добавлением слабых оснований или путем обработки ионообменниками.

Соли могут быть преобразованы в соединения в форме свободного основания в соответствии со способами, известными специалистам в данной области. Соли металлов и аммония могут быть преобразованы, например, путем обработки подходящими кислотами и кислотными аддитивными солями, например, путем обработки подходящим щелочным агентом.

Смеси изомеров, возможные к получению согласно настоящему изобретению, могут быть разделены на отдельные изомеры способом, известным специалистам в данной области; диастереоизомеры могут быть разделены, например, путем распределения между многофазными смесями растворителей, перекристаллизации и/или хроматографического разделения, например, на силикагеле, или методом, например, жидкостной хроматографии среднего давления на обращенно-фазовой колонке, а рацематы могут быть разделены, например, путем формирования солей с оптически активными солеобразующими реагентами и разделения полученной тем самым смеси диастереоизомеров, например, посредством фракционной кристаллизации или методом хроматографии на оптически активной неподвижной фазе колонки.

Промежуточные соединения и конечные продукты могут быть выделены и/или очищены в соответствии со стандартными способами, например, с использованием хроматографических способов, методов распределения, (пере)кристаллизации, и т.п.

Последующее в целом применимо ко всем процессам, упомянутым выше и ниже по тексту настоящего документа.

Все стадии упомянутых выше процессов могут проводиться в реакционных условиях, которые известны специалистам в данной области, включая конкретно упомянутые условия, в отсутствие или, как правило, в присутствии растворителей или разбавителей, включая, например, растворители или разбавители, которые являются инертными по отношению к использованным реагентам и растворяют их, в отсутствие или в присутствии катализаторов, конденсирующих или нейтрализующих агентов, например, ионообменников, таких как катионообменники, например, в форме H^+ , в зависимости от природы реакции и/или реагентов, при пониженной, нормальной или повышенной температуре, например, при температуре в диапазоне приблизительно от $-100^{\circ}C$ приблизительно до $190^{\circ}C$, включая, например, диапазон приблизительно от $-80^{\circ}C$ приблизительно до $150^{\circ}C$, например, при температуре от $-80^{\circ}C$ до $-60^{\circ}C$, при комнатной температуре, при температуре -20 до $40^{\circ}C$ или при температуре возгонки, при атмосферном давлении или закрытом сосуде, при необходимости под давлением, и/или в инертной атмосфере, например, в атмосфере аргона или азота.

На всех реакционных стадиях смеси образующихся изомеров могут быть разделены на отдельные изомеры, например, диастереоизомеры или энантиомеры, или на любые целевые смеси изомеров, например, рацематы или смеси диастереоизомеров, например, по аналогии со способами, описанными в разделе "Дополнительные стадии процесса".

Если в описании процессов не указано иное, то растворители, из которых могут быть выбраны растворители, подходящие для любой конкретной реакции, включают в себя растворители, упомянутые конкретно, или, например, воду, сложные эфиры, такие как (низший алкил)-низшие алканолаты, например, этилацетат, простые эфиры, такие как алифатические эфиры, например, диэтиловый эфир, или циклические эфиры, например, тетрагидрофуран или диоксан, жидкие ароматические углеводороды, такие как бензол или толуол, спирты, такие как метанол, этанол или 1- или 2-пропанол, нитрилы, такие как ацетонитрил, галогенированные углеводороды, такие как хлористый метилен или хлороформ, амиды кислот, такие как диметилформамид или диметилацетамид, основания, такие как гетероциклические азотные основания, например, пиридин или N-метилпирролидин-2-он, ангидриды карбоновых кислот, такие как ангидриды низших алкановых кислот, например, уксусный ангидрид, циклические, неразветвленные или разветвленные углеводороды, такие как циклогексан, гексан или изопентан, метилциклогексан, или смеси указанных растворителей, например, водные растворы. Такие смеси растворителей также могут быть использованы при выделении, например, методом хроматографии или распределения.

Соединения, включая их соли, могут быть получены в форме гидратов, или их кристаллы могут, например, включать в себя растворитель, использованный для кристаллизации. Могут присутствовать различные кристаллические формы.

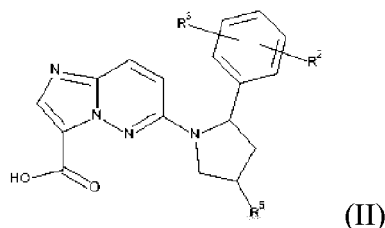
Настоящее изобретение также относится к таким формам процесса, при котором соединение, возможное к получению в качестве промежуточного соединения на любой стадии процесса, используется в качестве исходного вещества, и проводятся оставшиеся стадии процесса, или при котором исходное вещество формируется в условиях проведения реакции или используется в форме производного, например, в защищенной форме или в форме соли, или соединение, возможное к получению в ходе процесса согласно настоящему изобретению, продуцируется в условиях проведения процесса и подвергается дальнейшей обработке *in situ*.

Все исходные вещества, структурные элементы, реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие агенты, растворители и катализаторы, использованные для синтеза соединений согласно настоящему изобретению, либо являются коммерчески доступными, либо могут быть получены способами органического синтеза, известными среднему специалисту в данной области техники (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

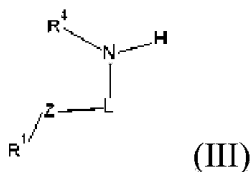
В качестве дополнительного аспекта настоящего изобретения, также предложен способ получения соединений формулы I или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения, предложен способ получения соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата включающий в себя стадию

формирования амидной связи посредством сочетания по типу "кислота-амин" кислоты формулы (II)



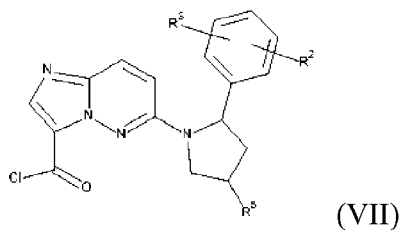
и амина формулы (III)



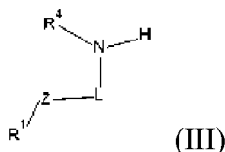
в присутствии подходящего агента сочетания и органического основания в подходящем полярном апротонном растворителе, где значения R¹, R², R³, R⁴ и R⁵, L и Z определены выше в настоящем документе применительно к соединению формулы I.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения, предложен способ получения соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата включающий в себя стадию

формирования амидной связи между хлорангидридом формулы (VII)



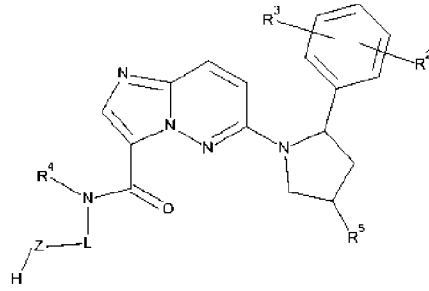
и амином формулы (III)



в присутствии подходящего агента сочетания и органического основания в подходящем полярном апротонном растворителе, где значения R¹, R², R³, R⁴ и R⁵, L и Z определены выше в настоящем документе применительно к соединению формулы I.

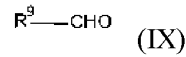
В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения, предложен способ получения соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где Z присутствует, и X представляет собой -CH₂-, включающий в себя стадию:

восстановительного аминирования амина формулы (VIII)



(VIII)

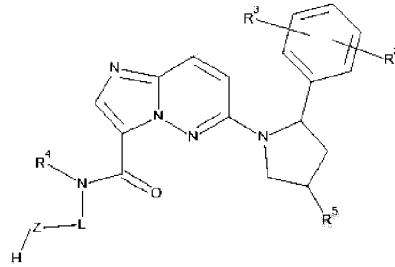
альдегидом формулы (IX)



в присутствии подходящего восстановителя в подходящем растворителе, таком как DCM, при соответствующей температуре, такой как комнатная температура, где значения R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^9 , L и Z определены выше в настоящем документе применительно к соединению формулы I.

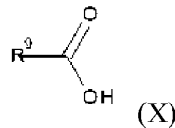
В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения, предложен способ получения соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где Z присутствует, и X представляет собой -C(O)-, включающий в себя стадию

формирования амидной связи посредством сочетания по типу "кислота-амин" кислоты формулы (VIII)



(VIII)

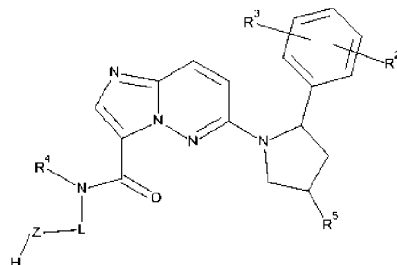
и кислоты формулы (X)



в присутствии подходящего агента сочетания и органического основания в подходящем полярном апротонном растворителе, где значения R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^9 , L и Z определены выше в настоящем документе применительно к соединению формулы I.

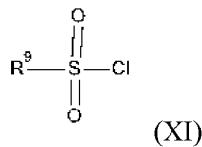
В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения, предложен способ получения соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где Z присутствует, и X представляет собой -S(O)₂-, включающий в себя стадию

формирования сульфонамидной связи между амином формулы (VIII)



(VIII)

и сульфонилхлоридом формулы (XI)



в присутствии подходящего агента сочетания и органического основания в подходящем полярном

апротонном растворителе, где значения R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^9 , L и Z определены выше в настоящем документе применительно к соединению формулы I.

Настоящее изобретение также относится к любому варианту способов согласно настоящему изобретению, при которых промежуточный продукт, получаемый на любой его стадии, используют в качестве исходного вещества, и проводят оставшиеся стадии, или при которых исходные вещества формируются *in situ* в условиях проведения реакции, или при которых компоненты реакции используются в форме солей или оптически чистых антиподов.

Соединения согласно настоящему изобретению и промежуточные соединения также могут быть преобразованы друг в друга в соответствии со способами, общеизвестными специалистам в данной области.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение относится к новым промежуточным соединениям, описанным в настоящем документе.

Соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют ценные фармакологические свойства, например, модулирующие свойства в отношении Trk, например, указанные в тестах *in vitro* и *in vivo*, которые представлены в последующих разделах, а потому показаны для терапии.

С учетом их способности ингибировать активность Trk, соединения согласно настоящему изобретению, альтернативно именуемые далее в настоящем документе "средствами согласно настоящему изобретению", применимы для лечения или профилактики состояния или нарушения, которое опосредовано Trk.

В частности, соединения согласно настоящему изобретению применимы для лечения нарушений или состояний, опосредованных высокоаффинными нейротрофиновыми рецепторами TrkA, TrkB и TrkC, и эффектами в отношении когнатных нейротрофиновых лигандов - NGF, BDNF/NT-4/5, NT-3- указанных рецепторных тирозинкиназ. В частности, соединения согласно настоящему изобретению применимы для лечения или профилактики воспалительных состояний кожи (дермы) и зуда (прурита), которые опосредованы высокоаффинными нейротрофиновыми рецепторами TrkA, TrkB и TrkC и ассоциированы с воспалением и гиперчувствительностью нервов, в частности, атопического дерматита.

Инфильтрация и активация иммунных клеток в коже (включая Т-клетки, тучные клетки, эозинофилы) играет ключевую роль в воспалительных патологиях кожи (Ikovitch D. *J Leukoc Biol.* 2011, 89(1):41-9; Kim et al., *Int J Mol Sci.* 2016,17(8)). Было продемонстрировано, что Trk A, B и C и их когнатные эндогенные нейротрофиновые лиганды играют роль в иммунологических и нейрогенных механизмах, ассоциированных с патологиями кожи (Botchkarev et al., *J Invest Dermatol.* 2006, 126(8): 1719-27; Truzzi et al., *Dermatoendocrinol.* 2011, 3(1):32-6; Minnone et al., *Int J Mol Sci.* 2017, 11; 18(5)), и опосредуют воспалительные функции резидентных иммунных клеток кожи, в частности клеток, которые вовлечены в патологию атопического дерматита (Raap et al., *Clin Immunol.* 2005, (5):419-24), включая Т-клетки (Sekimoto et al., *Immunol Lett.* 2003, 88(3):221-6; Matsumura et al., *J Dermatol Sci.* 2015, 78(3):215-23), тучные клетки (Quarcoo et al., *J Occup Med Toxicol.* 2009, Apr 22;4:8) и эозинофилы (Raap et al., *J Allergy Clin Immunol.* 2005, 115:1268-75; Raap et al., *Clin Exp Allergy.* 2008, 38(9): 1493-8).

По сравнению с нормальными субъектами, уровни NGF, BDNF, NT-3 и NT-4/5 выше в поврежденных клетках кожи и в плазме пациентов с атопическим дерматитом, и эти уровни коррелируют с тяжестью заболевания (Yamaguchi et al., *J Dermatol Sci.* 2009, 53(1):48-54; Toyoda et al., *Br J Dermatol* 2002, 147:71-79; Raap et al., *J Allergy Clin Immunol.* 2005, 115:1268-75; Raap et al., *Allergy.* 2006, 61(12): 1416-8). Уровни Trk также апрегулированы в поврежденных клетках кожи при атопическом дерматите (Dou et al., *Arch Dermatol Res.* 2006, (1):31-7; Raap et al., *Clin Exp Allergy.* 2008, 38(9): 1493-8). Кроме того, было показано, что высокоаффинные нейротрофиновые рецепторы и их эндогенные лиганды, в частности, Trk A/NGF, активируют первичные афферентные нервы и опосредуют дермальную гипериннервацию, способствуя тем самым сенсibilизации периферического зуда и, в частности, зуда при атопическом дерматите (Tominaga et al., *J Dermatol.* 2014, 41(3):205-12; Roggenkamp D et al., *J Invest Dermatol* 2012, 132: 1892-1900; Grewe et al., *J Invest Dermatol* 2000, 114:1108-1112). Ингибирование пути передачи сигналов через Trk низкомолекулярными соединениями, которые обладают ингибирующей активностью в отношении Trk, в доклинических моделях атопического дерматита на мышах снижало проявления дерматита и расчесывание с сопутствующим снижением нервных волокон в эпидермисе (Takano et al., *Br J Dermatol.* 2007, 156(2):241-6; Narayanan et al., *PLoS One.* 2013, 26; 8(12)).

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть применены для лечения или профилактики кожных патологий или состояний, включая заболевания по типу дерматита, такие как атопический дерматит (экзема), контактный дерматит, аллергический дерматит; заболевания, связанные с зудом, такие как крапивница (Rossing et al., *Clin Exp Allergy.* 2011, 41(10): 1392-9), зуд, ассоциированный с кожной Т-клеточной лимфомой (CTCL), включая синдром Сезари (Suga et al., *Acta Derm Venereol.* 2013, 93(2): 144-9; Saulite et al., *Biomed Res Int.* 2016 doi: 10.1155/2016/9717530); псориаз (Raychaudhuri et al., *Prog Brain Res.* 2004, 146:433-7); заболевания, связанные с кожной болью и нейропатией (Hirose et al., *Pain Pract.* 2016, 16(2): 175-82; Wang et al., *J Neurosci.* 2009, 29(17):5508-15).

В частности, состояния или нарушения, которые опосредованы Trk, в частности Trk A, B и C, включают в себя без ограничения: заболевания, связанные с пруритом и зудом; аутоиммунные заболева-

ния кожи; заболевания, связанные с кожной болью и нейропатией; и заболевания по типу дерматита.

Заболевания, связанные с зудом, включают в себя без ограничения: экзематозные заболевания кожи; atopический дерматит; экзему; контактный дерматит; аллергический контактный дерматит; дерматит, вызванный раздражением; фотоаллергический дерматит; фототоксический дерматит; псориаз; зуд; анальный зуд; наследственно локализованный зуд; ассоциированный с зудом синдром Шегрена; идиопатический зуд; зуд при рассеянном склерозе; узловатую чесотку; плечелучевой зуд; острую чесотку; хроническую чесотку; диабетический зуд; зуд при железо-дефицитной анемии; зуд при истинной полицитемии; заболевание трансплантат против хозяина; уремический зуд; холестатический зуд; зудящие уртикарные папулы и бляшки при беременности; гестационный пемфигоид; старческий зуд; HIV-ассоциированный зуд; опоясывающий лишай; невралгию при инфекции herpes zoster; синдром "блуждающей личинки"; дерматомироз гладкой кожи; тунгиоз; экзантему; болезнь Фокса-Фордайса; паразитарные заболевания кожи; бактериальные заболевания кожи; зуд, ассоциированный с кожной Т-клеточной лимфомой; синдром Сезари; фунгоидный микоз; колоректальный рак; меланому; злокачественную опухоль головы и шеи; зуд, обусловленный лекарственной сыпью (ятрогенный); уртикарные реакции на лекарства; вибрационную уртикарную сыпь; механическую уртикарную сыпь; семейную холодовую уртикарную сыпь; аллергическую уртикарную сыпь; дермографизм; герпетиформный дерматит; болезнь Гровера.

Аутоиммунные заболевания кожи включают в себя без ограничения: аутоиммунное заболевание кожи и соединительной ткани; аутоиммунное заболевание с вовлечением кожи; аутоиммунное буллезное заболевание кожи; буллезный пемфигоид.

Заболевания, связанные с кожной болью и нейропатией, включают в себя без ограничения: диабетические нейропатии; невралгию; болезненную нейропатию; синдромы нервной компрессии; неврит; сенсорную периферическую нейропатию; алкогольную нейропатию; радикулопатию; комплексные региональные болевые синдромы; полинейропатию, вызванную лекарственными препаратами; поражение подошвенного нерва; полирадикулопатию; нейропатию седалищного нерва; невралгию тройничного нерва.

Заболевания по типу дерматита включают в себя без ограничения: экзематозные заболевания кожи; atopический дерматит; экзему; контактный дерматит; аллергический контактный дерматит; дерматит, вызванный раздражением; фотоаллергический дерматит; фототоксический дерматит; хронический дерматит рук, вызванный раздражением; дерматит, связанный с профессиональной деятельностью; дерматит, ассоциированный со стекловолокном; дерматит, вызванный ядовитым сумачом; дисгидротическую экзему; экзематозный дерматит век; аллергический контактный дерматит век; дерматит рук и ног; пальцевый дерматит; эксфолиативный дерматит; лучевой дерматит; герпетиформный дерматит; ювенильный герпетиформный дерматит; аутоиммунный прогестероновый дерматит; себорейный дерматит; лихеноидный параспориоз; блефарит; монетовидный дерматит; подобный себорее дерматит с псориазиформными элементами; ассоциированный с HTLV-1 инфекционный дерматит; псориаз; генерализованный пустулезный псориаз; папуло-сквамозные заболевания кожи; параспориоз; кератоз; эпидермолитический гиперкератоз; саркоидоз кожи; атрофию кожи; эритемо-сквамозный дерматоз; пойкилодермию с нейтропенией; мультиформную эритему; ангиолимфоидную гиперплазию с эозинофилией; полосовидный ладонно-подошвенный кератоз 3; вульгарные угри; ламеллярный ихтиоз; заболевания, вызванные лишаем; красный плоский лишай; фотохимически активный красный плоский лишай; красный плоский лишай ротовой полости; фолликулярный красный плоский лишай; склероатрофический лишай; блестящий лишай; склеротический лишай; простой хронический лишай; ограниченную склеродермию; лентовидный кератоз с сопутствующим ихтиозом и склерозирующей кератодермией; ретикулярную эритрокератодермию; папулезный ладонно-подошвенный кератоз; генетические заболевания кожи; аутосомный рецессивный врожденный ихтиоз; аутосомный рецессивный врожденный ихтиоз 1; аутосомный рецессивный врожденный ихтиоз 2; аутосомный рецессивный врожденный ихтиоз 3; аутосомный рецессивный врожденный ихтиоз 4А; аутосомный рецессивный врожденный ихтиоз 5; аутосомный рецессивный врожденный ихтиоз 6; аутосомный рецессивный врожденный ихтиоз 7; аутосомный рецессивный врожденный ихтиоз 8; аутосомный рецессивный врожденный ихтиоз 9; аутосомный рецессивный врожденный ихтиоз 10; аутосомный рецессивный врожденный ихтиоз 11.

Более конкретно, состояние или нарушение, которое опосредовано Trk, в частности, Trk A, B и C, может представлять собой atopический дерматит.

Лечение в соответствии с настоящим изобретением может быть симптоматическим или профилактическим.

Таким образом, согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к средству согласно настоящему изобретению для применения в качестве фармацевтического средства.

Поэтому, в соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение относится к средству согласно настоящему изобретению для лечения или профилактики состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности, Trk A, B и C.

Поэтому, в соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение относится к применению средства согласно настоящему изобретению для производства лекарственного средства для про-

филактики или лечения состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности, Trk A, B и C.

Поэтому, в соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение относится к способу профилактики или лечения состояния, которое опосредовано Trk, в частности, Trk A, B и C, который включает в себя введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества средства согласно настоящему изобретению.

В соответствии с вышесказанным, в качестве дополнительного аспекта, настоящее изобретение также относится к способу профилактики или лечения состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности, Trk A, B и C, более конкретно, атопического дерматита, который включает в себя введение нуждающемуся в этом субъекту, в частности субъекту-человеку, терапевтически эффективного количества средства согласно настоящему изобретению.

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к средству согласно настоящему изобретению для профилактики или лечения состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности, Trk A, B и C, более конкретно, атопического дерматита.

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к применению средства согласно настоящему изобретению для производства лекарственного средства для профилактики или лечения состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности, Trk A, B и C, более конкретно, атопического дерматита.

Используемый в настоящем документе термин "нарушение" или "заболевание" относится к положенному в основе патологическому нарушению в организме с наличием или отсутствием симптомов, по сравнению с нормальным организмом, которое может возникать, например, в результате инфекции или приобретенного или врожденного генетического дефекта.

Термин "состояние" относится к состоянию ума или тела организма, которое не обусловлено заболеванием, например, присутствием в организме фрагментов, таких как токсины, лекарства или загрязняющие вещества.

Согласно одному варианту осуществления, используемый в настоящем документе термин "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" применительно к любому заболеванию или нарушению относится к облегчению заболевания или нарушения (т.е. к замедлению или к остановке или к снижению прогрессирования заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). Согласно другому варианту осуществления, термин "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относится к ослаблению или облегчению по меньшей мере одного физического параметра, включая параметры, которые могут быть не очевидны для пациента. Согласно еще одному варианту осуществления, термин "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относится к модулированию заболевания или нарушения, либо физически (например, стабилизация очевидного симптома), физиологически (например, стабилизация физического параметра), или и то и другое. Согласно еще одному варианту осуществления, термин "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относится к предотвращению или отсрочке начала или развития или прогрессирования заболевания или нарушения.

Термин "профилактика" состояния или нарушения относится к отсрочке или к предотвращению начала состояния или нарушения или к снижению его тяжести, оцениваемым по проявлению или по степени выраженности одного или нескольких симптомов упомянутого состояния или нарушения.

Используемый в настоящем документе термин "субъект" относится к животному. Как правило, животное представляет собой млекопитающее. Термин субъект также относится, например, к приматам (например, к людям), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и т.п. Согласно определенным вариантам осуществления, субъект представляет собой примата. Согласно другим вариантам осуществления, субъект представляет собой человека.

Согласно настоящему документу, субъект считается "нуждающимся в" лечении, если в результате такого лечения такой субъект извлечет пользу с биологической, медицинской точки зрения или по качеству жизни.

Термин "терапевтически эффективное количество" средства согласно настоящему изобретению относится к количеству средства согласно настоящему изобретению, которое вызывает биологический или медицинский ответ у субъекта, например, снижение или ингибирование ферментативной активности или активности белка, или облегчение симптомов, улучшение состояний, замедление или отсрочку прогрессирования заболевания, или предотвращение заболевания и т.п. Согласно одному не ограничивающему варианту осуществления, термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству средства согласно настоящему изобретения, которое при введении субъекту является эффективным, по меньшей мере частично улучшая, ингибируя, предотвращая и/или облегчая состояние или нарушение, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C. Согласно другому не ограничивающему варианту осуществления, термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству средства согласно настоящему изобретению, которое при введении в клетку, ткань или отличный от клеток биологический материал, или в среду является эффективным, по меньшей мере частично ингибируя активность Trk, в частности Trk A, B и C.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, состояние или нарушение, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C, выбирают из таких заболеваний, как прурит и зуд;

аутоиммунные заболевания кожи; заболевания, связанные с кожной болью и нейропатией; и заболевания по типу дерматита.

Согласно конкретному варианту осуществления, состояние или нарушение, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C, представляет собой атопический дерматит.

Как описано выше, средства согласно настоящему изобретению которые ингибируют Trk, в частности Trk A, B и C, характеризуются различными клиническими применениями, а потому дополнительный аспект согласно настоящему изобретению относится к фармацевтическим композициям, содержащим средства согласно настоящему изобретению. Применение таких средств в качестве лекарственных форм представляет собой дополнительный аспект настоящего изобретения.

Активные средства согласно настоящему изобретению используют по отдельности или в сочетании с одним или несколькими дополнительными активными ингредиентами для составления фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению. Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению включает в себя: (а) эффективное количество по меньшей мере одного активного средства в соответствии с настоящим изобретением; и (b) фармацевтически приемлемый эксципиент.

Таким образом, согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей средство согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе для применения в качестве лекарственного средства, в частности, для применения при лечении или предотвращении нарушений или состояний, опосредованных Trk, в частности Trk A, B и C, таких как описанные в настоящем документе состояния, способы лечения или профилактики с применением таких композиций и применение упомянутых средств для приготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения таких нарушений или состояний составляют дополнительные аспекты настоящего изобретения.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый" относится к ингредиентам, которые совместимы с другими ингредиентами композиций, а также физиологически приемлемы для реципиента.

Термин "фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к веществу, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически подходящим для введения субъекту, такому как инертное вещество, которое добавляют в фармацевтическую композицию или иным образом используют в качестве несущей среды, носителя или разбавителя для облегчения введения средства, и которое совместимо со средством. Примеры эксципиентов включают в себя карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает в себя любые растворители, дисперсионные среды, покрытия, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные средства, противогрибковые средства), изотонические средства, средства-замедлители всасывания, соли, консерванты, стабилизаторы лекарств, связующие вещества, эксципиенты, разрыхлители, смазки, подсластители, вкусоароматизаторы, красители и т.п., и их сочетания, известные специалистам в данной области техники (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). За исключением случаев, когда какой-либо общепринятый носитель несовместим с активным ингредиентом, в терапевтических или фармацевтических композициях предусмотрено его использование.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть составлены общепринятым способом с использованием легко доступных ингредиентов. Так, активный ингредиент может быть включен в состав, необязательно вместе с другими активными веществами, с одним или несколькими общепринятыми носителями, разбавителями и/или эксципиентами с получением общепринятых галеновых препаратов, таких как таблетки, пилюли, порошки, леденцы, саше, облатки, эликсиры, суспензии, эмульсии, растворы, сиропы, аэрозоли (в виде твердой формы или в жидкой среде), мази, мягкие и твердые желатиновые капсулы, суппозитории, стерильные инъекционные растворы, порошки в стерильной упаковке и т.п.

Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение и ректальное введение и т.п. Кроме того, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде твердой формы (включая без ограничения капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в виде жидкой формы (включая без ограничения растворы, суспензии или эмульсии). Фармацевтические композиции могут быть подвергнуты общепринятым фармацевтическим процедурам, таким как стерилизация, и/или могут содержать общепринятые инертные разбавители, смазки или буферные средства, а также адьюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, увлажнители, эмульгаторы и буферные средства, и т.п.

Как правило, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с

а) разбавителями, например, лактозой, полилактоном, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом,

целлюлозой и/или глицином;

b) смазками, например, кремнием, тальком, стеариновой кислотой, ее солями магния или кальция и/или полиэтиленгликолем;

для таблеток также с

c) связующими веществами, например, алумосиликатом магния, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, карбоксиметилцеллюлозой натрия и/или поливинилпирролидоном; при желатинии с

d) разрыхлителями, например, крахмалами, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью, или шипучими смесями;

и/или с

e) абсорбентами, красителями, вкусоароматизаторами и подсластителями.

В соответствии со способами, известными в данной области техники, таблетки могут быть снабжены либо пленочным покрытием, либо кишечнорастворимым покрытием.

Композиции, подходящие для перорального введения, включают в себя эффективное количество средства согласно настоящему изобретению в форме таблеток, леденцов, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, приготавливают в соответствии с любым способом, известным в области производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, вкусоароматизаторов, красителей и консервантов, с целью обеспечения фармацевтически элегантных и привлекательных препаратов. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые подходят для производства таблеток. Такие эксципиенты представляют собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие средства и разрыхлители, например, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие вещества, например, крахмал, желатин или акация; и смазки, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут иметь или не иметь покрытия, нанесенного посредством известных методик для отсрочивания разрыхления и всасывания в желудочно-кишечном тракте, обеспечивая тем самым замедленное действие в течение более длительного периода времени. Например, может быть использовано вещество-замедлитель, такое как глицерилмоностеарат или глицеридистеарат. Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, с карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, с арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Определенные инъекционные композиции представляют собой водные изотонические растворы или суспензии, и суппозитории предпочтительно приготавливают из жирных эмульсий или суспензий. Такие композиции могут быть стерилизованы и/или могут содержать адьюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, увлажнители или эмульгаторы, усилители растворимости, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они также могут содержать другие терапевтически ценные вещества. Такие композиции приготавливают в соответствии с общепринятыми способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия, соответственно, и содержат приблизительно 0,1-75% или приблизительно 1-50% активного ингредиента.

Композиции, подходящие для местного нанесения на кожу или слизистые (например, на кожу и глаза), которые действуют на кожу или чрескожно, включают в себя водные растворы, суспензии, мази, кремы, гели, гидрогели, микроэмульсии, присыпки, повязки, пены, пленки, кожные пластыри, капсулы-имплантаты, импланты, волокна, бандажи или распыляемые составы, например, для доставки посредством аэрозоля и т.п. Такие местные системы доставки будут особенно подходящими для нанесения на кожу, например, для лечения атопического дерматита. Поэтому, они особенно подходят для применения в составах для местного нанесения, включая косметические, хорошо известных в данной области техники. Они могут содержать солибулизаторы, стабилизаторы, средства-усилители тоничности, буферы и консерванты. Обычные носители включают в себя спирт, воду, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. В состав могут быть включены усилители проницаемости [см., например, Finin and Morgan, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 (October 1999).]

Подходящие композиции для чрескожного нанесения включают в себя эффективное количество средства согласно настоящему изобретению с подходящим носителем. Носители, подходящие для чрескожной доставки, включают в себя всасываемые фармакологически приемлемые растворители для облегчения проникновения через кожу хозяина. Например, чрескожные устройства могут принимать форму бандажа, содержащего опорную часть, резервуара, содержащего соединение необязательно вместе с носителями, необязательно барьера, контролирующего скорость доставки соединения в кожу хозяина с регулируемой и заранее определенной скоростью в течение пролонгированного периода времени, и средства для крепления устройства на коже.

Используемый в настоящем документе термин "местное нанесение" также может относиться к ин-

галационному или к интраназальному применению. Оно может быть осуществлено общепринятым способом в форме сухого порошка (как по отдельности, так и в смеси, например, сухой смеси с лактозой, так и со смешанными компонентами, например с фосфолипидами) с помощью порошкового ингалятора или путем подачи аэрозольного спрея из контейнера под давлением, помпы, спрея, атомайзера или небулайзера, с использованием или без подходящего пропеллента.

Дозировки средств согласно настоящему изобретению используемые в практике применения настоящего изобретения, безусловно, будут варьировать, например, в зависимости от конкретного подлежащего лечению состояния, желаемого эффекта и способа введения. В общем, подходящие суточные дозировки для введения посредством ингаляции составляют приблизительно от 0,0001 до 30 мг/кг, обычно от 0,01 до 10 мг/кг пациента, тогда как для перорального введения подходящие суточные дозы составляют приблизительно от 0,01 до 100 мг/кг.

Настоящее изобретение дополнительно относится к безводным фармацевтическим композициям и лекарственным формам, содержащим средства согласно настоящему изобретению в качестве активных ингредиентов, поскольку вода может способствовать деградации определенных соединений.

Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги и в условиях низкого содержания влаги или низкой влажности. Безводную фармацевтическую композицию можно готовить и хранить так, чтобы поддерживалась ее безводная структура. Соответственно, безводные композиции упаковывают с использованием таких материалов, известных в качестве предотвращающих воздействие воды, которые могут быть включены в состав в подходящих рецептурных наборах. Примеры подходящей упаковки включают в себя без ограничения герметично закрытую фольгу, пластик, контейнеры для однократной дозы (например, флаконы), блистерные упаковки и стрип-упаковки.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат одно или несколько средств, которые снижают скорость, с которой будет разрушаться соединение согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Такие средства, которые в настоящем документе называют "стабилизаторы", включают в себя без ограничения антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, pH буферы или солевые буферы и т.п.

Средство согласно настоящему изобретению можно вводить как одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, так и до него или после него. Средство согласно настоящему изобретению можно вводить по отдельности посредством того же или другого пути введения или в одной фармацевтической композиции вместе с другими средствами.

Согласно одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к продукту, содержащему средство согласно настоящему изобретению и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство в качестве комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в терапии. Согласно одному варианту осуществления, терапия представляет собой лечение состояния или нарушения, которое опосредовано Trk A, B и C. Продукты, предусмотренные в качестве комбинированного препарата, включают в себя композицию, содержащую средство согласно настоящему изобретению и другое(ие) терапевтическое(ие) средство(а) вместе в одной фармацевтической композиции, или средство согласно настоящему изобретению и другое(ие) терапевтическое(ие) средство(а) в отдельных формах, например, в форме набора.

Согласно одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей средство согласно настоящему изобретению и другое(ие) терапевтическое(ие) средство(а). Фармацевтическая композиция может необязательно содержать описанный выше фармацевтически приемлемый эксципиент.

Согласно одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к набору, содержащему две или более отдельных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит средство согласно настоящему изобретению. Согласно одному варианту осуществления, такой набор включает в себя средства для отдельного хранения указанных композиций, такие как контейнер, разделенный сосуд или разделенная фольгированная упаковка. Пример такого набора представляет собой блистерную упаковку, которая обычно используется для упаковки таблеток, капсул и т.п.

Набор согласно настоящему изобретению можно использовать для введения разных лекарственных форм, например, пероральных и местных, для введения отдельных композиций в разные интервалы дозирования или для подбора отдельных композиций в сравнении друг с другом. Для облегчения соблюдения режима терапии, набор согласно настоящему изобретению обычно содержит инструкции по введению.

При комбинированных видах терапии согласно настоящему изобретению, средство согласно настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть произведены и/или включены в состав одними и теми же или отличными производителями. Кроме того, средство согласно настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть объединены в комбинированную терапию: (i) до выпуска комбинированного продукта для лечащих врачей (например, в случае набора, содержащего средство согласно настоящему изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самими лечащи-

ми врачами (или под контролем лечащего врача) сразу перед введением; (iii) самими пациентами, например, в процессе последовательного введения средства согласно настоящему изобретению и другого терапевтического средства.

Соответственно, настоящее изобретение относится к применению средства согласно настоящему изобретению для лечения состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C, где лекарственное средство приготавливают для введения вместе с другим терапевтическим средством. Настоящее изобретение также относится к применению другого терапевтического средства для лечения состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C, где лекарственное вводят вместе со средством согласно настоящему изобретению.

Такое комбинирование может способствовать усилению эффективности (например, посредством включения в комбинацию соединения, усиливающего потенциал или эффективность активного средства в соответствии с настоящим изобретением), снижению одного или нескольких побочных эффектов или снижению необходимой дозы активного средства в соответствии с настоящим изобретением.

Настоящее изобретение также относится к средству согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C, где такое средство согласно настоящему изобретению приготавливают для введения вместе с другим терапевтическим средством. Настоящее изобретение также относится к другому терапевтическому средству для применения в способе лечения состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C, где другое терапевтическое средство приготавливают для введения вместе со средством согласно настоящему изобретению. Настоящее изобретение также относится к средству согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C, где такое средство согласно настоящему изобретению вводят вместе с другим терапевтическим средством. Настоящее изобретение также относится к другому терапевтическому средству для применения в способе лечения состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C, причем другое терапевтическое средство вводят вместе со средством согласно настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к применению средства согласно настоящему изобретению для лечения состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C, где субъект предварительно (например, в пределах 24 ч) подвергался лечению другим терапевтическим средством. Настоящее изобретение также относится к применению другого терапевтического средства для лечения состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C, где субъект предварительно (например, в пределах 24 ч) подвергался лечению средством согласно настоящему изобретению.

Согласно одному варианту осуществления, соединение согласно настоящему изобретению вводят вместе с одним или несколькими терапевтически активными средствами. Поэтому, соединения согласно настоящему изобретению могут быть применены, например, в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами для лечения atopического дерматита, такими как: одно или несколько местных и/или пероральных кортикостероидных средств; одно или несколько антигистаминных средств; один или несколько антибиотиков; один или несколько местных ингибиторов кальцинейрина, таких как такролимус и/или пимекролимус; один или несколько системных иммуносупрессантов, таких как циклоспорин, метотрексат, интерферон гамма-1b, микофенолята мофетил и/или азатиоприн; один или несколько ингибиторов PDE4, таких как кризаборол; одно или несколько моноклональных антител, таких как дупилумаб.

Специалисту следует понимать, что средство согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту, в частности субъекту-человеку, причем субъект подвергался фототерапии в связи с состоянием или нарушением, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C, таким как atopический дерматит. Соединение согласно настоящему изобретению также можно вводить субъекту, в частности субъекту-человеку, причем субъект ранее (например, в пределах 24 ч) подвергался фототерапии в связи с состоянием или нарушением, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C, таким как atopический дерматит. Субъект, в частности субъект-человек, также может подвергаться фототерапии в связи с состоянием или нарушением, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C, таким как atopический дерматит, если предварительно (например, в пределах 24 ч) субъекту вводили соединение согласно настоящему изобретению.

Соответственно, в качестве дополнительного аспекта, настоящее изобретение относится к комбинации средства согласно настоящему изобретению с одним или несколькими дополнительными средствами для лечения atopического дерматита, такими как: одно или несколько местных и/или пероральных кортикостероидных средств; одно или несколько антигистаминных средств; один или несколько антибиотиков; один или несколько местных ингибиторов кальцинейрина, таких как такролимус и/или пимекролимус; один или несколько системных иммуносупрессантов, таких как циклоспорин, метотрексат, интерферон гамма-1b, микофенолята мофетил и/или азатиоприн; один или несколько ингибиторов PDE4, таких как кризаборол; одно или несколько моноклональных антител, таких как дупилумаб; и фототерапия.

Методы анализа *in vitro*.

Ниже подробно изложен подходящий метод анализа для определения ингибирующей активности соединения в отношении Trk.

Для определения IC₅₀ низкомолекулярных соединений в отношении TRK рецепторов человека использовали наборы для исследования HTRF® KinEASE™ производства Cisbio. Анализ проводили в черных 384-луночных планшетах малого объема.

Рекомбинантные TRK человека (Invitrogen) инкубировали в присутствии или в отсутствие соединения (дозозависимый ответ по 11 точкам с FAC 10 мкМ) в течение 30 мин при 23°C. Киназную реакцию инициировали путем добавления АТФ к смеси, содержащей фермент (NTRK1-4 нМ, NTRK2-1 нМ, NTRK3-10 нМ) и субстрат (1 мкМ). Киназную реакцию оставляли развиваться в течение 10-45 мин при 23°C, после чего ее останавливали путем добавления детекционной смеси (поставляется поставщиком), содержащей EDTA, меченые криптатом Eu³⁺ ТК-Ab- (разбавления 1:200) и стрептавидин-XL665 (250 нМ). Аналитические планшеты инкубировали в этой детекционной смеси в течение 60 мин при 23°C. Считанный на Envision результирующий сигнал TR-FRET, рассчитанный как соотношение флуоресценции при 665/620 нм, был пропорционален уровню фосфорилирования пептида в присутствии или в отсутствие соединения.

Однородность планшетов обеспечивалась значением Z' [$1 - (3 * (SD_{HPE} + SD_{ZPE}) / (ZPE - HPE))$]. Выраженный в процентах эффект соединения, т.е. ингибирование (%), рассчитывали из сравнения сигнала в лунках положительного (HPE) и отрицательного (ZPE) контролей в каждом аналитическом планшете. Конечный показатель ингибирования (%) для соединения-стандарта рассчитывали в каждом эксперименте в качестве меры контроля качества. Значение IC₅₀ определяли путем построения графика ингибирования для соединения в соответствующей дозе с использованием GraphPad Prism 5 и четырехпараметрической логистической кривой.

Согласно описанному выше методу анализа, все соединения согласно настоящему изобретению обладали ингибирующей активностью в отношении Trk, выраженной в виде значения IC₅₀, не превышающего 1 мкМ. Предпочтительные примеры характеризовались значениями IC₅₀ менее 200 нМ, а особенно предпочтительные примеры характеризовались значениями IC₅₀ менее 50 нМ. Значения IC₅₀ для соединений примеров 1-31 представлены ниже в табл. 1.

Таблица 1

Пример №	TrkA Enz (нМ)	TrkB Enz (нМ)	TrkC Enz (нМ)
1	1,77	2,06	2,81
2	1,78	3,33	3,36
3	0,92	0,79	1,19
4	1,75	1,05	1,93
5	1,90	1,19	2,11
6	1,47	0,81	1,56
7	0,90	0,49	1,25
8	0,79	1,51	1,64
9	3,81	8,76	8,43
10	1,18	2,15	2,12
11	1,57	2,27	2,46

12	3,82	10,3	10,9
13	1,70	2,53	2,01
14	0,95	0,57	1,47
15	4,86	9,15	8,30
16	1,73	4,54	3,28
17	2,41	5,04	4,62
18	2,87	7,82	5,19
19	2,46	3,04	2,99
20	2,69	3,76	3,72
21	1,48	1,50	1,97
22	1,40	2,01	2,13
23	2,37	10,3	6,85
24	6,90	23,6	17,3
25	6,10	11,4	8,72
26	1,87	1,85	2,97
27	1,34	1,01	1,87
28	4,63	5,67	4,88
29	5,84	5,34	3,98
30	22,4	14,9	22,4
31	1,38	0,86	1,38

Примеры

Применительно к последующим примерам, соединения предпочтительных вариантов осуществления синтезировали с использованием способов, описанных в настоящем документе, или других способов, известных из уровня техники.

Следует понимать, что для органических соединений согласно предпочтительным вариантам осуществления может наблюдаться явление таутомерии. Поскольку химические структуры в данном описании могут представлять собой лишь одну из возможных таутомерных форм, следует понимать, что предпочтительные варианты осуществления охватывают любую таутомерную форму изображенной структуры.

Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается вариантами осуществления, изложенными в настоящем документе с целью иллюстрации, а охватывает все такие формы, подпадающие по объему представленного выше раскрытия.

Общие положения:

Последующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и не должны истолковываться как его ограничения. Значения температуры представлены в градусах Цельсия. Если не указано иное, то все процедуры упаривания проводят в условиях пониженного давления. Структуру конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных веществ подтверждают стандартными аналитическими методами, например данными микрохимического анализа и спектроскопическими характеристиками, например данными МС, ИК, ЯМР. Используемые сокращения являются сокращениями, общепринятыми в данной области. Если не указано, то термины характеризуются своими общепринятыми значениями.

Сокращения и акронимы, использованные в настоящем документе, включают в себя следующее:

Сокращение/акроним	Термин
AcOH	уксусная кислота
AgOAc	ацетат серебра
водн.	водный
Bn	бензил
ушир.	уширенный
°C	градусы Цельсия
CDCl ₃	дейтерохлороформ
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезия
Cy	циклогексан
δ□	химический сдвиг
д	дублет
дд	дублет дублетов
ддд	дублет дублетов
DCM	дихлорметан
DIPEA	N-этилдиизопропиламин или N, N-диизопропилэтиламин
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
DMF	N, N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DMSO-d ₆	гексадейтерометилсульфоксид
Et	этил
Et ₃ N	триэтиламин
EtOH	этанол
EtOAc	этилацетат
г	грамм
HCl	соляная кислота

HATU	(1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат)
H ₂ O	вода
HPLC	жидкостная хроматография высокого давления
ч	час
IPA	изопропиловый спирт
KF	фторид калия
KOH	гидроксид калия
л	литр
реагент Лавессона	2,4-бис(4-метоксифенил)-2,4-дитиоксо-1,3,2,4-дитиадифосфетан
ЖХ/МС	жидкостная хроматография/масс-спектрометрия
м	мультиплет
М	молярный
мБар	миллибар
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
MeOD-d ₄	дейтерометанол
2-MeTHF	2-метилтетрагидрофуран
мг	миллиграмм
МГц	мегагерц
мин	минуты
мл	миллилитры
ммоль	миллимоль
МС(m/z)	пик масс-спектра
MsCl	метансульфонилхлорид
MTBE	метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
масс./об.	массо-объемное соотношение
N ₂	азот
NaBH ₄	боргидрид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
NH ₃	аммиак

NH ₄ Cl	хлорид аммония
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
PtO ₂	оксид платины (IV)
кв	квартет
к.т.	комнатная температура
RT	время удерживания
с	синглет
нас.	насыщенный
р-р	раствор
т	триплет
TBDMS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
TBDMSCl	<i>трет</i> -бутилдиметилсилилхлорид
TEAF	фторид тетраэтиламмония
THF	тетрагидрофуран
TMS	триметилсилил
мкл	микролитры
об./об.	объемное соотношение
масс./масс.	массовое соотношение

Применительно к последующим примерам, соединения предпочтительных вариантов осуществления синтезировали с использованием способов, описанных в настоящем документе, или других способов, известных из уровня техники.

Различные исходные вещества, промежуточные соединения и соединения согласно предпочтительным вариантам осуществления могут быть выделены и очищены, в случае необходимости, с использованием общепринятых методик, таких как осаждение, фильтрование, кристаллизация, упаривание, дистилляция и хроматография. Если не указано иное, то все исходные вещества получали от коммерческих поставщиков и использовали без дополнительной очистки. Соли могут быть получены из соединений известными методиками солеобразования.

Следует понимать, что для органических соединений согласно предпочтительным вариантам осуществления может наблюдаться явление таутомерии. Поскольку химические структуры в данном описании могут представлять собой лишь одну из возможных таутомерных форм, следует понимать, что предпочтительные варианты осуществления охватывают любую таутомерную форму изображенной структуры.

Спектры ядерного магнитного резонанса ¹H (¹H-ЯМР) во всех случаях соответствовали предполагаемым структурам. Характеристические химические сдвиги (δ) представлены в миллионных долях в сторону слабого поля относительно тетраметилсилана (для ¹H-ЯМР) с использованием сокращений, общепринятых для обозначения основных пиков: например, с - синглет; д - дублет; т - триплет; кв - квартет;

м - мультиплет; ушир. - уширенный. Следующие сокращения использовали для широко известных растворителей: CDCl₃ - дейтерохлороформ; DMSO-d₆ - гексадеутерометилсульфоксид; и MeOD-d₄ - дейтерометанол. При необходимости, таутомеры могут регистрироваться при получении данных ЯМР; и могут наблюдаться несколько способных к обмену протонов.

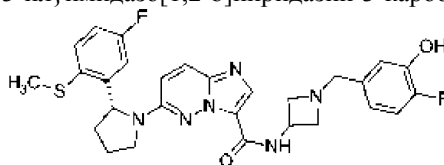
Масс-спектры, МС (m/z), регистрировали либо методом ионизации электрораспылением (ESI), либо методом химической ионизации при атмосферном давлении (APCI). В соответствующих случаях и если не указано иное, то представленные данные m/z приведены для изотопов ¹⁹F, ³⁵Cl, ⁷⁹Br и ¹²⁷I.

В случае использования препаративной ТСХ или хроматографии на силикагеле, специалист в данной области техники может выбрать любую комбинацию растворителей для очистки целевого соединения.

Примеры соединений согласно настоящему изобретению включают в себя следующее.

Пример 1.

6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-{1-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]азетидин-3-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид



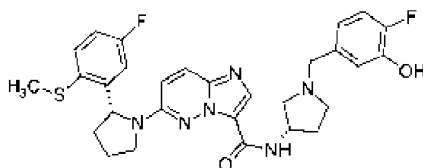
Суспензию N-(азетидин-3-ил)-6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид (Подготовительный пример 17, 100 мг, 0,23 ммоль), 4-фтор-3-гидроксibenзальдегида (36 мг, 0,26 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (36 мг, 0,32 ммоль) в DCM (4 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением нас. NaHCO₃ и экстрагировали DCM, объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом обращенно-фазовой хроматографии, элюируя 5-50% MeCN в H₂O (модификатор 0,1% NH₃), а затем методом прямофазной хроматографии, элюируя 0-10% DCM в MeOH. Твердое вещество растирали со смесью Et₂O/EtOAc (9:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (22 мг, 17%).

ЖХ/МС m/z=551,2 [M+H]⁺; 549,2 [M-H]⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 9,10 (ушир. с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,0 (м, 3H), 6,76 (м, 2H), 6,42 (ушир. с, 1H), 5,24 (д, 1H), 4,57 (ушир. м, 2H), 3,84 (м, 8H), 2,62 (с, 3H), 2,53 (м, 1H), 2,06 ppm (м, 3H).

Пример 2.

6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3S)-1-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид



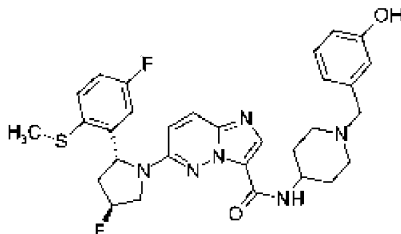
Следующее соединение (30 мг, 23%) получали из 6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид (подготовительный пример 18) и 4-фтор-3-гидроксibenзальдегида в соответствии с методикой, описанной в примере 1.

ЖХ/МС m/z=565,4 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ: 9,70 (с, 1H), 9,14 (ушир. с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,39-7,38 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 6,95-6,84 (м, 1H), 6,73-6,65 (м, 1H), 6,35-6,08 (м, 1H), 5,20 (м, 1H), 4,54-4,33 (м, 1H), 4,02-3,86 (м, 1H), 3,66-3,50 (м, 1H), 3,47-3,34 (м, 2H), 2,84-2,43 (м, 7H), 2,36-2,14 (м, 2H), 1,94-1,74 (м, 3H), 1,72-1,52 (м, 1H).

Пример 3.

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-{1-[(3-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид



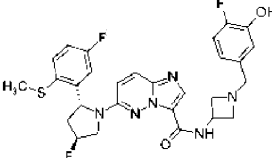
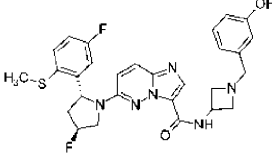
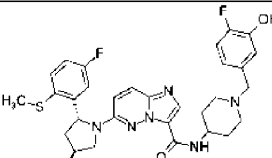
К перемешанному раствору 6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоновой кислоты (подготовительный пример 28, 2,00 г, 5,12 ммоль), TPTU (1,83 г, 6,15 ммоль) и DIPEA (4,46 мл, 25,61 ммоль) в безводном DCM (36 мл) при к.т. в атмосфере N₂ добавляли 3-((4-аминопиперидин-1-ил)метил)фенола гидрохлорид (подготовительный пример 50, 2,86 г, 10,25 ммоль). Раствор оставляли перемешиваться в течение 5 ч, затем разбавляли DCM (50 мл), полученный раствор промывали дистиллированной водой (40 мл), насыщенным водным NaHCO₃ (3×40 мл), насыщенным водным NH₄Cl (3×40 мл) и дистиллированной водой (40 мл). Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением оранжевого масла (3,5 г), которое наносили на колонку с 120 г KP-Sil и очищали методом Biotage® 1 объемом колонки EtOAc, а затем 12 объемами колонки 0-15% MeOH в EtOAc. Значимые фракции объединяли, а затем концентриро-

вали в условиях вакуума с получением 1,95 белого твердого вещества (1,95 г). Твердое вещество выдерживали в условиях вакуума при 35°C в течение 65 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,70 г, 57%).

ЖХ/МС $m/z=579$ $[M+H]^+$.

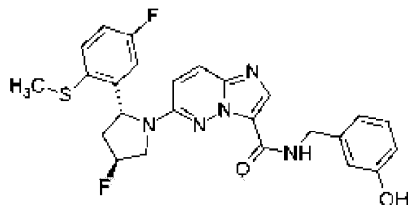
1H -ЯМР (MeOD- d_4 ; 396 МГц) δ : 8,05 (с, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,14-7,18 (м, 1H), 7,00-7,09 (м, 2H), 6,81-6,83 (м, 2H), 6,70-6,73 (м, 1H), 6,56 (м, 1H), 5,43-5,60 (м, 2H), 4,16-4,28 (м, 2H), 3,94-4,00 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 2,97-3,06 (м, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,19-2,31 (м, 3H), 2,07 (с, 2H), 1,67-1,80 (м, 2H).

Следующие соединения получали из 6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-карбоновой кислоты (подготовительный пример 28) и соответствующего амина в соответствии с методикой, описанной в примере 3.

Пример №	Структура и название	Исходное вещество, выход и данные
4	 <p>6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-{1-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]-азетидин-3-ил}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-карбоксамид</p>	<p>амин: подготовительный пример 51 15 мг, 26%, бесцветное твердое вещество. ЖХ/МС $m/z=569,1$ $[M+H]^+$ 1H-ЯМР (MeOD-d_4, 396 МГц): δ: 8,06 (ушир. с, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,10-7,00 (м, 3H), 6,96-6,92 (м, 1H), 6,79-6,76 (м, 1H), 6,61 (д, 1H), 5,62-5,44 (м, 2H), 4,64-4,58 (м, 1H), 4,30-4,19 (м, 2H), 3,78-3,63 (м, 4H), 3,41-3,34 (м, 2H), 3,07-2,97 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,32-2,16 (м, 1H).</p>
5	 <p>6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-{1-[(3-гидроксифенил)метил]азетидин-3-ил}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-карбоксамид</p>	<p>амин: подготовительный пример 52 21,5 мг, 30%, бесцветное масло. ЖХ/МС $m/z=551,1$ $[M+H]^+$ 1H-ЯМР (MeOD-d_4, 396 МГц): δ: 8,03 (с, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 7,03 (м, 2H), 6,79-6,76 (м, 2H), 6,71-6,68 (м, 1H), 6,59 (м, 1H), 5,59-5,41 (м, 2H), 4,62-4,56 (м, 1H), 4,27-4,16 (м, 2H), 3,77-3,65 (м, 4H), 3,40-3,34 (м, 2H), 3,04-2,94 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,29-2,12 (м, 1H).</p>
6	 <p>6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-{1-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]-пиперидин-4-ил}имидазо[1,2-б]пиридазин-3-карбоксамид</p>	<p>амин: подготовительный пример 53 20 мг, 26%, бесцветное твердое вещество. ЖХ/МС $m/z=597,2$ $[M+H]^+$ 1H-ЯМР (MeOD-d_4, 396 МГц): δ: 8,03 (с, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,07-6,96 (м, 4H), 6,81 (м, 1H), 6,54 (м, 1H), 5,58-5,40 (м, 2H), 4,27-4,10 (м, 2H), 4,02-3,95 (м, 1H), 3,64 (с, 2H), 3,10-2,93 (м, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,43-2,37 (м, 2H), 2,30-2,11 (м, 3H), 1,84-1,75 (м, 2H).</p>

Пример 7.

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3-гидроксифенил)метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид



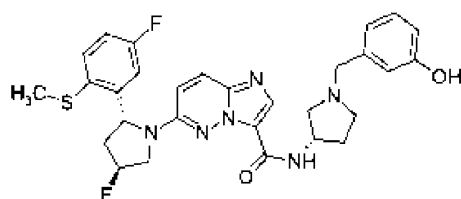
К раствору 6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоновой кислоты (подготовительный пример 28, 40 мг, 0,102 ммоль) в безводном DCM (0,73 мл) при к.т. добавляли TPTU (365 мг, 0,122 ммоль), 3-гидроксипиперидин (138 мг, 0,122 ммоль) и DIPEA (0,035 мл, 0,204 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (15 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (10 мл), насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл). Органическую фазу сушили над MgSO_4 , концентрировали в условиях вакуума и очищали методом колоночной хроматографии (1-6% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (281 мг, 55%).

ЖХ/МС $m/z=496$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (MeOD- d_4 , 396 МГц) δ : 8,95 (с, 1H), 8,73 (д, 1H), 8,06 (м, 2H), 7,82-7,77 (м, 3H), 7,63-7,56 (м, 3H), 6,38-6,17 (м, 2H), 5,47-5,37 (м, 2H), 4,95-4,82 (м, 2H), 3,94-3,85 (м, 1H), 3,31 (с, 3H), 3,09-2,89 (м, 1H).

Пример 8.

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3S)-1-[(3-гидроксифенил)метил]пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид



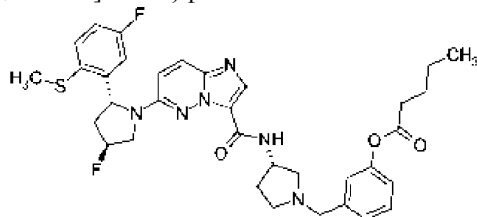
К суспензии 3-{[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]метил}фенола гидрохлорида (подготовительный пример 54, 1,02 г, 3,86 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли триэтиламин (1,79 мл, 12,87 ммоль), и охлаждали смесь до 3°C на бане со льдом в воде. В течение 10 мин по каплям добавляли 6-[(2S,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]циклопентил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбонилхлорид (подготовительный пример 43, 1,05 г, 2,57 ммоль) в DCM (40 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться на бане со льдом в воде в течение 30 мин, а затем оставляли перемешиваться в течение 3 ч при к.т. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 (50 мл). Водный слой разделяли, и промывали органический слой NH_4Cl (50 мл) и солевым раствором (2x50 мл). Органический слой фильтровали на фазовом сепараторе и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой пены (1,37 г, 95%).

ЖХ/МС $m/z=565,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ и $563,2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

^1H -ЯМР (MeOD- d_4 , 396 МГц) δ : 8,05 (м, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 6,98-7,15 (м, 3H), 6,82-6,85 (м, 2H), 6,67-6,69 (м, 1H), 6,51 (м, 1H), 5,57 (м, 1H), 5,29-5,42 (м, 1H), 4,63 (с, 1H), 4,07-4,19 (м, 2H), 3,52-3,71 (м, 2H), 2,75-3,03 (м, 4H), 2,58 (м, 3H), 2,42-2,51 (м, 2H), 2,12-2,29 (м, 1H), 1,84-1,90 (м, 1H).

Пример 9.

3-{[(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо} пирролидин-1-ил]метил}фенилпентаноат



К раствору 6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3S)-1-[(3-гидроксифенил)метил]пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид (пример 8, 65 мг, 0,117 ммоль) в пиридине (3,0 мл) при 0°C добавляли валероилхлорид (30 мг, 0,246 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли дополнительную порцию

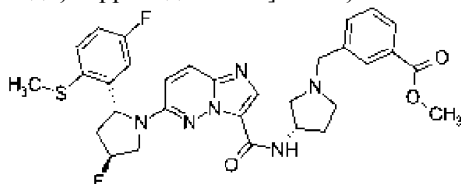
валероилхлорида (21 мг, 0,175 ммоль), и перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (3×50 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили (Mg₂SO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом прямофазной хроматографии, элюируя 1-3% DCM в MeOH, а затем методом очистки на обращенной фазе, элюируя 40-100% ацетонитрилом в воде. Вещество снова очищали методом обращенно-фазовой хроматографии (5-60%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (5,0 мг, 6,6%).

ЖХ/МС m/z=649 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (MeOD-d₄, 396 МГц) δ: 8,05 (с, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,19-7,16 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 7,02-6,95 (м, 2H), 6,51 (м, 1H), 5,56 (м, 1H), 5,33 (м, 1H), 4,69-4,57 (м, 1H), 4,25-4,05 (м, 2H), 3,78 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,10-2,86 (м, 3H), 2,72 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,53-2,40 (м, 4H), 2,28-2,09 (м, 1H), 1,94-1,83 (м, 1H), 1,61-1,52 (м, 2H), 1,41-1,27 (м, 2H), 0,89 (м, 3H).

Пример 10.

Метил-3-[[[(3R)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо}пирролидин-1-ил]метил}бензоат



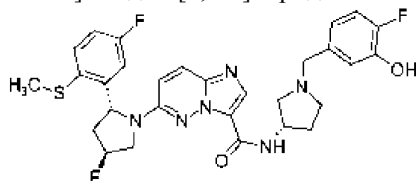
6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид (подготовительный пример 36, 0,20 г, 0,436 ммоль) и метил-3-формилбензоат (0,0787 г, 0,479 ммоль) в безводном DCM (2,73 мл) перемешивали в течение 30 мин при к.т. в атмосфере N₂. Одной порцией добавляли триацетоксидборгидрид натрия (0,277 г, 1,31 ммоль), а затем уксусную кислоту (0,0249 мл, 0,436 ммоль), и оставляли смесь перемешиваться в течение 3 ч при к.т. Реакционную смесь гасили добавлением по каплям насыщенного водного NaHCO₃ (5 мл). Дополнительно добавляли 15 мл DCM. Слои разделяли, водный слой экстрагировали DCM (2×15 мл). Объединенные органические слои сушили и концентрировали в условиях вакуума с получением бесцветного масла. Неочищенный остаток очищали методом колоночной хроматографии (120 г картридж Biotage® Zip KP Sil, 10 объемов колонки 1-10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,219 г, 83%).

ЖХ/МС m/z=607,1 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (MeOD-d₄, 396 МГц) δ: 8,07 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,73-7,70 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,04 (м, 1H), 6,96 (м, 1H), 6,50 (м, 1H), 5,58-5,29 (м, 2H), 4,62-4,61 (м, 1H), 4,27-4,17 (м, 2H), 3,78-3,76 (м, 5H), 3,06-2,83 (м, 3H), 2,72 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,51-2,44 (м, 2H), 2,27-2,11 (м, 1H), 1,91-1,87 (м, 1H).

Пример 11.

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3S)-1-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид



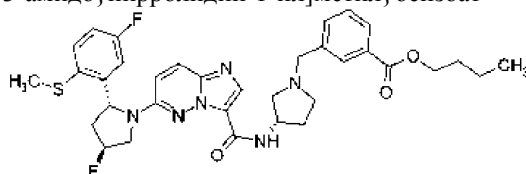
Следующее соединение получали с выходом 57% из 6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид (подготовительный пример 36) и 4-фтор-3-гидроксибензальдегида в соответствии с методикой, описанной в примере 10.

ЖХ/МС m/z=583,2 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (MeOD-d₄, 396 МГц) δ: 8,05 (с, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,08-6,97 (м, 4H), 6,82 (м, 1H), 6,56 (м, 1H), 5,57 (м, 1H), 5,40 (д, 1H), 4,60 (м, 1H), 4,22 (с, 1H), 4,14 (с, 1H), 3,77-3,66 (м, 2H), 3,10-2,89 (м, 4H), 2,57 (с, 3H), 2,50 (м, 2H), 2,29-2,13 (м, 1H), 1,95 (м, 1H).

Пример 12.

Бутил-3-{[(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо} пирролидин-1-ил]метил} бензоат



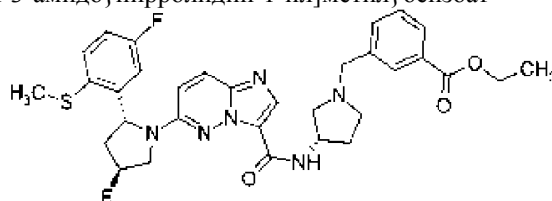
Раствор 3-{[(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо} пирролидин-1-ил]метил} бензойной кислоты (подготовительный пример 44, 78 мг, 0,132 ммоль), DMAP (4,8 мг, 0,039 ммоль) и EDC·HCl (50 мг, 0,264 ммоль) в н-бутаноле (0,66 мл) перемешивали в течение 16 ч при к.т. Реакционную смесь распределяли между водой (5 мл) и EtOAc (15 мл), органический слой промывали солевым раствором (3×10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и удаляли растворитель в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом прямофазной хроматографии (1-5% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (404 мг, 47%).

ЖХ/МС $m/z=649$ [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (MeOD-d₄, 396 МГц) δ: 8,08 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,06-6,94 (м, 2H), 6,50 (м, 1H), 5,57-5,27 (м, 2H), 4,62 (с, 1H), 4,24-4,13 (м, 4H), 3,80 (с, 2H), 3,09-3,06 (м, 1H), 2,99-2,86 (м, 2H), 2,72 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,51-2,44 (м, 2H), 2,26-2,11 (м, 1H), 1,92-1,90 (м, 1H), 1,66-1,58 (м, 2H), 1,42-1,33 (м, 2H), 0,94-0,86 (м, 3H).

Пример 13.

Этил-3-{[(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо} пирролидин-1-ил]метил} бензоат



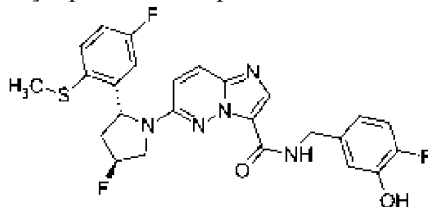
Следующее соединение получали с выходом 61% из 3-{[(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо} пирролидин-1-ил]метил} бензойной кислоты (подготовительный пример 44) и EtOH в соответствии с методикой, описанной в примере 12.

ЖХ/МС $m/z=621,1$ [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (MeOD-d₄, 396 МГц) δ: 8,07 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,38-7,44 (м, 2H), 6,94-7,06 (м, 2H), 6,50 (м, 1H), 5,29-5,57 (м, 2H), 4,62 (с, 1H), 4,17-4,28 (м, 4H), 3,75-3,82 (м, 2H), 2,69-3,10 (м, 4H), 2,55 (с, 3H), 2,42-2,50 (м, 2H), 2,12-2,27 (м, 1H), 1,87-1,91 (м, 1H), 1,24-1,28 (м, 3H).

Пример 14.

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид



К перемешанной суспензии 6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоновой кислоты (подготовительный пример 28, 20 г, 51,2 ммоль), 5-(аминометил)-2-фторфенола (14,46 г, 102,5 ммоль) и DIEA (33,1 г, 256 ммоль) в DMSO (200 мл) добавляли TPTU (18,26 г, 61,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь вливали в EtOAc (600 мл) и воду (600 мл), и разделяли слои. Органический слой промывали дистиллированной водой (4×400 мл) и солевым раствором (400 мл). Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением масла. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии (20% MeOH в DCM) с получением масла. Это масло дополнительно очищали на Biotage® методом обращенно-фазовой хроматографии (0,1% NH₃ в H₂O/0,1% NH₃ в MeCN, 5-95) с получением продукта бис-сочетания (7 г) и указанного в заголовке соединения в виде не

совсем белого твердого вещества (5,60 г, 21%).

ЖХ/МС $m/z=514$ $[M+H]^+$ и 512 $[M-H]^-$.

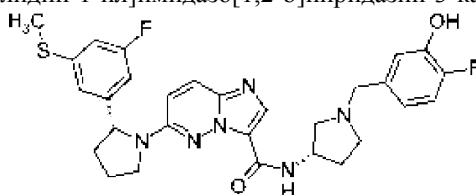
Продукт бис-сочетания (7 г) растворяли в EtOH (15 мл) при к.т., и добавляли гидроксид натрия (1,58 г, 7,9 ммоль), который предварительно растворяли в воде (10 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. EtOH удаляли в условиях вакуума, разбавляли водой (50 мл), а затем корректировали до pH~4-5 добавлением 2M HCl. Затем, смесь экстрагировали DCM (2×15 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением не совсем белого твердого вещества (3,99 г). Это вещество дополнительно очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (5% MeOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (1,84 г, 3,58 ммоль, 45%).

ЖХ/МС $m/z=514$ $[M+H]^+$ и 512 $[M-H]^-$.

¹H-ЯМР (MeOD-d₄, 396 МГц) δ: 8,03 (с, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 6,99 (м, 1H), 6,92 (м, 3H), 6,89 (м, 1H), 6,79 (м, 1H), 5,51-5,25 (м, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,01-3,87 (м, 2H), 3,12-2,94 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,07 (м, 1H).

Пример 15.

N-[(3S)-1-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]пирролидин-3-ил]-6-[(2R)-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид



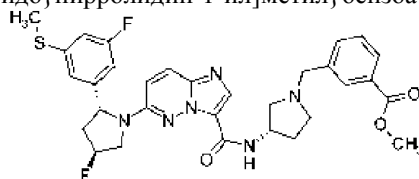
К раствору 6-[(2R)-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид (подготовительный пример 19, 70 мг, 0,16 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли 4-фтор-3-гидроксибензальдегид (25 мг, 0,18 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (144 мг, 0,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, гасили добавлением воды и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали методом прямофазной хроматографии (элюируя 2-10% MeOH в DCM) и обращенно-фазовой хроматографии (элюируя 0,1 NH₃ в H₂O/0,1 NH₃ в MeCN 2-80%, 10 объемов колонки) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (20 мг, 22%).

ЖХ/МС $m/z=565,1$ $[M+H]^+$.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 396 МГц) δ: 9,74 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 7,93 (м, 2H), 7,06-6,92 (м, 4H), 6,81-6,54 (м, 2H), 5,16 (м, 1H), 4,45 (м, 1H), 3,95-3,90 (м, 1H), 3,75-3,43 (м, 4H), 2,73-2,40 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,32-2,19 (м, 2H), 1,91 (м, 4H).

Пример 16.

Метил-3-[[[(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо} пирролидин-1-ил]метил]бензоат

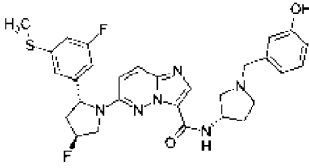
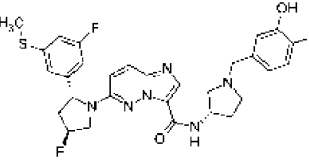
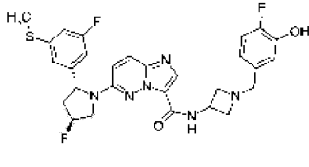


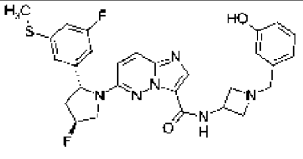
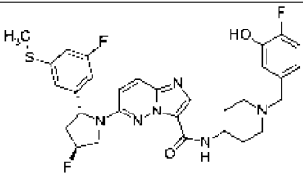
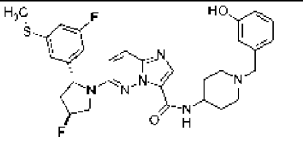
К раствору 6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид (подготовительный пример 37, 386 мг, 0,842 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли метил-3-формилбензоат (276 мг, 1,68 ммоль), а затем уксусную кислоту (0,096 мл, 1,68 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в атмосфере N₂ в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (357 мг, 1,68 ммоль), и оставляли смесь перемешиваться при к.т. в течение 18 ч. После этого, реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали досуха с получением светло-коричневого остатка. Остаток наносили на 100 г картридж Biotage® SNAP KP-Sil, элюируя градиентом MeOH в EtOAc (1-4%, 3 объема колонки; 4-6%, 1 объем колонки; 20%, 1 объем колонки), а затем 5% MeOH в DCM. Надлежащие фракции объединяли с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (304 мг, 66%).

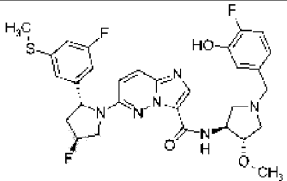
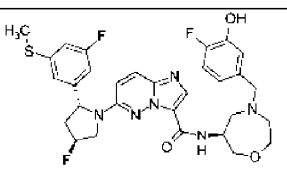
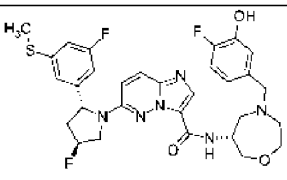
ЖХ/МС $m/z=607,1$ $[M+H]^+$.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 396 МГц) δ: 8,90 (с, 1H), 7,98-7,93 (м, 3H), 7,86 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,96 (м, 2H), 6,74 (д, 1H), 5,44 (д, 1H), 5,27 (м, 1H), 4,49 (с, 1H), 4,27-4,06 (м, 2H), 3,85-3,65 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,4-3,3 (м, 2H), 2,93-2,63 (м, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,33-2,09 (м, 2H), 1,66 (м, 1H).

Следующие соединения получали из соответствующего амина и альдегидов в соответствии с методикой, описанной в примере 16.

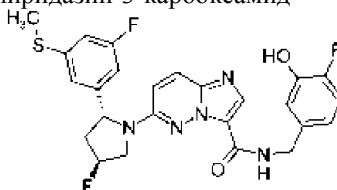
Пример №	Структура и название	Исходные вещества, выход и данные
17	 <p>6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-[(3S)-1-[(3-гидроксифенил)метил]пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид</p>	<p>амин: подготовительный пример 37, 62%.</p> <p>ЖХ/МС $m/z=565$ $[M+H]^+$</p> <p>1H-ЯМР (MeOD-d_4, 396 МГц): δ: 8,04 (с, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,15 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,88-6,76 (м, 4H), 6,70 (м, 1H), 5,45-5,21 (м, 2H), 4,67-4,54 (м, 1H), 4,26-4,00 (м, 2H), 3,73 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,15-3,01 (м, 1H), 3,00-2,77 (м, 3H), 2,59-2,37 (м, 5H), 2,20 (м, 1H), 1,88-1,69 (м, 1H).</p>
18	 <p>6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-[(3S)-1-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]-пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид</p>	<p>амин: подготовительный пример 37, 33%.</p> <p>ЖХ/МС $m/z=583,2$ $[M+H]^+$</p> <p>1H-ЯМР (MeOD-d_4, 396 МГц): δ: 8,03 (с, 1H) 7,75 (д, 1H) 7,00 (с, 1H) 7,01-6,95 (м, 2H) 6,91-6,88 (м, 1H) 6,82-6,80 (м, 3H) 5,43-5,23 (м, 2H) 4,64-4,56 (м, 1H) 4,18-4,11 (м, 2H) 3,67 (д, 1H) 3,58 (д, 1H) 3,00-2,91 (м, 2H) 2,81-2,79 (м, 2H) 2,45-2,41 (м, 5H) 2,26-2,16 (м, 1H) 1,83-1,71 (м, 1H).</p>
19	 <p>6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-{1-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]азетидин-3-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид</p>	<p>амин: подготовительный пример 38, 33,1 мг, 31%.</p> <p>ЖХ/МС $m/z=569,1$ $[M+H]^+$</p> <p>1H-ЯМР (MeOD-d_4, 396 МГц): δ: 8,04 (с, 1H) 7,79 (д, 1H) 7,06 (с, 1H) 7,05-7,00 (м, 1H) 6,95-6,79 (м, 5H) 5,53-5,27 (м, 2H) 4,58-4,56 (м, 1H) 4,26-4,19 (м, 2H) 3,81-3,74 (м, 4H) 3,51-3,39 (м, 2H) 3,01-2,91 (м, 1H) 2,45 (с, 3H) 2,30-2,15 (м, 1H).</p>

20	 <p>6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-{1-[(3-гидроксифенил)метил]азетидин-3-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид</p>	<p>амин: подготовительный пример 38,13%.</p> <p>ЖХ/МС $m/z=551,1$ $[M+H]^+$</p> <p>1H-ЯМР (MeOD-d_4, 396 МГц): δ: 8,04 (с, 1H) 7,77 (д, 1H) 7,16 (м, 1H) 7,06 (с, 1H) 6,91-6,79 (м, 5H) 6,72-6,70 (м, 1H) 5,53-5,26 (м, 2H) 4,60-4,57 (м, 1H) 4,26-4,29 (м, 2H) 3,76-3,69 (м, 4H) 3,36-3,31 (м, 2H) 3,01-2,91 (м, 1H) 2,45 (с, 3H) 2,31-2,14 (м, 1H).</p>
21	 <p>6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-{1-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]-пиперидин-4-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид</p>	<p>амин: подготовительный пример 39, 19 мг, 38%.</p> <p>ЖХ/МС $m/z=597,2$ $[M+H]^+$</p> <p>1H-ЯМР (MeOD-d_4, 396 МГц): δ: 8,10-7,91 (м, 1H), 7,79-7,58 (м, 1H), 7,11-6,61 (м, 7H), 5,58-5,14 (м, 2H), 4,28-4,00 (м, 2H), 4,00-3,83 (м, 1H), 3,69-3,47 (м, 2H), 3,11-2,80 (м, 3H), 2,50-1,85 (м, 8H), 1,78-1,57 (м, 2H).</p>
22	 <p>6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]-N-{1-[(3-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид</p>	<p>амин: подготовительный пример 39, 70%.</p> <p>ЖХ/МС $m/z=579,2$ $[M+H]^+$</p> <p>1H-ЯМР (MeOD-d_4, 396 МГц): δ: 8,05 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,16 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,91 (м, 1H), 6,84-6,81 (м, 4H), 6,72 (д, 1H), 5,46 (д, 1H), 5,27 (м, 1H), 4,21-4,20-4,14 (м, 2H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,52 (м, 2H), 3,01-2,91 (м, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,32-2,15 (м, 3H), 2,15-2,00 (м, 2H) 1,76-1,64 (м, 2H).</p>

23	 <p>6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3S,4S)-1-[(4-фтор-3-гидроксифенил)-метил]-4-метоксипирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид</p>	<p>амин: подготовительный пример 40, 42,5 мг, 48%.</p> <p>ЖХ/МС $m/z=613,3$ $[M+H]^+$</p> <p>1H-ЯМР (DMSO-d_6, 396 МГц): δ: 8,05 (с, 1H) 7,79-7,37 (м, 1H) 7,05-6,93 (м, 4H) 6,85-6,76 (м, 3H) 5,41-5,27 (м, 2H) 4,49-4,42 (м, 1H) 4,25-3,99 (м, 2H) 3,91-3,55 (м, 3H) 3,44-3,38 (с, 3H) 3,27-3,21 (м, 1H) 2,92-2,86 (м, 2H) 2,80-2,72 (м, 1H) 2,46-2,37 (м, 4H), 2,28-2,10 (м, 1H).</p>
24	 <p>6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(6S)-4-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]-1,4-оксазепан-6-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид*</p>	<p>амин: подготовительный пример 41, 26 мг, 46%.</p> <p>ЖХ/МС $m/z=613,2$ $[M+H]^+$</p> <p>1H-ЯМР (DMSO-d_6, 396 МГц): δ: 9,57 (д, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,08-7,93 (м, 2H), 7,16-7,11 (м, 1H), 7,03-6,83 (м, 2H), 6,78-6,64 (м, 3H), 5,53 (м, 1H), 5,30 (м, 1H), 4,44-4,12 (м, 3H), 3,96 (м, 1H), 3,84-3,63 (м, 4H), 3,55-3,47 (м, 1H), 2,94-2,67 (м, 5H), 2,49 (м, 4H), 2,34-2,14 (м, 1H). *Стереохимия задана произвольно.</p>
25	 <p>6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(6R)-4-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]-1,4-оксазепан-6-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид*</p>	<p>амин: подготовительный пример 4227%. ЖХ/МС $m/z=613,2$ $[M+H]^+$</p> <p>1H-ЯМР (MeOD-d_4, 396 МГц): δ: 8,05 (с, 1H), 7,84 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 6,98-6,84 (м, 5H), 6,74 (м, 1H), 5,52-5,39 (м, 1H), 5,28 (м, 1H), 4,24-4,16 (м, 2H), 4,00-3,97 (м, 1H), 3,78-3,73 (м, 2H), 3,62-3,43 (м, 4H), 2,90-2,70 (м, 3H), 2,47-2,45 (м, 3H), 2,28-2,15 (м, 2H), 1,98 (м, 1H). *Стереохимия задана произвольно.</p>

Пример 26.

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид



6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоновую кислоту (подготовительный пример 29, 109 мг, 0,28 ммоль), 1-{3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-4-фторфенил}метанамин (подготовительный пример 57, 79 мг, 0,31 ммоль) и HATU (130 мг, 0,34 ммоль) растворяли в DMF (4,5 мл) в атмосфере N_2 , и добавляли DIPEA (108 мг, 0,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Добавляли воду (10 мл) и EtOAc (10

мл), и распределяли слои. Органический слой промывали водой (3×10 мл) и соевым раствором (10 мл). После сушки над $MgSO_4$, растворитель удаляли в условиях вакуума. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ/МС $m/z=628,4$ $[M+H]^+$.

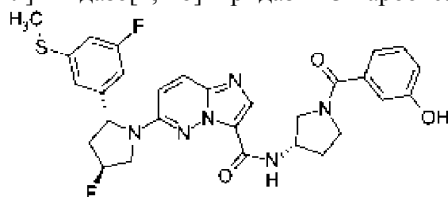
Неочищенное вещество растворяли в MeCN (2 мл), и добавляли TEAF H_2O (117 мг, 0,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C. Спустя 2 ч, реакционную смесь охлаждали до к.т., и удаляли растворитель в условиях вакуума. Неочищенное вещество очищали методом обращенно-фазовой хроматографии, элюируя градиентом 2-70% H_2O (0,1% NH_3):MeCN (0,1% NH_3) в процессе элюирования 15 объемами колонки. Продукт получали в виде белого твердого вещества после сушки вымораживанием (73 мг, 51%).

ЖХ/МС $m/z=514,3$ $[M+H]^+$.

1H -ЯМР ($DMSO-d_6$, 396 МГц) δ : 9,73 (с, 1H); 8,53 (ушир. с, 1H); 7,98 (д, 1H); 7,93 (с, 1H); 7,06-7,00 (м, 2H); 6,84-6,81 (м, 4H); 6,65 (ушир. с, 1H); 5,38 (д, 1H); 5,13 (м, 1H); 4,45 (м, 1H); 4,23-3,90 (м, 3H); 2,83-2,73 (м, 1H); 2,35 (с, 3H); 2,11-1,94 (м, 1H).

Пример 27.

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3S)-1-(3-гидроксибензоил)пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид



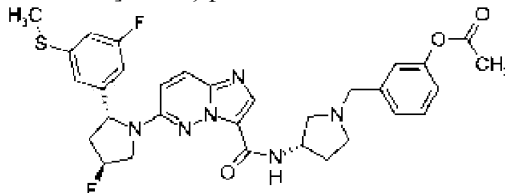
К 6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамиду (подготовительный пример 37, 70 мг, 0,152 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 3-гидроксибензойную кислоту (23 мг, 0,167 ммоль) и HATU (64 мг, 0,167 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 5 мин, добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,053 мл, 0,30 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. дополнительно в течение 16 ч, после чего разбавляли EtOAc (15 мл). Затем, смесь промывали водой (15 мл), насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в условиях вакуума и очищали на 45 г картридже Biotage® ZIP KP-SIL (EtOAc:MeOH, 100:0-90:10) с получением твердого вещества, которое наносили на картридж Biotage® C18 и элюировали градиентом (2-95, 10 объемов колонки) ACN в воде (обе фазы содержали 0,1% гидроксида аммония). Объединенные фракции упаривали, повторно растворяли в EtOAc, промывали водой, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (36 мг, 40%).

ЖХ/МС $m/z=579,1$ $[M+H]^+$.

1H -ЯМР ($DMSO-d_6$, 396 МГц) δ : 9,61 (д, 1H), 8,73-8,62 (ушир. м, 1H), 7,90-7,97 (м, 2H), 7,19 (м, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,69-6,96 (м, 6H), 5,25-5,54 (м, 2H), 4,83-4,39 (м, 1H), 3,95-4,22 (м, 2H), 3,37-3,84 (м, 3H), 2,77-2,91 (м, 1H), 2,46-2,45 (м, 4H), 1,86-2,29 (м, 3H).

Пример 28.

3-[[[(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо} пирролидин-1-ил]метил]фенил]ацетат



6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3S)-1-(3-гидроксибензил)метил]пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид (пример 17, 60,7 мг, 0,107 ммоль) растворяли в пиридине (1,07 мл), добавляли уксусный ангидрид (20 мкл, 0,215 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в течение 1 ч. Пиридин удаляли в условиях пониженного давления, неочищенное вещество растворяли в воде (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и удаляли растворитель в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на Biotage® (градиент 1-10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (54,6 мг, 84%).

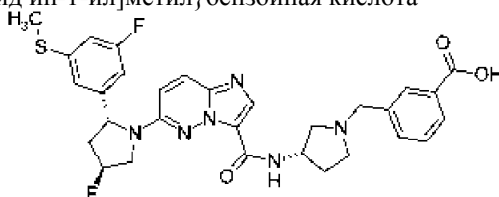
ЖХ/МС $m/z=607,2$ $[M+H]^+$.

1H -ЯМР ($MeOD-d_4$, 396 МГц) δ : 8,04 (с, 1H) 7,76 (д, 1H) 7,35 (м, 1H) 7,25 (д, 1H) 7,16 (с, 1H) 7,04 (с,

1H) 7,00-6,98 (м, 1H) 6,92-6,89 (м, 1H) 6,82-6,79 (м, 2H), 5,38-5,25 (м, 2H) 4,66-4,57 (м, 1H) 4,16-4,07 (м, 2H) 3,77 (д, 1H) 3,69 (д, 1H) 3,02-2,75 (м, 4H) 2,46-2,39 (м, 5H) 2,25-2,16 (м, 4H) 1,82-1,72 (м, 1H).

Пример 29.

3-{{[(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо} пирролидин-1-ил]метил} бензойная кислота



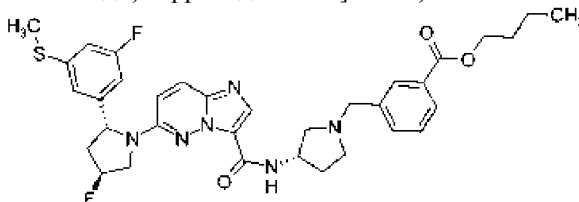
К раствору метил-3-{{[(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо} пирролидин-1-ил]метил} бензоата (пример 16, 234 мг, 0,386 ммоль) в MeOH (2,0 мл) по каплям добавляли раствор NaOH (77 мг, 1,93 ммоль, 5,0 экв.), растворенного в воде (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. После этого, реакционную смесь корректировали до pH 4 добавлением 2,0М HCl, летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления, и экстрагировали водный слой DCM (10 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (100 мг), которое использовали без дополнительной очистки. Водный слой концентрировали досуха, остаток наносили на картридж SNAP KP-SIL Biotage® и очищали, элюируя градиентом MeOH в EtOAc (1-4%, 3 объема колонки; 4-6%, 1 объем колонки; 20%, 1 объем колонки), а затем 20% MeOH в DCM. Надлежащие фракции собирали и концентрировали досуха с получением второй партии указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (101 мг, всего 87%).

ЖХ/МС $m/z=593,1$ [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 396 МГц) δ: 8,84 (ушир. с, 1H), 7,91-7,72 (м, 4H), 7,34-7,22 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 6,94 (м, 2H), 6,67 (д, 1H), 5,38 (д, 1H), 5,20 (м, 1H), 4,52-4,36 (м, 1H), 4,19-3,98 (м, 2H), 3,73-3,55 (м, 2H), 2,87-2,58 (м, 4H), 2,44-2,41 (м, 3H), 2,36-2,09 (м, 2H), 1,84 (с, 1H), 1,65-1,49 (м, 1H).

Пример 30.

Бутил-3-{{[(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо} пирролидин-1-ил]метил} бензоат



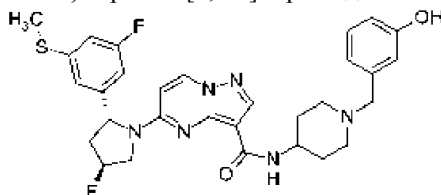
3-{{[(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо} пирролидин-1-ил]метил} бензойную кислоту (пример 29, 100 мг, 0,168 ммоль), 4-диметиламинопиридин (4,1 мг, 0,032 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодимида гидрохлорид (64 мг, 0,337 ммоль) и н-бутанол (0,077 мл, 0,843 ммоль) растворяли в DMF (0,84 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. После этого, добавляли 4-диметиламинопиридин (4,1 мг, 0,032 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодимида гидрохлорид (64 мг, 0,337 ммоль) и н-бутанол (0,077 мл, 0,843 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (15 мл). Органический слой промывали солевым раствором (3×10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и удаляли растворитель в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии (5% MeOH в DCM, 10 объемом колонки). Полученное твердое вещество дополнительно очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ацетонитрил/вода) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (104 мг, 10%).

ЖХ/МС $m/z=649,4$ [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (MeOD-d₄, 396 МГц) δ: 8,02-8,07 (м, 2H), 7,89 (д, 1H), 7,72-7,76 (м, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,88 (м, 1H), 6,75-6,80 (м, 2H), 5,21-5,38 (м, 2H), 4,61-4,62 (м, 1H), 4,13-4,25 (м, 4H), 3,78 (с, 2H), 2,70-3,10 (м, 4H), 2,41-2,48 (м, 5H), 2,11-2,28 (м, 1H), 1,73-1,78 (м, 1H), 1,60-1,68 (м, 2H), 1,36-1,43 (м, 2H), 0,86-0,92 (м, 3H).

Пример 31.

5-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-{1-[(3-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид



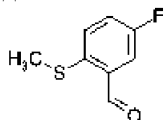
К раствору 6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоновой кислоты (подготовительный пример 29, 100 мг, 0,256 ммоль) в DCM (5,0 мл) при к.т. добавляли TPTU (91 мг, 0,307 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение 10 мин. Затем, добавляли 3-((4-аминопиперидин-1-ил)метил)фенола гидрохлорид (подготовительный пример 50, 68 мг, 0,282 ммоль), а затем DIPEA (148 мг, 1,28 ммоль, 5,0 экв.), и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили и упаривали. Неочищенное вещество затем наносили на NP Biotage® (75-100% EtOAc), но некоторое количество указанного в заголовке соединения оставалось на силикагеле. Остаток промывали (50% THF в DCM), и очищали более чистое неочищенное вещество на RP Biotage®. Неочищенное вещество наносили на RP Biotage®, и проводили очистку на колонке в щелочных условиях с получением 972-102-1 в виде белого твердого вещества (10,4 мг, 7%).

ЖХ/МС $m/z=579$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 396 МГц, 80°C) δ : 8,96 (с, 1H), 8,62 (м, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,57-7,30 (м, 1H), 7,07 (м, 2H), 6,94 (м, 1H), 6,86 (д, 1H), 6,75-6,69 (м, 2H), 6,62 (м, 2H), 6,42-6,20 (м, 1H), 5,47 (д, 1H), 5,37-5,28 (м, 1H), 4,30-4,09 (м, 2H), 3,80-3,67 (b, 1H), 3,38 (с, 2H), 2,97-5,69 (м, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,18-2,07 (м, 3H), 1,91-1,82 (м, 1H), 1,55-1,38 (м, 2H).

Подготовительный пример 1.

5-Фтор-2-(метилсульфанил)бензальдегид

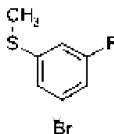


К раствору 2-бром-4-фтор-1-(метилсульфанил)бензола (221,0 мг, 1 ммоль) в безводном THF (10 мл) при -78°C в атмосфере N_2 по каплям добавляли $n\text{-BuLi}$ в гексане (2,5 М, 0,4 мл, 1 ммоль), поддерживая температуру ниже -70°C . Добавляли DMF (80,0 мг, 1,1 ммоль), и дополнительно перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 30 мин. Полученную смесь гасили добавлением ледяного нас. водн. раствора NH_4Cl (10 мл), нагревали до к.т. и экстрагировали EtOAc (10 мл). Органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили (MgSO_4), концентрировали в условиях вакуума и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гептаны:EtOAc (95:5), с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (88 мг, 52%).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 10,35 (с, 1H); 7,52-7,56 (м, 1H); 7,35-7,39 (м, 1H), 7,25-7,30 (м, 1H); 2,51 (с, 3H).

Подготовительный пример 2.

1-Бром-3-фтор-5-(метилсульфанил)бензол

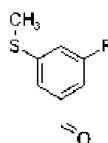


К 1-бром-3,5-дифторбензолу (50,0 г, 259,08 ммоль) в DMF (120 мл) добавляли метантиолят натрия (18,16 г, 259,08 ммоль). Смесь нагревали до 150°C в течение 30 мин, затем охлаждали до к.т., вливали в насыщенный раствор NH_4Cl (250 мл) и экстрагировали МТБЕ (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (150 мл) и соевым раствором (150 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали с получением целевого соединения в виде желтого масла (25 г, с содержанием остатков растворителя, количественный выход).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ : 7,13 (с, 1H); 6,98-7,01 (м, 1H), 6,85-6,88 (м, 1H); 2,43 (с, 3H).

Подготовительный пример 3.

3-Фтор-5-(метилтио)бензальдегид

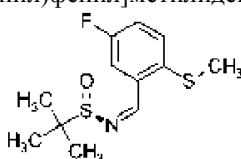


К раствору 1-бром-3-фтор-5-(метилсульфанил)бензола (подготовительный пример 2, 1,0 г, 4,52 ммоль) в безводном THF (20 мл) в атмосфере N₂ при -78°C шприцем по каплям добавляли n-BuLi (1,6М раствор в гексанах, 2,82 мл, 4,52 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин, после чего по каплям добавляли безводный DMF (0,42 мл, 5,43 ммоль), и перемешивали смесь дополнительно в течение 30 мин при -78°C. Смесь гасили добавлением 20 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl. Два слоя разделяли, и экстрагировали водную фазу EtOAc (10 мл). Органические слои объединяли, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали с получением продукта в виде коричневого масла (0,73 г, 95%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 9,95 (с, 1H); 7,50-7,55 (м, 1H); 7,32-7,35 (м, 1H), 7,15-7,20 (м, 1H); 2,48 (с, 3H).

Подготовительный пример 4.

(R)-N-[(1Z)-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамид

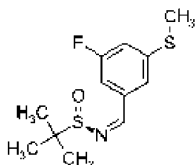


К раствору 5-фтор-2-(метилсульфанил)бензальдегида (подготовительный пример 1, 130,0 мг, 0,76 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (93,0 мг, 0,76 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли Cs₂CO₃ (300,0 мг, 0,92 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 18 ч. Осторожно добавляли воду (15 мл), и разделяли слои. Органический слой сушили (MgSO₄) и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гептаны:EtOAc (95:5-85:15), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (130 мг, 62%).

ЖХ/МС m/z=274,1 [M+H]⁺.

Подготовительный пример 5.

(R)-N-[(1Z)-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамид

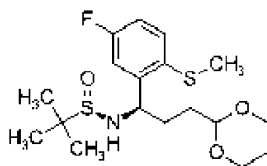


К 3-фтор-5-(метилтио)бензальдегиду (подготовительный пример 3, 7,85 г, 46,12 ммоль), (R)-2-метилпропан-2-сульфинамиду (6,71 г, 55,3 ммоль) в безводном DCM (150 мл) в атмосфере N₂ добавляли карбонат цезия (15,0 г, 46,1 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (200 мл), органический слой разделяли, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенное масло разбавляли DCM (5 мл), наносили на 120 г картридж Zip KP-SIL biotage и элюировали 10-50% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке продукта в виде оранжевого масла (7,54 г, 60%).

ЖХ/МС m/z=274,0 [M+H]⁺.

Подготовительный пример 6.

(R)-N-[(1R)-3-(1,3-диоксан-2-ил)-1-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пропил]-2-метилпропан-2-сульфинамид



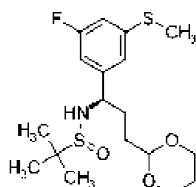
Раствор (0,5 мл) 2-(2-бромэтил)-1,3-диоксолана (1,81 г, 10 ммоль) в безводном THF (5 мл) в атмосфере N₂ (газ) добавляли к суспензии активированных Mg стружек (729,0 мг, 30,0 ммоль) в безводном THF (10 мл), и нагревали реакционную смесь до начала формирования Гриньяра. Медленно добавляли оставшийся раствор 2-(2-бромэтил)-1,3-диоксолана (4,5 мл), поддерживая температуру ниже 50°C. После завершения добавления, реакционную смесь оставляли охлаждаться до к.т., дополнительно перемешивали в течение 1 ч, а затем повторно охлаждали до -50°C. По каплям добавляли раствор (R)-N-[(1Z)-[5-

фтор-2-(метилсульфанил)фенил]метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамида (подготовительный пример 4, 270,0 мг, 1 ммоль) в безводном THF (5 мл), реакционную смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч, а затем оставляли нагреваться до к.т. Для гашения реакционной смеси добавляли насыщенный водн. раствор NH_4Cl (20 мл), и распределяли смесь между EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (30 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гептаны:EtOAc (50:50-0:100), с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (420 мг, 100%).

ЖХ/МС $m/z=390,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Подготовительный пример 7.

(R)-N-((R)-3-(1,3-диоксан-2-ил)-1-(3-фтор-5-(метилтио)фенил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид

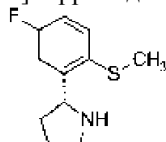


Mg стружки (2,67 г, 109,82 ммоль) перемешивали в атмосфере N_2 при к.т. в течение 16 ч. Добавляли безводный THF (20 мл), а затем йод (15 мг, 59 ммоль), и нагревали смесь до момента начала возгонки йода. Смесь оставляли охлаждаться до к.т., после чего к суспензии магниевых стружек добавляли 2 мл раствора 2-(2-бромэтил)-1,3-диоксолана (7,14 г, 36,6 ммоль) в безводном THF (25 мл). Смесь осторожно нагревали до начала формирования Гриньяра, и медленно добавляли оставшийся раствор 2-(2-бромэтил)-1,3-диоксолана, поддерживая температуру ниже 50°C . Раствор Гриньяра оставляли охлаждаться до к.т. в течение 30 мин и дополнительно перемешивали в течение 1 ч при к.т. Смесь охлаждали до -70°C , добавляли раствор (R)-N-[(1Z)-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]-метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамида (подготовительный пример 5, 1,0 г, 3,66 ммоль) в безводном THF (18 мл), перемешивали при -50°C в течение 1 ч и нагревали до к.т. дополнительно в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением при 0°C водного раствора NH_4Cl (40 мл). Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой (1:1, 200 мл). Слои разделяли и экстрагировали водный слой EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Неочищенное желтое масло растворяли в EtOAc (5 мл), наносили на 120 г колонку Biotage® ZIP KP-SIL, элюируя 50-100% EtOAc в гептане. Целевые фракции упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (1,41 г, 99%).

ЖХ/МС $m/z=388,1$ $[\text{M}-\text{H}]^+$.

Подготовительный пример 8.

(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин



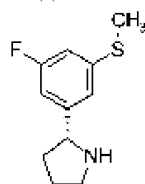
Раствор (R)-N-[(1R)-3-(1,3-диоксан-2-ил)-1-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пропил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (подготовительный пример 6, 390,0 мг, 1 ммоль) в смеси TFA:вода (10 мл, 20:1) перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли Et_3SiH (1,16 г, 10 ммоль), и энергично перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч. Смесь разбавляли толуолом (30 мл), концентрировали в условиях вакуума, а затем подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×30 мл).

Полученное масло очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя (DCM:MeOH: NH_4OH , 98:2:0,2-95:5:0,5), с получением указанного в заголовке продукта в виде масла (125 мг, 59%).

ЖХ/МС $m/z=212,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Подготовительный пример 9.

(2R)-2-(3-Фтор-5-(метилтио)фенил)пирролидин



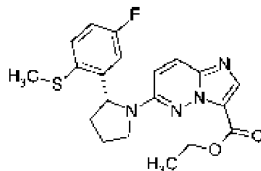
К раствору (R)-N-((R)-3-(1,3-диоксан-2-ил)-1-(3-фтор-5-(метилтио)фенил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (подготовительный пример 7, 1,41 г, 3,62 ммоль) в воде (2 мл) добавляли TFA (36 мл).

Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Затем, добавляли Et_3SiH (4,21 г, 36,2 ммоль), и энергично перемешивали двухфазный раствор при к.т. в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума. Полученное неочищенное вещество наносили в MeOH на SCX картридж, картридж промывали 40 мл MeOH и элюировали 7н NH_4OH в MeOH (50 мл). Собранные фракции упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (0,65 г, 85%).

ЖХ/МС $m/z=212,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Подготовительный пример 10.

Этил-6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксилат

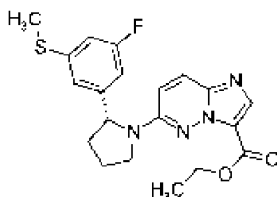


Раствор (2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидина (подготовительный пример 8, 640 мг, 3,03 ммоль) в 4М HCl в диоксане (20 мл) перемешивали при к.т. в течение 30 мин, а затем концентрировали в условиях вакуума. Добавляли этил-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксилат (0,59 г, 2,52 ммоль) в DMSO (20 мл), и нагревали реакционную смесь при 130°C в течение 16 ч. Охлажденную смесь распределяли между водой (20 мл) и EtOAc (20 мл), и разделяли слои. Органическую фазу промывали солевым раствором (3×20 мл), сушили (MgSO_4) и упаривали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (1,13 г, 99%).

ЖХ/МС $m/z=401,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Подготовительный пример 11.

Этил-6-[(2R)-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксилат

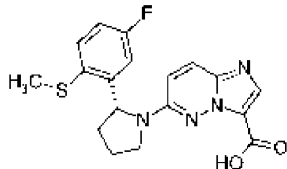


К (2R)-2-(3-фтор-5-(метилтио)фенил)пирролидину (подготовительный пример 9, 0,30 ммоль, 1,2 экв.), этил-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксилату (0,25 ммоль) и KF (2,8 ммоль, 11 экв.) добавляли DMSO (2 мл), и нагревали реакционную смесь при 130°C . После осуществления взаимодействия в течение ночи, реакционную смесь охлаждали до к.т. Добавляли воду (10 мл) и EtOAc (10 мл), и распределяли слои. Органический слой трижды промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и удаляли растворитель в условиях вакуума. Неочищенное вещество, содержащее указанное в заголовке соединение, использовали без дополнительной очистки.

ЖХ/МС $m/z=401,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Подготовительный пример 12.

6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоновая кислота

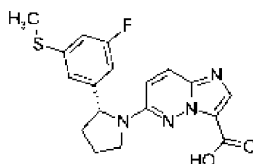


К раствору этил-6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксилата (подготовительный пример 10, 1,0 г, 2,52 ммоль) в смеси EtOH:вода (12 мл, 6:1) порциями добавляли KOH (0,71 г, 12,6 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума, остаток распределяли между водой (20 мл) и DCM (20 мл), и разделяли слои. Водную фазу корректировали до pH 4 добавлением 2М раствора HCl, а затем экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO_4) и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (999 мг, 99%).

ЖХ/МС $m/z=373,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Подготовительный пример 13.

6-[(2R)-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоновая кислота

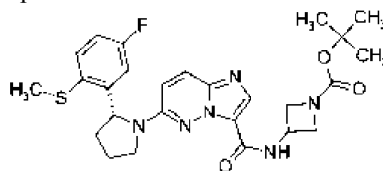


К этил-6-[(2R)-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксилату (подготовительный пример 11, 0,25 ммоль) в EtOH (1 мл) в атмосфере N₂ добавляли воду (0,15 мл) и КОН (1,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. Спустя 1 ч, к реакционной смеси добавляли воду (10 мл) и DCM (10 мл), и корректировали до pH 4. Слои распределяли, и трижды экстрагировали водный слой 2-МеТНФ (10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, и удаляли растворитель в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (98%, 91 мг).

ЖХ/МС $m/z=373,1$ [M+H]⁺.

Подготовительный пример 14.

трет-Бутил-3-{6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-амидо}азетидин-1-карбоксилат

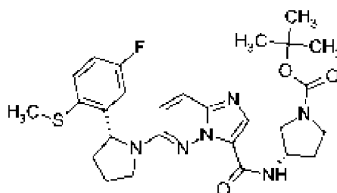


К раствору 6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоновой кислоты (подготовительный пример 12, 150 мг, 0,4 ммоль), НАТУ (183 мг, 0,48 ммоль) и трет-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилата (76 мг, 0,44 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (0,14 мл, 0,81 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 72 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H₂O и разбавляли МТВЕ, фазы разделяли, водный слой экстрагировали МТВЕ, объединенные органические слои промывали H₂O (3×10 мл) и солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла, которое использовали без дополнительной очистки (216 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 396 МГц) δ: 8,22 (с, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,22-7,31 (м, 1H в CDCl₃), 6,99-7,07 (м, 1H), 6,77 (м, 1H), 6,36 (д, 1H), 5,29 (д, 1H), 4,88 (м, 1H), 4,36 (м, 2H), 3,88-3,98 (м, 2H), 3,70-3,79 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,46-2,54 (м, 1H), 2,04-2,20 (м, 3H), 1,46 (д, 9H).

Подготовительный пример 15.

трет-Бутил-(3S)-3-{6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-амидо}пирролидин-1-карбоксилат

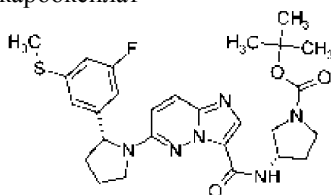


Указанное в заголовке соединение получали (216 мг, неочищ.) из 6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоновой кислоты (подготовительный пример 12) и трет-бутил-(S)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата, следуя методике, описанной в Подготовительном примере 14.

ЖХ/МС $m/z=541,2$ [M+H]⁺.

Подготовительный пример 16.

трет-Бутил-(3S)-3-{6-[(2R)-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-амидо}пирролидин-1-карбоксилат

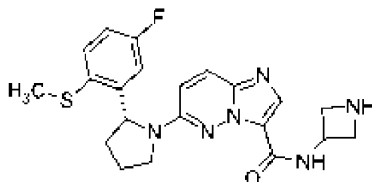


6-[(2R)-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоновую кислоту (подготовительный пример 13, 91 мг, 0,24 ммоль) и HATU (111 мг, 0,29 ммоль) растворяли в DMF (3 мл). Добавляли трет-бутил-(S)-3-аминопирролидин-1-карбоксилат (51 мг, 0,27 ммоль), а затем DIPEA (85 мкл, 0,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3,5 ч в атмосфере N₂ и распределяли между водой и МТВЕ. Водную фазу экстрагировали МТВЕ. Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (117 мг, 90%).

ЖХ/МС m/z=541,1 [M+H]⁺.

Подготовительный пример 17.

N-(азетидин-3-ил)-6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид

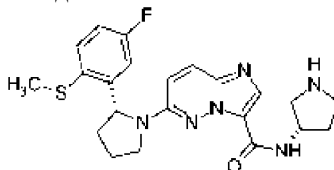


К раствору трет-бутил-3-{6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо}азетидин-1-карбоксилата (подготовительный пример 14, 216 мг, 0,4 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с DCM. Неочищенное вещество очищали на ионообменной смоле SCX, а затем методом прямофазной хроматографии, элюируя 2-30 DCM в MeOH, с получением указанного в заголовке соединения (169 мг, 59%).

ЖХ/МС m/z=427 [M+H]⁺.

Подготовительный пример 18.

6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид

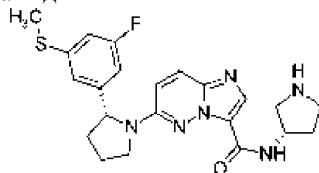


Следующее соединение получали из трет-бутил-(3S)-3-{6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо}пирролидин-1-карбоксилата (подготовительный пример 15), следуя методике, описанной в Подготовительном примере 17, (140 мг, 64%).

ЖХ/МС m/z=441,3 [M+H]⁺.

Подготовительный пример 19.

6-[(2R)-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид

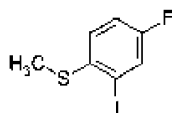


трет-Бутил-(3S)-3-{6-[(2R)-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо}пирролидин-1-карбоксилат (подготовительный пример 16, 117 мг, 0,22 ммоль) растворяли в DCM (1 мл), и по каплям добавляли TFA (2 мл), перемешивая смесь при к.т. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение ночи. После удаления растворителя, остаток сопаривали с DCM. Неочищенное вещество наносили на колонку SCX и элюировали сначала MeOH, а затем 7,0н аммиаком в MeOH. Растворитель упаривали с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 72%).

ЖХ/МС m/z=441,1 [M+H]⁺.

Подготовительный пример 20.

4-Фтор-2-йод-1-(метилсульфанил)бензол



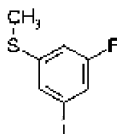
2-Бром-4-фтор-1-(метилсульфанил)бензол (0,5 г, 2,26 ммоль) в атмосфере N₂ по каплям добавляли к

суспензии активированных Mg стружек (1,92 г, 79 ммоль) в безводном THF (80 мл), и нагревали реакционную смесь до начала формирования Гриньяра. По каплям добавляли оставшийся 2-бром-4-фтор-1-(метилсульфанил)бензол (17 г, 76,89 ммоль), поддерживая температуру ниже 50°C, и после завершения добавления, реакционную смесь оставляли охлаждаться до к.т. и перемешивали в течение 16 ч. Раствор добавляли через канюлю к охлажденному на льду раствору йода (24,11 г, 94,99 ммоль) в безводном THF (80 мл), поддерживая температуру ниже 10°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, при к.т. в течение 1 ч, а затем rouged в ледяной нас. р-р NH₄Cl (300 мл). Смесь концентрировали в условиях вакуума для удаления органических растворителей, а затем экстрагировали Et₂O (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали нас. раствором Na₂S₂O₃, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (21,5 г, 83%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 396 МГц) δ: 7,55 (м, 1H), 7,08-7,11 (м, 2H), 2,45 (с, 3H).

Подготовительный пример 21.

1-Фтор-3-йод-5-(метилсульфанил)бензол

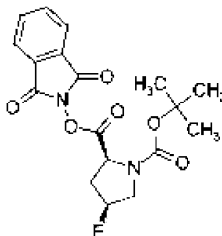


К перемешанному раствору 1,3-дифтор-5-йодбензола (50,0 г, 208,3 ммоль) в DMF (250 мл) порциями добавляли MeSNa (14,6 г, 208,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 1 ч. Дополнительно добавляли MeSNa (1,5 г, 21 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 150°C дополнительно в течение 30 мин. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до к.т., после чего разбавляли дистиллированной водой (250 мл), а затем пять раз экстрагировали MTBE (5×150 мл). Затем, объединенные органические слои трижды промывали солевым раствором (3×150 мл). Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением желтого масла (61 г). Это масло объединяли с 54 г порцией, полученной в результате другого синтеза, с получением всего 115 г (429 ммоль). Это вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (н-гептан) с получением бесцветного масла (84,18 г, 76%).

¹H-ЯМР (CDCl₃; 400 МГц) δ: 7,31 (с, 1H), 7,18 (м, 1H), 6,88 (м, 1H), 2,45 (с, 3H).

Подготовительный пример 22.

1-трет-бутил-2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)-(2S,4S)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилат

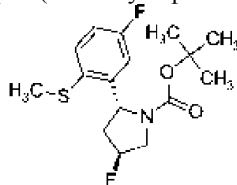


К перемешанной смеси N-гидроксифталимида (0,75 г, 4,6 ммоль) и N,N'-дидецилгексилкарбодиимида (0,95 г, 4,6 ммоль) в EtOAc (12,5 мл) в атмосфере N₂ (газ) добавляли раствор (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (1,07 г, 4,6 ммоль) в EtOAc (12,5 мл), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 4 ч. Смесь фильтровали через слой силикагеля, промывали EtOAc (50 мл), и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Полученное масло повторно растворяли в EtOAc (20 мл), промывали нас. водн. NaHCO₃ (4×30 мл), органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,55 г, 89%).

LCMS m/z=278,9 [M-Вос]⁺.

Подготовительный пример 23.

трет-Бутил-(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-карбоксилат



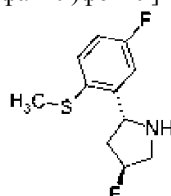
К комплексу дибромида никеля и глима (0,09 г, 0,291 ммоль) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (0,08 г, 0,298 ммоль) в атмосфере N₂ добавляли безводный N,N-диметилацетамид (4 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли 4-фтор-2-йод-1-(метилсульфанил)бензол (подготовительный

пример 20, 0,51 г, 1,49 ммоль), 1-трет-бутил-2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)-(2S,4S)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилат (подготовительный пример 22, 0,62 г, 1,64 ммоль) и цинковую пыль (0,251 г, 3,84 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 28°C в течение 17 ч. Смесь фильтровали через слой силикагеля и промывали диэтиловым эфиром (75 мл). Собранный раствор экстрагировали солевым раствором (4×75 мл), органические слои объединяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гептаны:EtOAc (100:0-90:10), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,24 г, 36%).

ЖХ/МС $m/z=230,1$ [M-Вос]⁺.

Подготовительный пример 24.

(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин

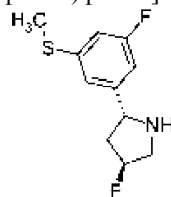


К раствору трет-бутил-(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-карбоксилата (подготовительный пример 23, 1,21 г, 3,67 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли HCl (4M раствор в диоксане, 10 мл), и перемешивали смесь при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума с получением темно-коричневого масла, которое поглощали MeOH (2 мл), наносили на картридж SCX и промывали 7н гидроксидом аммония в MeOH. Объединенный раствор концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-оранжевого масла (0,4 г, 53%).

ЖХ/МС $m/z=230,0$ [M+H]⁺.

Подготовительный пример 25.

(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин



К 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридину (12,46 г, 46,43 ммоль, 15 мол.%) добавляли NiBr₂(глим) (14,33 г, 46,43 ммоль, 15 мол.%). Колбу продували N₂ в течение 15 мин, после чего добавляли безводный N,N-диметилацетамид (325 мл). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ в течение 15 мин. Добавляли 1-фтор-3-йод-5-(метилсульфанил)бензол (подготовительный пример 21, 82,98 г, 309,5 ммоль), 1-трет-бутил-2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)-(2S,4S)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилат (подготовительный пример 22, 175,67 г, 464,3 ммоль) и цинковую пыль (40,47 г, 619,1 ммоль). Регулировали температуру, поддерживая внутреннюю температуру ниже 40°C. Реакционную смесь перемешивали при 28°C в течение 17 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой силикагеля и трижды промывали МТВЕ (3×200 мл). Фильтрат промывали солевым раствором (2×500 мл), затем 2М КОН (5×300 мл), и в завершение дистиллированной водой (500 мл). Органический слой собирали, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением темно-оранжевого/коричневого остатка (132 г). Этот остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (на 900 г силикагеля), элюируя от чистого n-гептана до 30% МТВЕ в n-гептане, с получением трет-бутил-(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-карбоксилата (42,40 г, чистота 70% согласно ¹H-ЯМР) в виде светло-желтого масла, которое содержало примесь трет-бутил-(S)-3-фторпирролидин-1-карбоксилата (30% согласно ¹H-ЯМР).

Светло-желтое масло растворяли в MeOH (64 мл) при к.т. в атмосфере N₂. К нему при 0°C порциями добавляли 4М HCl в 1,4-диоксане (130 мл, 510 ммоль). Спустя 1 ч, реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и поглощали дистиллированной водой (400 мл). Эту водную смесь (рН 2) дважды экстрагировали МТВЕ (2×250 мл), после чего корректировали до рН 10 добавлением твердого NaOH. Щелочной водный слой (рН 10) четырежды экстрагировали DCM (4×250 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде красновато-коричневого масла (20,49 г, 89,4 ммоль).

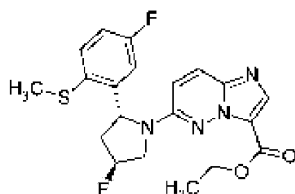
ЖХ/МС $m/z=230$ [M+H]⁺.

Указанное в заголовке соединение (20,49 г, 89,4 ммоль, 1 экв.) растворяли в безводном 1,4-диоксане (45 мл) в атмосфере N₂ и охлаждали до 0°C. К этому перемешанному раствору порциями добавляли 4М HCl в 1,4-диоксане (33,5 мл, 134 ммоль, 1,5 экв.), и перемешивали смесь при этой температуре в течение

15 мин, после чего концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлорида, которое использовали без дополнительной очистки (23,75 г, всего 29%).

Подготовительный пример 26.

Этил-6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксилат

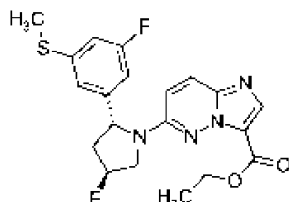


Этил-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксилат (89 мг, 0,40 ммоль), KF (253 мг, 4,36 ммоль) и (2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин (подготовительный пример 24, 100 мг, 0,38 ммоль) суспендировали в безводном дегазированном DMSO (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 20 ч. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл), промывали водой (15 мл) и соевым раствором (2×15 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (174 мг, 85%).

ЖХ/МС m/z=419,0 [M+H]⁺.

Подготовительный пример 27.

Этил-6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксилат

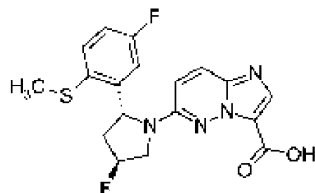


(2R,4S)-4-Фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидина гидрохлорид (подготовительный пример 25, 23,75 г, 89,4 ммоль), KF (46,73 г, 804,3 ммоль), этил-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксилат (19,76 г, 87,6 ммоль) суспендировали в DMSO (350 мл). Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 82 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до к.т., после чего вливали в дистиллированную воду (750 мл) с выпадением в осадок бежевого твердого вещества. Жидкость отбрасывали, и трижды промывали твердое вещество дистиллированной водой (3×250 мл). Бежевое твердое вещество поглощали МТВЕ (500 мл) и распределяли между нас. водн. NH₄Cl (500 мл) и соевым раствором (500 мл). Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением темного красноватого остатка, который использовали без дополнительной очистки (30,52 г, 82%).

ЖХ/МС m/z=419 [M+H]⁺.

Подготовительный пример 28.

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоновая кислота

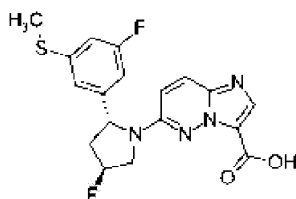


К раствору этил-6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксилата (подготовительный пример 26, 174 мг, 0,42 ммоль) в EtOH (897 мкл) и воде (143 мкл) добавляли KOH (117 мг, 2,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин, затем разбавляли водой (20 мл) и промывали EtOAc (2×20 мл). Воду подкисляли до pH 4, затем экстрагировали EtOAc (3×20 мл) и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого стекловидного твердого вещества (94 мг, 50%).

ЖХ/МС m/z=391 [M+H]⁺.

Подготовительный пример 29.

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-карбоновая кислота

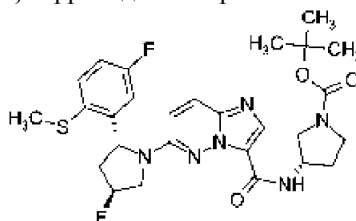


Этил-6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-карбоксилат (подготовительный пример 27, 30,52 г, 72,9 ммоль) растворяли в EtOH (159 мл) при к.т. К этой перемешанной смеси при к.т. порциями добавляли раствор NaOH (14,59 г, 364,7 ммоль) в воде (26 мл). Спустя 3 ч, EtOH удаляли в условиях вакуума, и растворяли полученный остаток в дистиллированной воде (500 мл). Этот раствор экстрагировали МТВЕ (2×250 мл). Щелочной водный раствор подкисляли до pH 5 капельным добавлением конц. HCl, а затем экстрагировали EtOAc (5×250 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением бежевого твердого вещества (24,65 г, 87%).

ЖХ/МС $m/z=391$ [M+H]⁺.

Подготовительный пример 30.

трет-Бутил-(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-амидо}пирролидин-1-карбоксилат

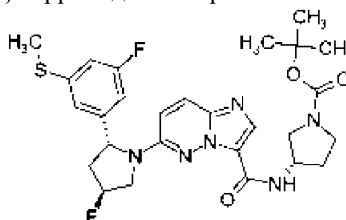


6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-карбоновую кислоту (подготовительный пример 28, 0,30 г, 0,768 ммоль) растворяли в безводном DCM (5,49 мл), а затем добавляли TPTU (0,273 г, 0,922 ммоль), и оставляли перемешиваться в атмосфере N₂ в течение 10 мин. Добавляли (S)-(-)-1-Вос-3-аминопирролидин (0,157 г, 0,845 ммоль), и оставляли перемешиваться дополнительно в течение 20 мин при к.т., после чего добавляли DIPEA (0,267 мл, 1,54 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в атмосфере N₂ в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и водой (15 мл), органический слой дополнительно промывали нас. NH₄Cl (3×15 мл) и соевым раствором (15 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и удаляли растворитель в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (0,463 г, >99%).

ЖХ/МС $m/z=559,1$ [M+H]⁺.

Подготовительный пример 31.

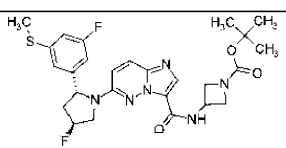
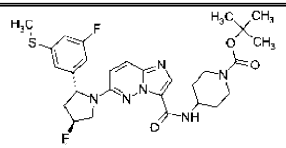
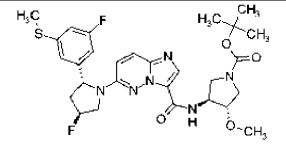
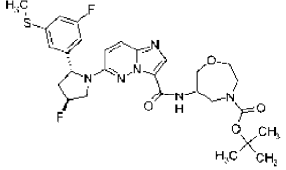
трет-Бутил-(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-амидо}пирролидин-1-карбоксилат



6-[(2R,4S)-4-Фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-б]пиридазин-3-карбоновую кислоту (подготовительный пример 29, 600 мг, 1,54 ммоль) растворяли в DMF (15,84 мл) и перемешивали при к.т. в атмосфере N₂. Одной порцией добавляли HATU (0,699 г, 1,84 ммоль), и перемешивали раствор в течение 10 мин при к.т. Добавляли трет-бутил-(S)-3-аминопирролидин-1-карбоксилат (0,314 г, 1,69 ммоль), и перемешивали раствор в течение 20 мин, после чего добавляли DIPEA (0,53 мл, 3,09 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали соевым раствором (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки (1,42 г).

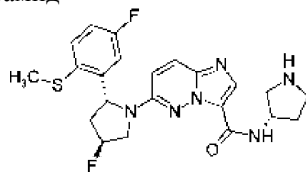
ЖХ/МС $m/z=559,2$ [M+H]⁺.

Следующие соединения получали из 6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)-фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоновой кислоты (подготовительный пример 29) и соответствующих аминов в соответствии с методикой, описанной в подготовительном примере 31.

Подготовительный пример №	Название и структура	Исходное вещество, выход и данные
32	 <p><i>tert</i>-бутил-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо}азетидин-1-карбоксилат</p>	амин: <i>tert</i> -бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилат 480 мг, 98%. ЖХ/МС m/z=545 [M+H] ⁺
33	 <p><i>tert</i>-бутил-4-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо}пиперидин-1-карбоксилат</p>	амин: <i>tert</i> -бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат 167 мг, 78%. ЖХ/МС m/z=571,2 [M-H] ⁺
34	 <p><i>tert</i>-бутил-(3S,4S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]-пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо}-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат</p>	амин: <i>tert</i> -бутил-(3S,4S)-3-амино-4-метоксипирролидин-1-карбоксилат 94,6 мг, 78%. ЖХ/МС m/z=589,2 [M+H] ⁺
35	 <p><i>tert</i>-бутил-6-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо}-1,4-оксазепан-4-карбоксилат</p>	амин: <i>tert</i> -бутил-6-амино-1,4-оксазепан-4-карбоксилат 230 мг, 73%. ЖХ/МС m/z=589,3 [M+H] ⁺

Подготовительный пример 36.

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид

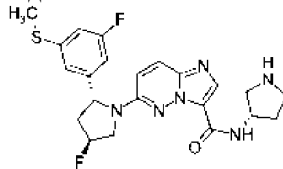


трет-Бутил-(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо}пирролидин-1-карбоксилат (подготовительный пример 30, 0,429 г, 0,768 ммоль) растворяли в DCM (5,91 мл) при к.т., и по каплям добавляли TFA (1,69 мл, 14,86 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 90 мин. Смесь концентрировали в условиях вакуума, затем добавляли DCM (30 мл), после чего снова концентрировали в условиях вакуума. Эту процедуру повторяли (2×30 мл DCM). Неочищенный остаток наносили на картридж SCX (10 г, предварительно промывали 3 объемами колонки MeOH), промывали 4 объемами колонки MeOH, и в завершение промывали 5 объемами колонки 2M NH₃ в MeOH. Значимые фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки (0,351 г, количественный выход).

ЖХ/МС $m/z=459,0$ [M+H]⁺.

Подготовительный пример 37.

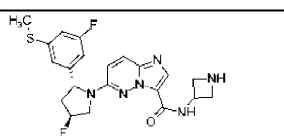
6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид

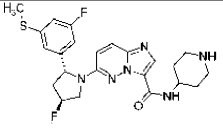
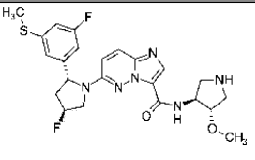
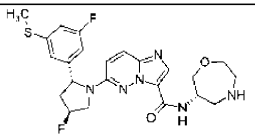
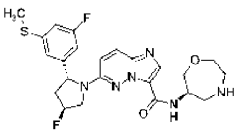


трет-Бутил-(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо}пирролидин-1-карбоксилат (подготовительный пример 31, 0,858 г, 1,54 ммоль) растворяли в DCM (11,81 мл) при к.т., и по каплям добавляли TFA (2,27 мл, 29,7 ммоль, 19,35 экв.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума, а затем соупаривали с DCM (3×10 мл). Неочищенный остаток наносили на картридж SCX (5 г, предварительно промывали 3 объемами колонки MeOH), промывали 4 объемами колонки MeOH, и в завершение промывали 5 объемами колонки 2M NH₃ в MeOH. Значимые фракции объединяли и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,722 г, количественный выход).

ЖХ/МС $m/z=459,2$ [M+H]⁺.

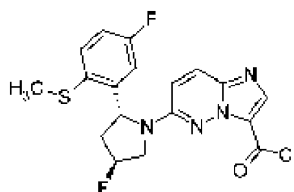
Следующие соединения получали из соответствующих защищенных аминов в соответствии с методикой, описанной в подготовительном примере 37.

Подготовительный пример №	Структура и название	Исходное вещество, выход и данные
38	 <p>N-(азетидин-3-ил)-6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид</p>	<p>амин: подготовительный пример 32 0,355 г, 89%. ЖХ/МС $m/z=445,0$ [M+H]⁺</p>

39	 <p>6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид</p>	<p>амин: подготовительный пример 33 87 мг, 79%. ЖХ/МС m/z=473,2 [M+H]⁺</p>
40	 <p>6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3S,4S)-4-метоксипирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид</p>	<p>амин: подготовительный пример 34 0,0712 г, 91%. ЖХ/МС m/z=489,2 [M+H]⁺</p>
41* 42*	 <p>6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(6S)-1,4-оксазепан-6-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид*</p>  <p>6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(6R)-1,4-оксазепан-6-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид*</p>	<p>амин: подготовительный пример 34 44 мг (41) и 17 мг (42), всего 37%. изомер (41): ЖХ/МС m/z=489,1 [M+H]⁺ изомер (42): ЖХ/МС m/z=489,1 [M+H]⁺ снятие Вос-защиты проводили с использованием муравьиной кислоты вместо трифторуксусной кислоты в DCM. *Стереохимия задана произвольно.</p>

Подготовительный пример 43.

6-[(2S,4s)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]циклопентил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбонилхлорид

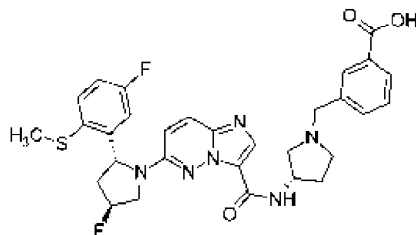


К суспензии 6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоновой кислоты (подготовительный пример 28, 1,0 г, 2,57 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли оксалилхлорид (390 мг, 0,264 мл, 3,08 ммоль), а затем 1 каплю DMF. Наблюдали выделение газа, и внутренняя температура повышалась с 20 до 21°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при

к.т. в течение 30 мин, а затем концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой пены, которую использовали без дополнительной очистки.

Подготовительный пример 44.

3-{[(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо} пирролидин-1-ил]метил} бензойная кислота

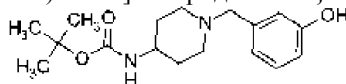


К раствору метил-3-{[(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо} пирролидин-1-ил]метил} бензоата (пример 10, 190 мг, 0,313 ммоль, 1 экв.) в MeOH (0,69 мл) при к.т. добавляли раствор NaOH (62 мг, 1,57 ммоль, 5,0 экв.) в воде (0,46 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем дополнительно добавляли раствор NaOH (5 экв.) в воде (0,46 мл), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч. MeOH удаляли в условиях вакуума, реакционную смесь разбавляли водой (15 мл), и корректировали до pH 4 добавлением 2M HCl. Смесь экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (166 мг, 89%).

ЖХ/МС m/z=593 [M+H]⁺.

Подготовительный пример 45.

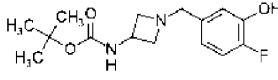
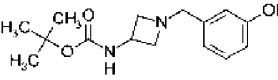
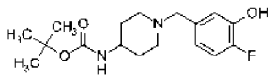
трет-Бутил-N-{1-[(3-гидроксибензил)метил]пиперидин-4-ил} карбамат



К трет-бутил-N-(пиперидин-4-ил)карбамату (8,19 г, 40,9 ммоль) и 3-гидроксибензальдегиду (5,00 г, 40,9 ммоль) в DCM (100 мл) при к.т. добавляли уксусную кислоту (3,79 мл, 49,1 ммоль, 1,1 экв.), и перемешивали реакционную смесь в течение 15 мин, после чего порциями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (17,35 г, 81,80 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (250 мл), и промывали органический слой водой (2×250 мл). Водный слой подщелачивали до pH 5 осторожным добавлением гидрокарбоната натрия. Затем, водный слой экстрагировали MTBE/EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (9,0 г, 72%).

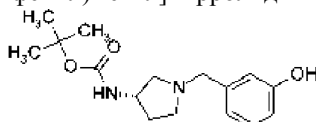
¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ: 7,18 (м, 1H); 7,08 (ушир. с, 1H); 6,94-6,75 (м, 2H); 4,60 (м, 1H); 3,71 (с, 2H); 3,61-3,33 (м, 1H); 3,20-2,90 (м, 2H); 2,48-2,18 (м, 2H); 2,18-1,87 (м, 2H); 1,87-1,57 (м, 2H); 1,52-1,34 (м, 10H).

Следующие соединения получали из соответствующих аминов и альдегидов в соответствии с методикой, описанной в подготовительном примере 45.

Подготовительный пример №	Структура и название	Исходные вещества, выход и данные
46	 <i>tert</i> -бутил-N-{1-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]азетидин-3-ил}карбамат	<i>tert</i> -бутил-N-(азетидин-4-ил)карбамат, 4-фтор-3-гидроксибензальдегид. 329 мг, 97%, бесцветное твердое вещество. ЖХ/МС $m/z=241,0$ [M-tBu] ⁺
47	 <i>tert</i> -бутил-N-{1-[(3-гидроксифенил)метил]азетидин-3-ил}карбамат	<i>tert</i> -бутил-N-(азетидин-4-ил)карбамат; 3-гидроксибензальдегид. 311 мг, 96%, белое твердое вещество. ЖХ/МС $m/z=223,1$ [M-tBu] ⁺
48	 <i>tert</i> -бутил-N-{1-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}карбамат	<i>tert</i> -бутил-N-(пиперидин-4-ил)карбамат, 4-фтор-3-гидроксибензальдегид. 6,6 г, 76%. ¹ H-ЯМР (MeOD-d ₄ ; 396 МГц): δ : 6,95 (м, 1H), 6,88 (м, 1H), 6,75-6,67 (м, 1H), 3,39 (с, 2H), 2,82 (м, 2H), 2,07 (м, 2H), 1,81 (м, 2H), 1,51-1,36 (м, 12H).

Подготовительный пример 49.

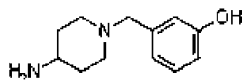
tert-Бутил-N-[(3S)-1-[(3-гидроксифенил)метил]пирролидин-3-ил]карбамат



К *tert*-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамату (20,0 г, 107 ммоль, 1 экв.) и 3-гидроксибензальдегиду (13,1 г, 107 ммоль, 1 экв.) в DCM (250 мл) при к.т. добавляли уксусную кислоту (6,76 мл, 118 ммоль, 1,1 экв.), и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч, после чего порциями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (45,5 г, 215 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь осторожно вливали в мерный стакан с нас. водн. NaHCO₃ при 0°С и перемешивали в течение ночи. Слои разделяли, и экстрагировали водный слой DCM (250 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума, а затем подвергали азеотропной перегонке с ТВМЕ с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного стекловидного твердого вещества (33,60 г, количественный выход).
 ЖХ/МС $m/z=293$ [M+H]⁺.

Подготовительный пример 50.

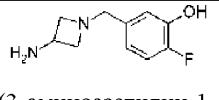
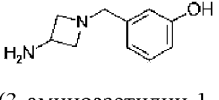
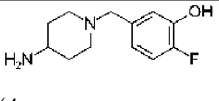
3-((4-Аминопиперидин-1-ил)метил)фенола гидрохлорид



К раствору *tert*-бутил-N-{1-[(3-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}карбамата (подготовительный пример 45, 9,00 г, 29,40 ммоль, 1 экв.) в MeOH (75 мл) при к.т. в атмосфере N₂ добавляли 4M HCl в 1,4-диоксане (37 мл, 146,9 ммоль, 9 экв.), и перемешивали полученную смесь в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и растирали с ТВМЕ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого гидрохлорида (7,00 г, количественный выход). Примечание: это вещество является гигроскопичным и должно храниться в атмосфере N₂.

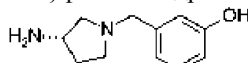
¹H-ЯМР (MeOD-d₄; 400 МГц) δ : 7,34-7,19 (м, 1H); 7,02-6,93 (м, 2H); 6,92-6,79 (м, 1H); 4,23 (с, 2H); 3,69-3,36 (м, 3H); 3,15 (ушир. с, 2H); 2,21 (ушир. с, 2H); 1,99 (ушир. с, 2H).

Следующие соединения получали из соответствующих защищенных аминов в соответствии с методикой, описанной в подготовительном примере 50.

Подготовительный пример №	Структура и название	Исходное вещество, выход и данные
51	 5-[(3-аминоазетидин-1-ил)метил]-2-фторфенола гидрохлорид	амин: подготовительный пример 46 300 мг, 97%, желтое твердое вещество. ¹ H-ЯМР (MeOD-d ₄ ; 396 МГц) δ: 7,18-7,10 (м, 2H), 6,99-6,91 (м, 1H), 4,47-4,32 (м, 5H), 3,66 (с, 2H).
52	 3-[(3-аминоазетидин-1-ил)метил]фенола гидрохлорид	амин: подготовительный пример 47 267 мг, 99%, белое твердое вещество. ¹ H-ЯМР (MeOD-d ₄ ; 396 МГц) δ: 7,29 (м, 1H), 6,96-6,88 (м, 3H), 4,45-4,35 (м, 7H).
53	 5-[(4-аминопиперидин-1-ил)метил]-2-фторфенола гидрохлорид	амин: подготовительный пример 48 5,5 г, количественный выход, не совсем белое твердое вещество. ¹ H-ЯМР (MeOD-d ₄ ; 396 МГц) δ: 7,19-7,08 (м, 2H), 7,01-6,92 (м, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,55 (д, 3H), 3,12 (м, 2H), 2,23 (м, 2H), 1,98 (м, 2H).

Подготовительный пример 54.

3-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]метил} фенола гидрохлорид

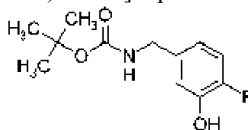


К указанному в заголовке соединению Подготовительного примера 49 (33,60 г, 115 ммоль) при к.т. в атмосфере N₂ добавляли 4М HCl в 1,4-диоксане (259 мл, 1,03 моль), и перемешивали полученную смесь в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и подвергали азеотропной перегонке с ТВМЕ (2×100 мл) и DCM (100 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (31,20 г, количественный выход). Примечание: это вещество является гигроскопичным и должно храниться в атмосфере N₂).

ЖХ/МС m/z=193 [M+H]⁺.

Подготовительный пример 55.

трет-Бутил-N-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]карбамат

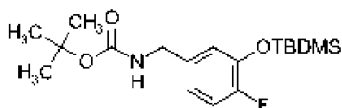


К 5-(аминометил)-2-фторфенолу (500 мг, 3,54 ммоль) в THF (7 мл) при к.т. добавляли гидрокарбонат натрия (893 мг, 10,63 ммоль) в воде (7 мл) и ди-трет-бутилдикарбонат (850 мг, 3,90 ммоль), и перемешивали полученную смесь при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (15 мл), промывали соевым раствором (2×15 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали, а затем концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали на Biotage® с 80 г колонкой ZIP KP-Sil (10% EtOAc в н-гептане 1 объемом колонки, а затем 10-80% EtOAc в н-гептане 10 объемами колонки) с получением указанного в заголовке соединения в виде янтарного масла (294 мг, 34%).

ЖХ/МС m/z=240,0 [M-H]⁺.

Подготовительный пример 56.

трет-Бутил-N-({3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-4-фторфенил}метил)карбамат



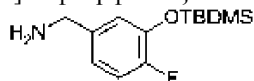
К раствору трет-бутил-N-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]карбамата (подготовительный пример

55, 294 мг, 1,22 ммоль) в DMF при к.т. добавляли TBDMSCl (276 мг, 1,83 ммоль) и имидазол (125 мг, 1,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем распределяли между водой (20 мл) и EtOAc (20 мл). Органический слой промывали водой (3×20 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде янтарного масла (433 мг, количественный выход).

ЖХ/МС m/z=240 [M-TBDMS]⁺.

Подготовительный пример 57.

1-{3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-4-фторфенил}метанамин

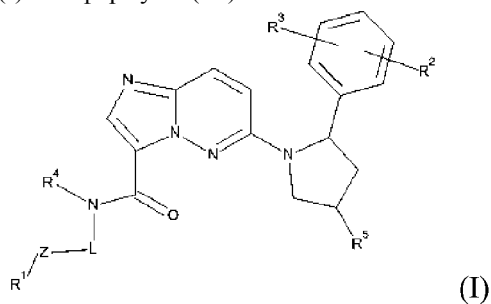


К раствору трет-бутил-N-({3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-4-фторфенил}метил)карбамата (подготовительный пример 56, 433 мг, 1,22 ммоль) в DCM (2,4 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли TFA (2,4 мл), и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 3 ч, после чего распределяли между DCM (20 мл) и водой (20 мл). Добавлением NaOH корректировали до pH~11, слои разделяли, и экстрагировали водный слой 20 мл DCM. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (320 мг, количественный выход).

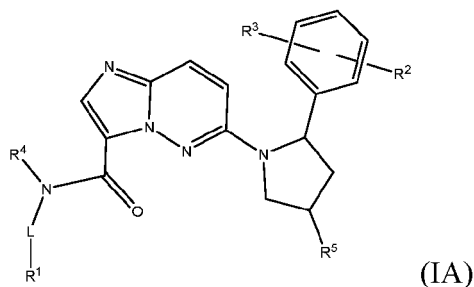
¹H-ЯМР (CDCl₃, 396 МГц): 6,99 (м, 1H); 6,86 (м, 1H); 6,84-6,80 (м, 1H); 3,77 (с, 2H); 1,53 (ушир. с, 2H); 1,00 (с, 9H); 0,19 (с, 3H); 0,18 (с, 3H).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или формулы (IA)



(I)

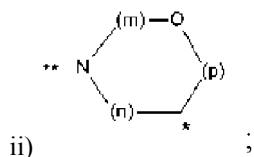
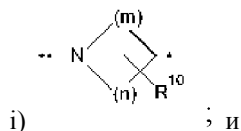


(IA)

или его фармацевтически приемлемая соль;

где L представляет собой (CR⁶R⁷);

Z выбран из:



где * обозначает точку присоединения к L, и ** обозначает точку присоединения к R¹;

m равен 1 или 2;

n равен 1 или 2;

p равен 0 или 1;

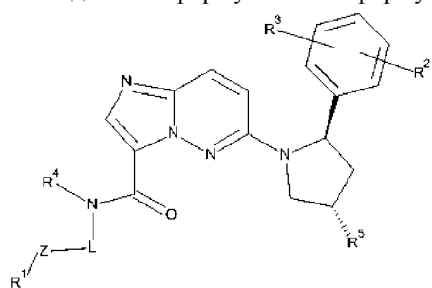
при условии, что сумма m, n и p находится в диапазоне от 2 до 4;

r равен 0 или 1;

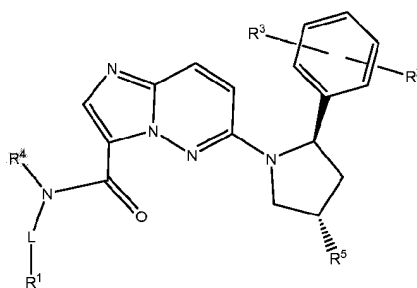
R^1 представляет собой $-XR^9$;
 X выбран из $-CH_2-$ и $-C(O)-$;
 R^2 выбран из H и $-SR^8$;
 R^3 выбран из H и галогена;
 R^4 представляет собой H;
 R^5 представляет собой галоген;
 R^6 и R^7 каждый представляет собой H;
 R^8 представляет собой метил;
 R^9 представляет собой фенил, замещенный группой, выбранной из гидрокси, $-OC(O)(C_1-C_6)$ алкила, $C(O)OH$ и $-C(O)O(C_1-C_6)$ алкила, где фенильное кольцо необязательно дополнительно замещено галогеном;

R^{10} выбран из H и (C_1-C_3) алкокси.

- Соединение по п.1, где R^1 представляет собой $-CH_2R^9$.
- Соединение по любому предшествующему пункту, где R^2 представляет собой $-SR^8$.
- Соединение по любому предшествующему пункту, где R^3 представляет собой H или фтор.
- Соединение по любому предшествующему пункту, где R^5 представляет собой фтор.
- Соединение по любому предшествующему пункту, где R^9 представляет собой фенил, замещенный гидрокси, где гидроксифенил необязательно дополнительно замещен фтором.
- Соединение по любому предшествующему пункту, где R^{10} представляет собой H.
- Соединение по любому предшествующему пункту, где r равен 0.
- Соединение формулы I' или формулы IB



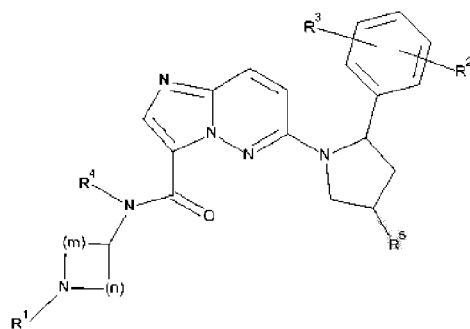
I'



IB

или его фармацевтически приемлемая соль, где значения R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L и Z определены в п.1.

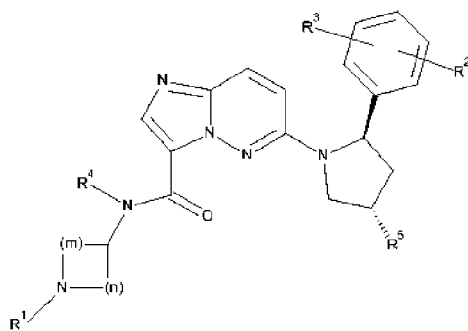
- Соединение формулы Ia



Ia

или его фармацевтически приемлемая соль, где значения R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m и n определены в п.1.

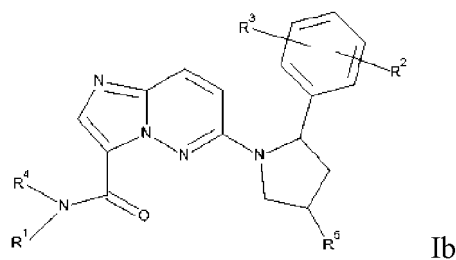
- Соединение формулы Ia'



Ia'

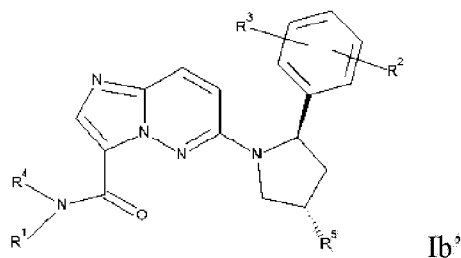
или его фармацевтически приемлемая соль, где значения R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m и n определены в п.1.

- Соединение формулы Ib



или его фармацевтически приемлемая соль, где значения R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 определены в п. 1.

13. Соединение формулы Ib'



или его фармацевтически приемлемая соль, где значения R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 определены в п. 1.

14. Соединение по п. 1, где упомянутое соединение выбрано из:

- 6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-{1-[(3-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамида;
- 6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-{1-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]азетидин-3-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамида;
- 6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-{1-[(3-гидроксифенил)метил]азетидин-3-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамида;
- 6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-{1-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамида;
- 6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-{3-(3-гидроксифенил)метил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамида;
- 6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[1-[(3-гидроксифенил)метил]пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамида;
- 3-{[3-{6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо}пирролидин-1-ил]метил}фенилпентаноата;
- метил-3-{[3-{6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо}пирролидин-1-ил]метил}бензоата;
- 6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[1-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамида;
- бутил-3-{[3-{6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо}пирролидин-1-ил]метил}бензоата;
- этил-3-{[3-{6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо}пирролидин-1-ил]метил}бензоата;
- 6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-{(4-фтор-3-гидроксифенил)метил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамида;
- метил-3-{[3-{6-[4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо}пирролидин-1-ил]метил}бензоата;
- 6-[4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[1-[(3-гидроксифенил)метил]пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамида;
- 6-[4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[1-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамида;
- 6-[4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-{1-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]азетидин-3-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамида;
- 6-[4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-{1-[(3-гидроксифенил)метил]азетидин-3-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамида;
- 6-[4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-{1-[(4-фтор-3-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамида;
- 6-[4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-{1-[(3-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил}имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамида;
- 6-[4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[1-[(4-фтор-3-

гидроксифенил)метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;

6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3S)-1-(3-гидроксибензоил)пирролидин-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид;

3-[[[(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо} пирролидин-1-ил]метил} фенилацетата;

3-[[[(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо} пирролидин-1-ил]метил} бензойной кислоты;

бутил-3-[[[(3S)-3-{6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-амидо} пирролидин-1-ил]метил} бензоата;

5-[(2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-{1-[(3-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил} пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-15 и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

17. Фармацевтическая композиция по п.16 в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств выбраны из: одного или нескольких местных и/или пероральных кортикостероидных средств; одного или нескольких антигистаминных средств; одного или нескольких антибиотиков; одного или нескольких местных ингибиторов кальцинейрина, таких как такролимус и/или пимекролимус; одного или нескольких системных иммуносупрессантов, таких как циклоспорин, метотрексат, интерферон гамма-1b, микофенолята мофетил и/или азатиоприн; одного или нескольких ингибиторов PDE4, таких как кризаборол; и/или одного или нескольких моноклональных антител, таких как дупилумаб.

18. Применение соединения по любому из пп.1-15 в качестве фармацевтического средства для лечения или профилактики состояния или нарушения, которое опосредовано Trk.

19. Применение по п.18, где состояние или нарушение опосредовано TrkA, TrkB и TrkC.

20. Применение по п.18 или 19, где состояние или нарушение представляет собой атопический дерматит.

21. Применение соединения по любому из пп.1-15 при производстве лекарственного средства для лечения или профилактики состояния или нарушения, которое опосредовано Trk.

22. Применение по п.21, где состояние или нарушение опосредовано TrkA, TrkB и TrkC.

23. Применение по п.21 или 22, где состояние или нарушение представляет собой атопический дерматит.

24. Способ профилактики или лечения состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, который включает в себя введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-15.

25. Способ по п.24, где состояние или нарушение опосредовано TrkA, TrkB и TrkC.

26. Способ по п.24 или 25, где состояние или нарушение представляет собой атопический дерматит.

27. Способ по любому из пп.24-26, где соединение вводят местно.

