

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 046174

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.02.14

(21) Номер заявки

202290349

(22) Дата подачи заявки

2020.07.21

(51) Int. Cl. C07D 487/10 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 471/08 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ N-МЕТИЛ, N-(6-(МЕТОКСИ)ПИРИДАЗИН-3-ИЛ)АМИНА  
В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ АУТОТАКСИНА (АТХ) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ИЛИ ФИБРОЗНЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 19187617.6

(32) 2019.07.22

(33) EP

(43) 2022.04.21

(86) PCT/EP2020/070547

(87) WO 2021/013830 2021.01.28

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:

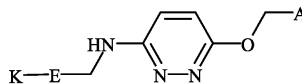
Куттруфф Кристиан Андреас,  
Бретшнайдер Том, Годбу Седриккс,  
Кольман Ханнес Фипко, Мартирес  
Домник, Рот Геральд Йюрген (DE)

(74) Представитель:

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

(56) WO-A1-2013061297

(57) Настоящее изобретение относится к производным N-метил, N-(6-(метокси)пиридазин-3-ил)амина формулы (I)



(I)

в качестве модуляторов аутоаксина (АТХ) для лечения воспалительных заболеваний дыхательных путей или фиброзных заболеваний, таких как, например, идиопатическое заболевание легких (ИФФ) или системный склероз (SSc). В настоящем описании раскрыто получение примерных соединений (например, с. 52-68; примеры 1.1-5), а также их соответствующие биологические данные (например, с. 18-23, табл. 1-9). Примерным соединением является, например, 1-(6-(4-(((6-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)пиридазин-3-ил)амино)метил)фенил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)этан-1-он (пример 1.1).

046174  
B1

046174  
B1

### Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым пиридазинам, к способам их получения, к содержащим их фармацевтическим композициям и к их применению в терапии, в частности, при лечении и/или профилактике заболеваний и нарушений, опосредованных аутооксином.

### Предпосылки создания изобретения

Аутоаксин (АТХ; ENPP2) представляет собой секретируемый фермент, ответственный за гидролиз лизофосфатидилхолина (LPC) до биоактивного липида лизофосфатидовой кислоты (LPA) за счет его активности лизофосфолипазы D. В свою очередь, LPA проявляет свои эффекты посредством взаимодействия с шестью GPCR (рецепторы LPA 1-6, LPAR1-6) (Houben AJ, 2011). Передача сигналов АТХ-LPA была задействована, например, в ангиогенезе, хроническом воспалении, аутоиммунных заболеваниях, фиброзных заболеваниях, прогрессировании рака и метастазировании опухолей. Например, LPA, действуя на LPAR1, индуцирует миграцию, пролиферацию и дифференцировку фибробластов легких; модулирует функцию эпителиального и эндотелиального барьеров; и способствует апоптозу эпителиальных клеток легких (Budd, 2013). Было показано, что ингибирование АТХ, делеция гена LPAR1 и селективные антагонисты LPAR1 эффективны на доклинических моделях фиброза легких и кожи (Tager AM, 2008; Swaney J, 2010, Casetelino FV, 2016).

У пациентов с идиопатическим фиброзом легких (ИФЛ) уровни LPA в жидкости бронхоальвеолярного лаважа повышены (Tager и соавт., 2008, Nat. Med.), а в фиброзной ткани легких человека были обнаружены повышенные концентрации АТХ. (Oikonomou и соавт., 2012, AJRCMB). Уровни LPA повышены в конденсате выдыхаемого воздуха у субъектов с ИФЛ (Montesi и соавт., 2014BMCPM), а уровень LPC повышен в 2 раза в сыворотке у стабильных пациентов с ИФЛ (Rindlisbacher и соавт., 2018, Resp. Res.).

Поэтому, повышенные уровни АТХ и/или повышенные уровни LPA, измененная экспрессия рецептора LPA и измененные ответы на LPA могут влиять на ряд патофизиологических состояний, связанных с передачей сигналов АТХ-LPA.

Интерстициальные заболевания легких (ILD) характеризуются воспалением и фиброзом интерстиция, ткани и пространства между воздушными мешочками легкого (du Bois, Nat. Rev. Drug Discov. 2010, 9, 129-140). ILD может возникнуть, когда повреждение легких вызывает ненормальную реакцию на заживление. Таким образом, ILD также включают прогрессирующие фиброзирующие интерстициальные заболевания легких (PFILD), при которых реакция на повреждение легких становится прогрессирующей, самоподдерживающейся и независимой от исходной клинической ассоциации или триггера. Наиболее заметными PF-ILD являются идиопатический легочный фиброз (IPF) и системный склероз-ILD (SSc-ILD).

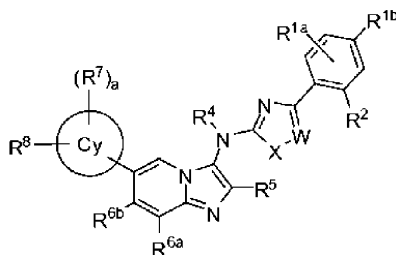
IPF представляет собой хроническое фиброзное необратимое и в конечном итоге смертельное заболевание легких, характеризующееся прогрессирующим фиброзом интерстиция легких, который приводит к уменьшению объема легких и прогрессирующей легочной недостаточности. IPF также характеризуется специфическим гистопатологическим паттерном, известным как обычная интерстициальная пневмония (UIP) (Raghu и соавт, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 183: 788-824).

Системный склероз (SSc), также называемый склеродермией, представляет собой иммуноопосредованное ревматическое заболевание сложной этиологии. Это мультиорганное гетерогенное заболевание, характеризующееся обширным фиброзом, васкулопатией и аутоантителами против различных клеточных антигенов с высокой смертностью. Оно представляет собой редкое заболевание, орфанное заболевание со значительной неудовлетворенной медицинской потребностью. Ранние клинические признаки SSc могут быть разными. На ранних стадиях заболевания часто проявляются синдром Рейно и гастроэзофагеальный рефлюкс (Rongioletti F, и соавт., J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29: 2399-404). У некоторых пациентов наблюдаются воспалительные заболевания кожи, отеки и опухшие пальцы рук, скелетно-мышечное воспаление или такие конституциональные проявления, как утомляемость. Избыточное отложение коллагена в коже пациентов делает кожу толстой и жесткой. У некоторых пациентов наблюдаются органые проявления заболевания, такие как фиброз легких, легочная артериальная гипертензия, почечная недостаточность или желудочно-кишечные осложнения. Кроме того, одним из наиболее распространенных проявлений иммунного вовлечения является наличие аномальных уровней аутоиммунных антител к ядру собственных клеток (антиядерных антител или ANA), которые наблюдаются почти у всех с SSc (Guiducci S и соавт., Isr Med Assoc J 2016; 18: 141-43). ILD и легочная артериальная гипертензия (PAH) являются наиболее частыми причинами смерти пациентов с SSc (Tyndall AJ и соавт. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1809-15).

Пациентов с SSc подразделяют на две основные подгруппы заболеваний: диффузный кожный системный склероз и ограниченный кожный системный склероз (LeRoy EC, и соавт., J Rheumatol 1988; 15:202-5). Три клинических признака - чрезмерный фиброз (рубцевание), васкулопатия и аутоиммунитет -по-видимому, лежат в основе процессов, которые приводят к различным проявлениям, характерным для SSc. В настоящее время SSc рассматривают как проявление нерегулируемого или дисфункционального восстановления соединительной ткани до повреждения (Denton CP и соавт., Lancet 2017; 390: 1685-99).

Поэтому желательно обеспечить сильнодействующие ингибиторы АТХ.

Обзор ингибиторов АТХ различных структурных классов представлен в D. Castagna и соавт. (J. Med. Chem. 2016, 59, 5604-5621). В заявке WO 2014/139882 раскрыты соединения, которые являются ингибиторами АТХ, имеющие обобщенную структурную формулу:



Пример 2 там дополнительно описан в N. Desroy, и соавт. (J. Med. Chem. 2017, 60, 3580-3590 как пример 11) в качестве первого в своем классе ингибитора АТХ, проходящего клиническую оценку для лечения идиопатического легочного фиброза. У С. Kutruff, и соавт. (ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257) раскрыт ингибитор АТХ В1-2545 (пример 19), который значительно снижает уровни LPA *in vivo*.

### Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении представлены новые пиридазины, которые неожиданно являются сильными ингибиторами аутоксина (анализ А), которые дополнительно характеризуются:

высокой эффективностью в цельной крови человека (анализ В) и существенным снижением уровней концентрации LPA в плазме *in vivo* в течение нескольких часов (анализ С).

Соединения в соответствии с настоящим изобретением пригодны в качестве средств для лечения или профилактики заболеваний или состояний, в которых участвуют активность АТХ и/или передача сигналов LPA, которые вовлечены в этиологию или патологию заболевания или иным образом связаны по меньшей мере с одним симптом болезни. Передача сигналов АТХ-LPA задействована, например, в ангиогенезе, хроническом воспалении, аутоиммунных заболеваниях, фиброзных заболеваниях, прогрессировании рака и метастазировании опухолей.

Соединения в соответствии с изобретением превосходят соединения, раскрытые в предшествующем уровне техники, с точки зрения комбинации следующих параметров:

действенность в качестве ингибиторов АТХ,  
действенность в качестве ингибиторов АТХ в цельной крови человека,  
снижение уровней концентрации LPA в плазме *in vivo* в течение нескольких часов.

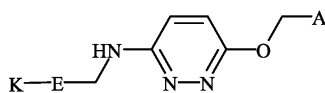
АТХ представляет собой растворимый белок плазмы, который активен в гепаринизированной цельной крови. Его субстрат LPC имеет высокую избыточность, его концентрация находится в диапазоне мкм. Таким образом, анализ цельной крови при физиологических концентрациях субстрата является весьма актуальным анализом, позволяющим прогнозировать эффективность ингибиторов АТХ *in vivo*.

Снижение LPA *in vivo* определяют путем измерения концентрации LPA в плазме после перорального введения соединений в соответствии с настоящим изобретением. LPA представляет собой очень сильный биоактивный липид, который эффективно активизирует нисходящие пути через LPA-рецепторы 1-6 в зависимости от концентрации. Выраженную и стойкую блокировку образования LPA посредством ингибирования АТХ оценивают путем измерения степени уменьшения LPA через 8 часов после введения дозировки соединения. Таким образом, сильное снижение уровня LPA в плазме через 8 часов свидетельствует об эффективности и устойчивой продолжительности действия *in vivo*, а также об устойчивом целевом воздействии на рецепторы LPA.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением структурно отличаются от примеров 2 и 12 в заявке WO 2014/139882 и примера 19 в ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257 тем, что они содержат центральное пиридазиновое ядро с заместителями в 3- и 6-положениях. Это структурное различие неожиданно приводит к превосходной комбинации (i) ингибирования АТХ, (ii) ингибирования АТХ в цельной крови человека и (iii) снижения уровней концентрации LPA в плазме *in vivo* в течение нескольких часов.

Следовательно, соединения в соответствии с настоящим изобретением демонстрируют высокое взаимодействие с мишенью *in vivo*, и можно ожидать, что они будут иметь более высокую эффективность у людей.

В настоящем изобретении представлены новые соединения в соответствии с формулой (I)

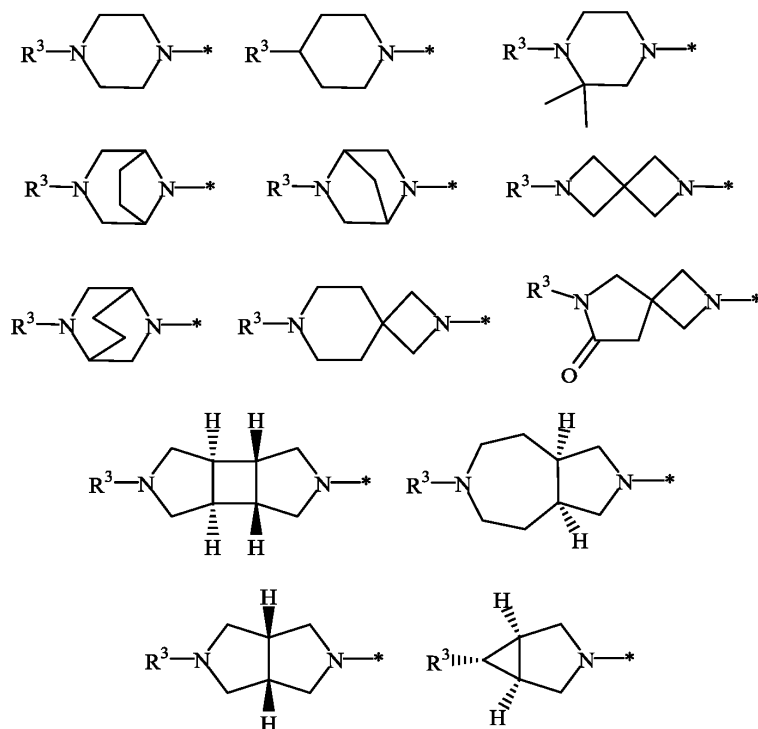


(I)

в которой А представляет собой пиридил, замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей фтор и F<sub>1,7</sub>-фтор-C<sub>1,3</sub>-алкил;

Е представляет собой фенилен или пиридиндил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей фтор и F<sub>1-7</sub>-фтор-C<sub>1-3</sub>-алкил;

К выбран из группы, включающей



R<sup>3</sup> выбран из группы, включающей R<sup>4</sup>(O)C-, оксетанил, метил, R<sup>5</sup>(O)C(CH<sub>3</sub>)N- и R<sup>5</sup>(O)CHN-;

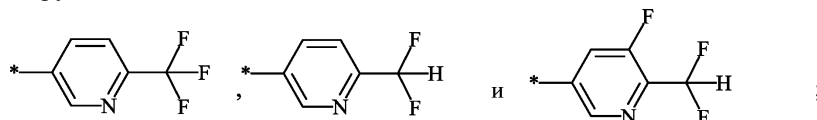
R<sup>4</sup> представляет собой метил;

R<sup>5</sup> представляет собой метил.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению формулы (I), в которой А представляет собой пиридил, замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей F, F<sub>1,3</sub>-фтор-C<sub>1</sub>-алкил; и заместители Е и К определены как в предыдущем варианте осуществления.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению формулы (I), в которой А представляет собой пиридил, замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей F, F<sub>2</sub>НС и F<sub>3</sub>С; и заместители Е и К определены как в предыдущем варианте осуществления.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению формулы (I), в которой А выбран из группы, включающей

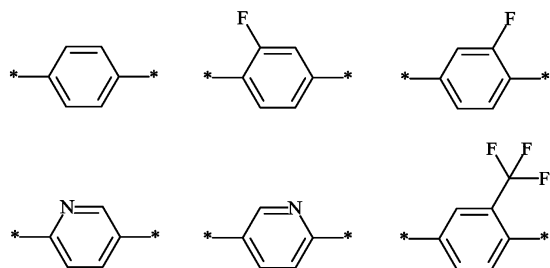


и заместители Е и К определены как в любом из предыдущих вариантов осуществления.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению формулы (I), в которой Е представляет собой фенилен или пиридиндил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей F, F<sub>2</sub>НС и F<sub>3</sub>С; и заместители А и К определены как в любом из предыдущих вариантов осуществления.

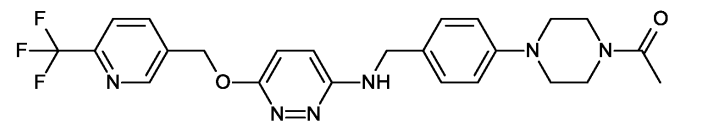
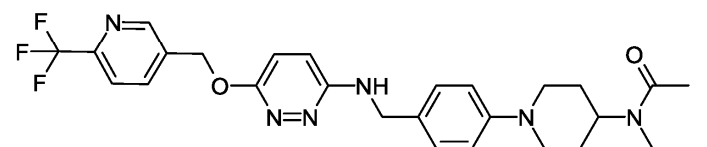
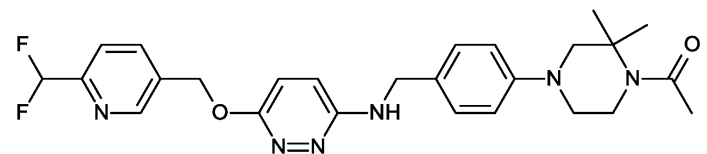
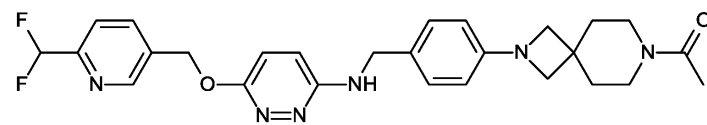
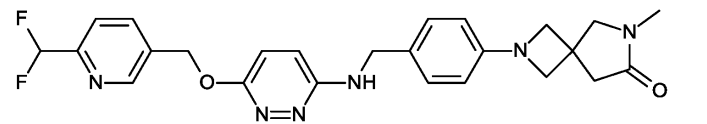
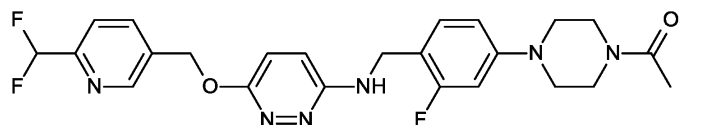
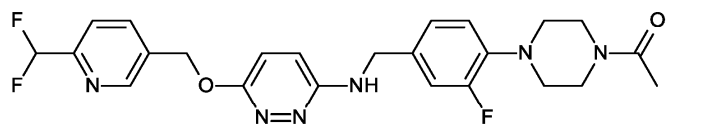
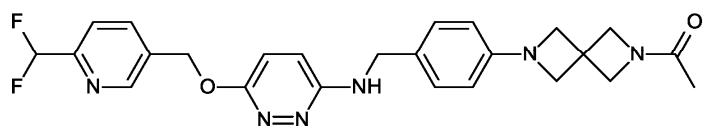
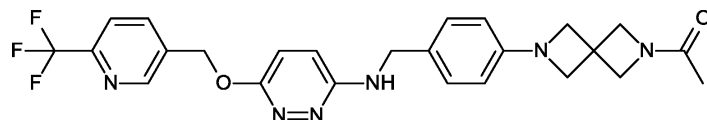
Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению формулы (I), в которой Е представляет собой фенилен или пиридиндил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей F и F<sub>3</sub>С; и заместители А и К определены как в любом из предыдущих вариантов осуществления.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению формулы (I), в которой Е выбран из группы, включающей



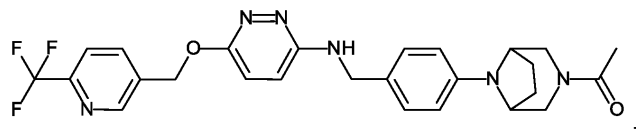
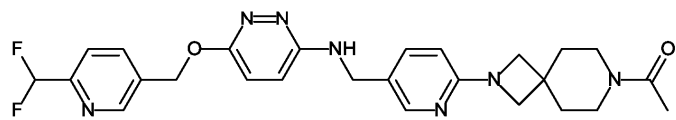
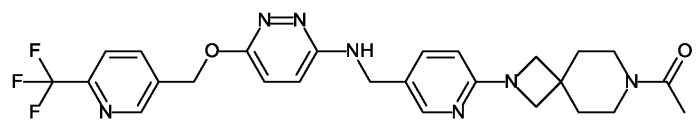
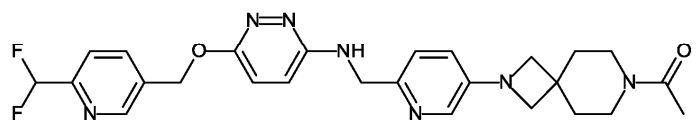
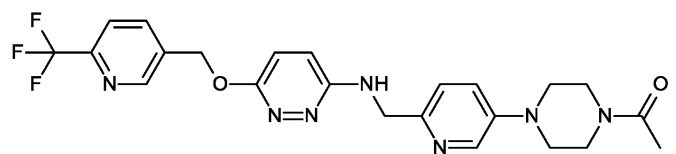
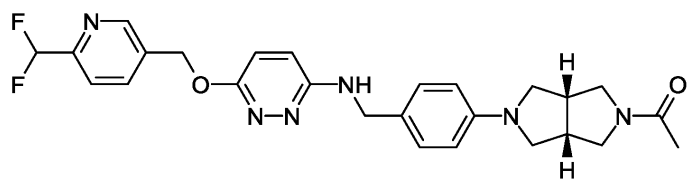
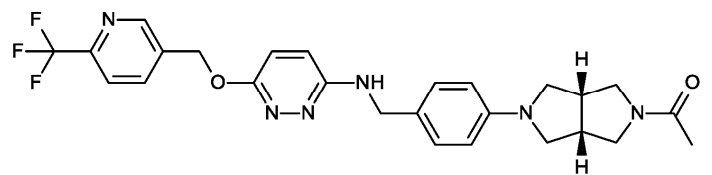
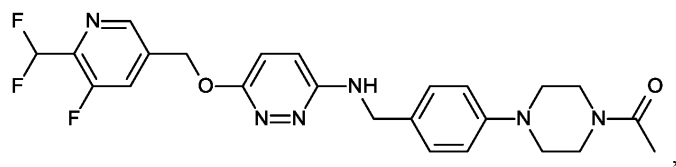
и заместители А и К определены как в любом из предыдущих вариантов осуществления.

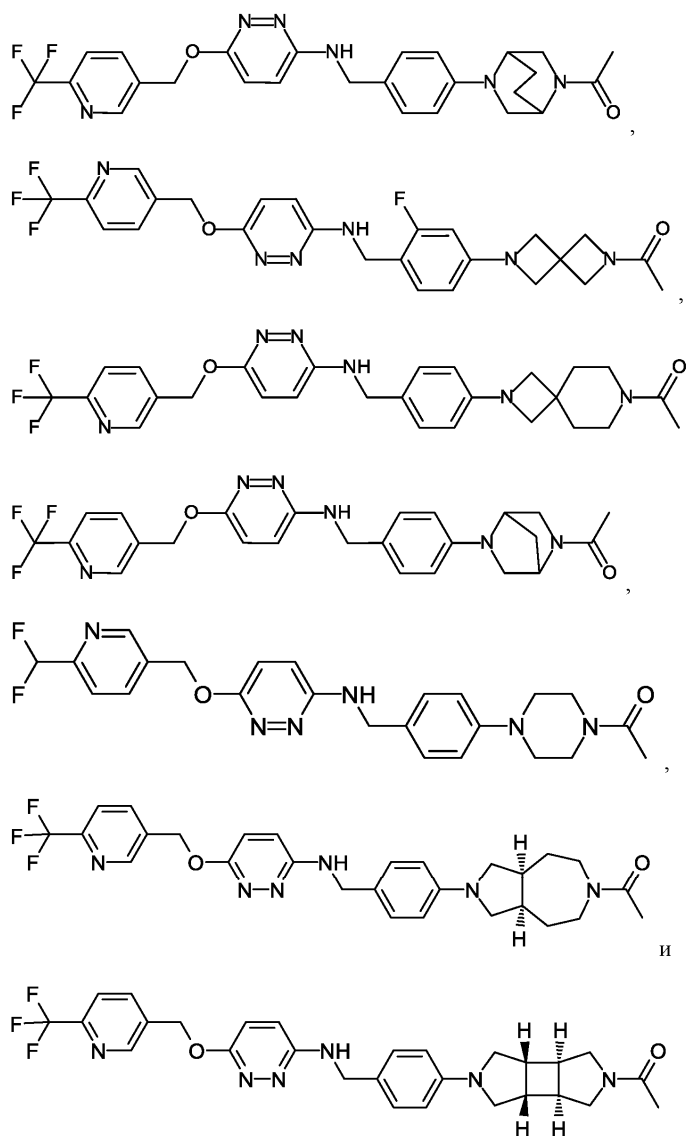
Предпочтение отдают соединению формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением, выбранному из группы, включающей





046174





Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы I в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением для применения в качестве лекарственного средства.

Используемые термины и определения.

Терминам, не определенным в настоящем изобретении конкретно, следует придавать значения, которые им придавал бы специалист в данной области в свете раскрытия и контекста. Однако при использовании в описании, если не указано иное, следующие термины имеют указанное значение, и соблюдаются следующие соглашения.

В группах, радикалах или фрагментах, определенных ниже, количество атомов углерода часто указано перед группой, например, C<sub>1-6</sub>-алкил означает алкильную группу или радикал, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. Как правило, в таких группах, как HO, H<sub>2</sub>N, (O)S, (O)<sub>2</sub>S, NC (циано), HOOC, F<sub>3</sub>C или т.п., специалист в данной области техники может увидеть точку (точки) присоединения радикала к молекуле по свободным валентностям самой группы. Для комбинированных групп, содержащих две или большее количество подгрупп, последняя названная подгруппа представляет собой точку присоединения радикала, например, заместитель "арил-C<sub>1-3</sub>-алкил" означает арильную группу, которая связана с C<sub>1-3</sub>-алкильной группой, последний из которых связан с ядром или с группой, к которой присоединен заместитель.

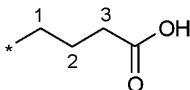
В случае, если соединение в соответствии с настоящим изобретением представлено в форме химического названия и в виде формулы, в случае любого расхождения преимущественную силу имеет формула. Звездочка может быть использована в подформулах для обозначения связи, которая связана с основной молекулой, как определено.

Нумерация атомов заместителя начинается с атома, ближайшего к ядру или группе, к которой при-



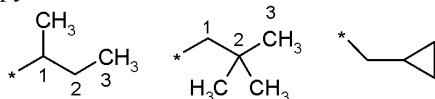
соединен заместитель.

Например, термин "3-карбоксопропильная группа" представляет собой следующий заместитель:



где карбокси-группа присоединена к третьему атому углерода пропильной группы.

Термины "1-метилпропильная", "2,2-диметилпропильная" или "циклопропилметильная" группа представляют собой следующие группы:



Звездочка может быть использована в подформулах для обозначения связи, которая связана с основной молекулой, как определено.

Используемый в настоящем изобретении термин "замещенный" означает, что любой один или несколько атомов водорода в указанном атоме замещены атомами, выбранными из указанной группы, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена, и что замещение приводит к стабильному соединению.

Термин "C<sub>1-n</sub>-алкил", где n представляет собой целое число, выбранное из 2, 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 4 или 6, либо отдельно, либо в сочетании с другим радикалом означает ациклический, насыщенный, разветвленный или линейный углеводородный радикал с от 1 до n атомов C. Например, термин C<sub>1-5</sub>-алкил охватывает радикалы H<sub>3</sub>C-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)- и H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-.

Термин "галоген" означает хлор, бром, йод и фтор. Под термином "галоген", добавленным к "алкильной", "алкиленовой" или "циклоалкильной" группе (насыщенной или ненасыщенной), понимается такая алкильная или циклоалкильная группа, в которой один или несколько атомов водорода заменены атомом галогена, выбранным из числа фтора, хлора или брома, предпочтительно фтора и хлора, особенно предпочтительным является фтор. Примеры включают: H<sub>2</sub>FC-, HF<sub>2</sub>C-, F<sub>3</sub>C-.

Термин "фенил" относится к радикалу следующего кольца



Термин "пиридинил" относится к радикалу следующего кольца



Термин "пиридазин" относится к следующему кольцу



Термин "оксетанил" относится к следующему кольцу



Если конкретно не указано, то в описании и прилагаемой формуле изобретения, приведенная химическая формула или название должны охватывать таутомеры и все стерео-, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, E/Z-изомеры и т. д.) и их рацематы, а также их смеси в различных пропорциях отдельных энантиомеров, смеси диастереомеров или смеси любых из вышеуказанных форм, где такие изомеры и энантиомеры существуют, а также соли, включая их фармацевтически приемлемые соли и их сольваты, такие как, например, гидраты, включая сольваты свободных соединений или сольваты соли соединения.

Как правило, по существу чистые стереоизомеры могут быть получены в соответствии с принципами синтеза, известными специалисту в данной области, например, разделением соответствующих смесей, используя стереохимически чистые исходные вещества и/или путем стереоселективного синтеза. Из уровня техники известно, как получить оптически активные формы, например, путем разделения рацемических форм или путем синтеза, например, исходя из оптически активных исходных веществ и/или с использованием хиральных реагентов.

Энантиомерно чистые соединения в соответствии с настоящим изобретением или промежуточные соединения могут быть получены посредством асимметричного синтеза, например, путем получения и последующего разделения соответствующих диастереомерных соединений или промежуточных соединений, которые могут быть разделены известными способами (например, хроматографическим разделением или кристаллизацией) и/или путем использования хиральных реагентов, таких как хиральные исходные вещества, хиральные катализаторы или хиральные вспомогательные вещества.

Кроме того, специалисту в данной области известно, как получить энантиомерно чистые соедине-

ния из соответствующих рацемических смесей, например, путем хроматографического разделения соответствующих рацемических смесей на хиральных неподвижных фазах; или путем разделения рацемической смеси с использованием подходящего разделяющего агента, например, посредством образования диастереомерной соли рацемического соединения с оптически активными кислотами или основаниями, последующим разделением солей и высвобождением желаемого соединения из соли; или путем дериватизации соответствующих рацемических соединений оптически активными хиральными вспомогательными реагентами с последующим разделением диастереомеров и удалением хиральной вспомогательной группы; или путем кинетического разделения рацемата (например, путем ферментативного разделения); энантиоселективной кристаллизацией из конгломерата энантиоморфных кристаллов в подходящих условиях; или путем (фракционной) кристаллизации из подходящего растворителя в присутствии оптически активного хирального вспомогательного вещества.

Фраза "фармацевтически приемлемый" использована в настоящем изобретении для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск.

Используемый в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение образует соль или комплекс с кислотой или основанием.

Примеры кислот, образующих фармацевтически приемлемую соль с исходным соединением, содержащим основную группу, включают в себя минеральные или органические кислоты, такие как бензолсульфовая кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, этансульфовая кислота, фумаровая кислота, гентизиновая кислота, бромистоводородная кислота, соляная кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфовая кислота, 4-метилбензолсульфовая кислота, фосфорная кислота, салициловая кислота, янтарная кислота, серная кислота и винная кислота.

Примеры катионов и оснований, образующих фармацевтически приемлемую соль с исходным соединением, содержащим кислотный фрагмент, включают в себя  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{NH}_4^+$ , L-аргинин, 2,2'-иминобисэтанол, L-лизин, N-метил-D-глюкамин или трис(гидроксиметил)-аминометан.

Фармацевтически приемлемые соли в соответствии с настоящим изобретением можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены взаимодействием свободных кислотных или основных форм этих соединений с достаточным количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, или их смесь.

Соли других кислот, кроме упомянутых выше, которые, например, применимы для очистки или выделения соединений в соответствии с настоящим изобретением (например, трифторацетатных солей), также составляют часть настоящего изобретения.

Биологические анализы.

Биологическую активность соединений определяли следующими методами.

Анализ А: биохимический анализ АТХ.

5 нМ рекомбинантного АТХ (Cayman Chemicals) добавляли к 50 мМ буфера Tris (рН 8.0), содержащего 3 мМ KCl, 1 мМ CaCl<sub>2</sub>, 1 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,14 мМ NaCl, и 0,1% бычий сывороточный альбумин. Исследуемые соединения растворяли в ДМСО и тестировали в диапазоне от 0,1 нМ до 10 мкМ. Ферментативную реакцию (22,5 мкл) запускали добавлением 2,5 мкл 10 мкМ 18:1 LPC (Avanti Lipids, Алабама, США). После 2-часовой инкубации при комнатной температуре реакцию останавливали добавлением 20 мкл воды, содержащей 500 нМ 20:4 LPA в качестве внутреннего стандарта и 100 мкл 1-бутанола для экстракции LPA. Затем планшеты центрифугировали при 4000 об/мин, 4°C, в течение 2 мин. Полученную верхнюю бутанольную фазу непосредственно использовали для впрыска в систему RapidFire (Agilent).

Автоматический пробоотборник RapidFire был соединен с бинарным насосом (Agilent 1290) и Triple Quad 6500 (ABSciex, Торонто, Канада). Эта система была оборудована петлей на 10 мкл, 5-мкл картриджем Waters Atlantis HILIC (Waters, Elstree, UK), 90% ацетонитрилом, содержащим 10 мМ цетата аммония в качестве элюента А и 40% ацетонитрила, содержащего 10 мМ цетата аммония в качестве элюента В. Подробнее см. (Bretschneider и соавт., SLAS Discovery, 2017). МС работала в отрицательном режиме с температурой источника 550°C, завесным газом=35, газом 1=65, и газом 2=80. Были определены следующие переходы и параметры МС (DP: потенциал декластеризации и SE: столкновение энергии) для соответствующих LPA: 18:1 LPA при 435.2/152.8, DP=-40, SE=-28 и 20:4 LPA при 457.2/152.8, DP=-100, SE=-27).

За образованием 18:1 LPA наблюдали и оценивали как отношение к 20:4 LPA.

Таблица 1

Биологические данные для соединений в соответствии с изобретением, полученные в анализе А

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

Таблица 2

Биологические данные для соединений предшествующего уровня техники (примеры 2 и 12 в WO 2014/139882), как получено в анализе А

Пример в WO 2014/139882	АТХ LPA человека IC <sub>50</sub> [нМ]
2	5
12	2

Таблица 3

Биологические данные для соединений предшествующего уровня техники (пример 19 в ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257), как получено в анализе А

Пример в ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257	АТХ LP человека IC <sub>50</sub> [нМ]
19	2.2

Анализ В: анализ АТХ цельной крови.

К 45 мкл цельной крови человека добавляли 5 мкл исследуемого соединения, растворенного в фосфатно-солевом буфере (диапазон концентраций 0,12 нМ - 100 мкМ). Эту смесь инкубировали в течение 1 ч при 37°C и останавливали добавлением 100 мкл 40 мМ динатрий гидрофосфатного буфера, содержащего 30 мМ лимонной кислоты (рН 4) и 1 мкМ 17:0 LPA (внутренний стандарт). LPA экстрагировали посредством добавления 500 мкл 1-бутанола с последующим 10-минутным центрифугированием при 4000 об/мин, 4°C. Из полученного органического супернатанта аликвоту 200 мкл переносили в 96-луночный планшет и переносили на измерение МС/МС на основе RapidFire.

Автоматический пробоотборник RapidFire был соединен с бинарным насосом (Agilent 1290) и Triple Quad 6500 (ABSciex, Торонто, Канада). Эта система была оснащена петлей на 10 мкл, 5-мкл картриджем Waters Atlantis HILIC (Waters, Elstree, UK), 90% ацетонитрилом, содержащим 10 мМ ацетата аммония в качестве элюента А и 40% ацетонитрилом, содержащим 10 мМ ацетата аммония в качестве элюента В. Подробнее см. Bretschneider и соавт., SLAS Discovery, 2017, 22, 425-432. МС работала в отрицательном режиме с температурой источника 550°C, завесным газом=35, газом 1=65 и газом 2=80. Были определены следующие переходы и параметры МС (DP: потенциал декластеризации и CE: энергия столкновения) для соответствующих LPA: 18:2 LPA при 433.2/152.8, DP=-150, CE=-27 и 17:0 LPA при 423.5/152.8, DP=-100.

За образованием 18:2 LPA наблюдали и оценивали как отношение к 17:0 LPA.

Таблица 4

Биологические данные для соединений в соответствии с изобретением, как получено в анализе В

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

Таблица 5

Биологические данные для соединений предшествующего уровня техники (примеры 2 и 12 в WO 2014/139882), как получено в анализе В

Пример в WO 2014/139882	Цельная кровь человека LPA IC <sub>50</sub> [нМ]
2	370
12	50

Таблица 6

Биологические данные для соединений предшествующего уровня техники (пример 19 в ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257), как получено в анализе В

Пример в ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257	Цельная кровь человека LPA IC <sub>50</sub> [нМ]
19	29

Анализ С: in vivo.

Исследуемое вещество растворяли в 0,5% натрозоле с добавлением 0,015% Tween 80 для перорального применения крысам в дозе 5 мг/кг. Образцы крови собирали перед введением соединения и через 8 ч после нанесения на лед с использованием EDTA в качестве коагулирующего средства. Затем плазму готовили центрифугированием и хранили до анализа при -20°C.

LPA из образцов плазмы экстрагировали с использованием процедуры, описанной у Scherer и соавт. (Clinical chemistry 2009, 55, 1218-22). 35 мкл гепаринизированной плазмы смешивали с 200 мкл 40 мМ динатрий гидрофосфатного буфера, содержащего 30 мМ лимонной кислоты (pH 4) и 1 мкМ 17:0 LPA (внутренний стандарт). Затем добавляли 500 мкл бутанола и энергично встряхивали в течение 10 мин. После этого образцы центрифугировали при 4000 об/мин, 4°C, в течение 10 мин. 500 мкл органической верхней фазы переносили в свежий 96-луночный планшет и упаривали в слабом потоке азота 15 фунтов на квадратный дюйм в течение 45 мин. Полученный остаток растворяли в 100 мкл этанола перед анализом ЖХ-МС.

Метод ЖХ-МС для анализа образцов in vivo.

Triple Quad 6500 (ABSciex, Торонто, Канада) был оснащен системой ЖХ Agilent 1290 (Agilent, Санта-Клара, Калифорния), автоматическим пробоотборником СТС и ЖХ колонкой Atlantis 50×2.1-мм, 3-мкМ HILIC (Waters, Elstree, UK). Элюент А содержал 0,2% муравьиной кислоты и 50 мМ формиата аммония в воде, тогда как элюент В состоял из 0,2% муравьиной кислоты в ацетонитриле. Градиент ЖХ начинался с 95% растворителя В и снижался в течение 1,5 мин до 75% и в течение 0,2 мин до 50% растворителя В с дальнейшим увеличением скорости потока с 500 до 700 мкл·мин<sup>-1</sup>. На 1,8 мин концентрация растворителя В снова устанавливалась на 95% и оставалась постоянной в течение 0,7 мин для повторного уравнивания колонки. Наблюдали следующие виды LPA (DP: потенциал декластеризации

и СЕ: энергия столкновения): 16:0 LPA при 409.2/152.8, DP=-150, СЕ=-28; 18:0 LPA при 437.3/152.8, DP=-60, СЕ=-28; 18:1 LPA при 435.2/152.8, DP=-40, СЕ=-28; 18:2 LPA при 433.2/152.8, DP=-150, СЕ=-28; 20:4 LPA при 457.2/152.8, DP=-100, СЕ=-29 и 17:0 LPA при 423.5/152.8, DP=-100, СЕ=-36.

Истощение LPA в процентах рассчитывали на основе базовых уровней LPA до применения исследуемого соединения. Сумма LPA относится к видам 16:0; 18:0; 18:1; 18:2 и 20:4.

Таблица 7

Биологические данные для соединений в соответствии с изобретением, как получено в анализе С

Пример	Снижение LPA через 8 часов [%]
1.1	96.5
1.2	96.7
2.2	94.1
2.5	95.9
2.12	94.6
3	99.9

Таблица 8

Биологические данные для соединений предшествующего уровня техники (примеры 2 и 12 в WO 2014/139882), как получено в анализе С

Пример	Снижение LPA через 8 часов [%]
2	58.1
12	60.3

Таблица 9

Биологические данные для соединения предшествующего уровня техники (пример 19 в ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257), как получено в анализе С

Пример	Снижение LPA через 8 часов [%]
19	40.7

Способ лечения.

Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I), которые пригодны для предупреждения и/или лечения заболевания и/или состояния, связанного с или модулируемого посредством АТХ и/или биологической активностью LPA, включая, но не ограничиваясь лечением и/или предупреждением воспалительных состояний, фиброзных заболеваний, заболеваний дыхательной системы, почек, печени, сосудов и сердечно-сосудистых заболеваний, рака, глазных заболеваний, метаболических состояний, холестатического и других форм хронического зуда, острого и хронического отторжения трансплантата органов и заболеваний нервной системы.

Соединения общей формулы (I) пригодны для предупреждения и/или лечения воспалительных состояний, включая, помимо прочего, синдром Шегрена, артрит, остеоартрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку, воспалительное заболевание кишечника, воспалительные заболевания дыхательных путей, такие как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хроническая астма; фиброзные заболевания, включая, помимо прочего, интерстициальные заболевания легких (ILD), включая прогрессирующие фиброзирующие интерстициальные заболевания легких (PFILD), такие как идиопатический фиброз легких (IPF) и SSC-ILD, семейные интерстициальные заболевания легких, фиброз миокарда и сосудов, фиброз почек, фиброз печени, фиброз легких, фиброз кожи, коллагеновые сосудистые заболевания, включая системный склероз (SSc) и инкапсулирующий перитонит; заболевания дыхательной системы, включая, помимо прочего, диффузные паренхиматозные заболевания легких различной этиологии, включая ятрогенный фиброз, вызванный лекарственными средствами, профессиональный фиброз и/или фиброз, вызванный окружающей средой, системные заболевания и васкулиты, гранулематозные заболевания (саркоидоз, гиперчувствительная пневмония), почечные заболевания, включая, но не ограничиваясь острым повреждением почек и хроническим заболеванием почек с протеинурией и без нее, включая терминальную стадию почечной недостаточности (ESRD, фокальный сегментарный гломерулярный склероз, IgA нефропатию, васкулиты/системные заболевания, а также острое и хроническое отторжение трансплантата почки; заболевания печени, включая, помимо прочего, цирроз печени, застой в печени, холестатическое заболевание печени, включая зуд, первичный билиарный холангит, неалкогольный стеатогепатит и острое и хроническое отторжение трансплантата печени; сосудистые заболевания, включая, помимо прочего, атеросклероз, тромботические сосудистые заболевания, а также тромботические микроангиопатии, пролиферативную артериопатию (как, например, набухшие миоинтимальные клетки, окруженные слизистым внеклеточным матриксом и узелковое утолщение), эндотелиальную дисфункцию; сердечно-сосудистые заболевания, включая, помимо прочего, острый коронарный синдром, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, артериальную и легочную гипертензию, сердечную аритмию, такую как фибрилляция предсердий, инсульт и другие сосудистые поражения; рак и метастазы рака, включая, помимо прочего, рак молочной железы, рак яичников, рак легких, рак предстательной желе-

зы, мезотелиому, глиому, карциному печени, рак желудочно-кишечного тракта и их прогрессирование и метастатическую агрессивность; глазные заболевания, включая, но не ограничиваясь ими, пролиферативную и непролиферативную (диабетическую) ретинопатию, сухую и влажную форму возрастной макулярной дегенерации сетчатки (AMD), макулярный отёк сетчатки, окклюзия центральной артерии/вен, травматическое повреждение, глаукома; метаболические состояния, включая, помимо прочего, ожирение, дислипидемию и диабет; состояния нервной системы, включая, помимо прочего нейропатическую боль, болезнь Альцгеймера, шизофрению, нейровоспаление (например, астроглиоз), периферические и/или вегетативные (диабетические) невропатии.

Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (I) для применения в качестве лекарственного средства.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы (I) для лечения и/или предотвращения заболевания и/или состояния, связанного с или модулируемого посредством АТХ и/или биологической активностью LPA.

К тому же, настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы (I) для лечения и/или предотвращения заболевания и/или состояния, связанного с или модулируемого посредством АТХ и/или биологической активностью LPA, включая, но не ограничиваясь воспалительными состояниями, фиброзными заболеваниями, заболеваниями дыхательной системы, заболеваниями почек, заболеваниями печени, сосудистыми и сердечно-сосудистыми заболеваниями, раком, заболеваниями глаз, метаболическими состояниями, холестатическими и другими формами хронического зуда, а также острыми и хроническими отторжениями трансплантата и заболеваниями нервной системы.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы (I) для лечения и/или предотвращения воспалительных состояний, включая, но не ограничиваясь этим, синдром Шегрена, артрит, остеоартрит, множественный склероз, системную красную волчанку, воспалительное заболевание кишечника, воспалительные заболевания дыхательных путей, такие как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хроническая астма; фиброзные заболевания, включая, но не ограничиваясь этим но не ограничиваясь этим (ILD), включая прогрессирующие фиброзирующие интерстициальные заболевания легких (PFILD), такие как идиопатический фиброз легких (IPF) и SSC-ILD, семейное интерстициальное заболевание легких, фиброз миокарда и сосудов, почечный фиброз, фиброз печени, легочный фиброз, фиброз кожи, коллагеновые сосудистые заболевания, включая системный склероз (SSc) и инкапсулирующий перитонит; заболевания дыхательной системы, включая, помимо прочего, диффузные паренхиматозные заболевания легких различной этиологии, включая ятрогенный фиброз, вызванный лекарственными средствами, профессиональный фиброз и/или фиброз, вызванный окружающей средой, системные заболевания и васкулиты, гранулематозные заболевания (саркоидоз, гиперчувствительная пневмония), почечные заболевания, включая, помимо прочего, острое повреждение почек и хроническое заболевание почек с протеинурией и без нее, включая терминальную стадию почечной недостаточности (ESRD, очаговый сегментарный гломерулярный склероз, IgA-нефропатию, васкулиты/системные заболевания, а также острое и хроническое отторжение трансплантата почки; состояния печени, включая, но не ограничиваясь ими, цирроз печени, застой в печени, холестатическое заболевание печени, включая зуд, первичный билиарный холангит, неалкогольный стеатогепатит и острое и хроническое отторжение трансплантата печени; сосудистые состояния, включая, помимо прочего, атеросклероз, тромботическое сосудистое заболевание, а также тромботические микроангиопатии, пролиферативную артериопатию (как, например, набухшие миоинтимальные клетки, окруженные муциновым внеклеточным матриксом и узловым утолщением), эндотелиальную дисфункцию; сердечно-сосудистые состояния, включая, помимо прочего, острый коронарный синдром, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, артериальную и легочную гипертензию, сердечную аритмию, такую как фибрилляция предсердий, инсульт и другие сосудистые поражения; рак и метастазы рака, включая, помимо прочего, рак молочной железы, рак яичников, рак легких, рак предстательной железы, мезотелиому, глиому, карциному печени, рак желудочно-кишечного тракта и их прогрессирование и метастатическую агрессивность; глазные заболевания, включая, но не ограничиваясь ими, пролиферативную и непролиферативную (диабетическую) ретинопатию, сухую и влажную форму возрастной макулярной дегенерации сетчатки (AMD), макулярный отёк сетчатки, окклюзия центральной артерии/вен, травматическое повреждение, глаукома; метаболические состояния, включая, помимо прочего, ожирение, дислипидемию и диабет; состояния нервной системы, включая, помимо прочего нейропатическую боль, болезнь Альцгеймера, шизофрению, нейровоспаление (например, астроглиоз), периферические и/или вегетативные (диабетические) невропатии.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (I) для применения при лечении и/или предупреждении вышеупомянутых заболеваний и состояний.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы (I) для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предупреждения вышеупомянутых заболеваний и состояний.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения данное изобретение относится к способам лечения или предупреждения вышеупомянутых заболеваний и состояний, причем способ включает в себя введение эффективного количества соединения общей формулы (I) человеку.

Фармацевтические композиции.

Пригодные препараты для введения соединений формулы (I) будут очевидны для специалистов в данной области и включают в себя, например, таблетки, пилюли, капсулы, суппозитории, таблетки для рассасывания, пастилки, растворы, сиропы, эликсиры, саше, инъекции, ингаляционные средства, порошки и т. д.

Пригодные таблетки могут быть получены, например, путем смешивания одного или нескольких соединений в соответствии с формулой I с известными вспомогательными веществами, например, инертными разбавителями, носителями, разрыхлителями, адьювантами, поверхностно-активными веществами, связующими веществами и/или смазывающими веществами.

Комбинированная терапия.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением можно комбинировать с другими вариантами лечения, которые, как известно, используют в данной области, так что для лечения показания, при котором настоящее изобретение применимо одновременно используют по меньшей мере два активных соединения в эффективных количествах. Хотя комбинированная терапия предпочтительно включает введение пациенту двух активных соединений одновременно, нет необходимости, чтобы эти соединения были введены пациенту в одно и то же время, хотя эффективные количества отдельных соединений будут присутствовать в организме пациента в одно и то же время. Соединения в соответствии с настоящим изобретением можно вводить с одним или несколькими составляющими комбинации, как иначе описано в настоящем изобретении.

Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, отличающееся тем, что соединение формулы (I) вводят в дополнение к лечению одной или несколькими противовоспалительными молекулами из списка, включающего в себя модуляторы IL6, модуляторы против IL6R и модуляторы IL13/IL-4 JAKi.

В соответствии с другим аспектом изобретение обеспечивает соединение формулы (I) в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, отличающееся тем, что соединение формулы (I) вводят в дополнение к лечению одной или несколькими антифиброзными молекулами из перечня, включающего в себя агонисты CB2, модуляторы TGF, модуляторы FGFR, ингибиторы VEGFR, ингибиторы PDGFR, модуляторы FGF, модуляторы интегрина  $\alpha v\beta 6$ , антитела против CTGF, ингибиторы ROCK2, rhPTX-2 (пентраксин-2), ингибиторы JNK1, ингибиторы LOXL2, ингибиторы галектина3, ингибиторы MK2, ингибиторы пути Wnt, ингибиторы TGFR, модуляторы PDE4, ингибиторы TRPA1 и модуляторы микроРНК.

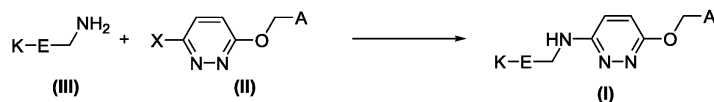
В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, отличающемуся тем, что соединение формулы (I) вводят в дополнение к нинтеданибу.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, отличающемуся тем, что соединение формулы (I) вводят в дополнение к пирфенидону.

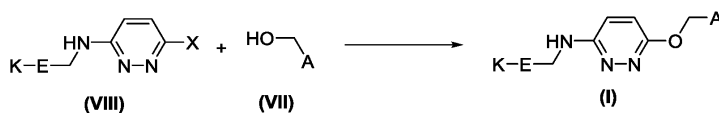
Получение.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены путем применения способов синтеза, которые известны специалисту в данной области и описаны в литературных источниках по органическому синтезу. Предпочтительно соединения получают аналогично способам получения, более подробно поясненным ниже, в частности, как описано в экспериментальном разделе.

Общие способы получения соединений по изобретению станут очевидны специалисту в данной области при изучении следующих схем. Исходные вещества могут быть получены способами, описанными в литературных источниках или в настоящем изобретении, или могут быть получены аналогичным или сходным способом. Любые функциональные группы в исходных веществах или промежуточных соединениях могут быть защищены с использованием обычных защитных групп. Эти защитные группы могут быть снова отщеплены на подходящей стадии последовательности реакций с использованием методов, известных специалисту в данной области.



Соединения общей формулы (I) могут быть получены посредством опосредованных палладием реакций Бухвальда или опосредованных медью реакций Ульмана пиридазинилгалогенидов или трифлатов (II) с аминами (III), где X представляет собой уходящую группу, которая обозначает, например, Cl, Br, I или OTf (трифлат).



Соединения общей формулы (I) альтернативно могут быть получены с помощью опосредованных палладием реакций Бухвальда, или опосредованных медью реакций Ульмана пиридазинилгалогенидов или трифлатов (VIII) со спиртами (VII), где X представляет собой уходящую группу, которая, например, обозначает Cl, Br, I или OTf (трифлат).

### Примеры

Экспериментальная часть.

Приведенные ниже примеры предназначены для пояснения настоящего изобретения, не ограничивая его. Термины "температура окружающей среды" и "комнатная температура" используют взаимозаменяемо и обозначают температуру около 20°C.

Сокращения:

9-BBN	9-Борабицикло(3.3.1)нонан
водн.	водный
ACN	ацетонитрил
AcOH	уксусная кислота
Woc	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
Brett Phos	2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-три- <i>i</i> -пропил-1,1'-бифенил
Brett Phos Pd G3	метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три- <i>i</i> -пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II)
°C	градус Цельсия
CDI	карбонилдимидазол
CO	монооксид углерода
конц.	концентрированный
CPHOS Pd G3	[(2-дициклогексилфосфино-2',6'-бис(N,N-диметиламино) -1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладий(II) метансульфонат
CuI	йодид меди (I)
Cy	циклогексан
d	день
DCM	дихлорметан
DIPE	диизопропиловый эфир
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамид
DMFA	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMI	1,3-диметил-2-имидазолидинон
DMCO	диметилсульфоксид
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EE	этилацетат
ЭРИ-МС	масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
Пр.	пример
экв.	эквивалент
г	грамм
ч.	час
HATU	<i>N,N,N',N'</i> -тетраметил- <i>O</i> -(7-азабензотриазол-1-ил)урания гексафторфосфат
HCl	хлористый водород
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
JOSIPHOS SL-J009-1 Pd G3	{(R)-1-[(Sp)-2-(дициклогексилфосфино)ферроценил]этилди- <i>трет</i> -бутилфосфин}[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат калия
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	дигидрофосфат калия
KHSO <sub>4</sub>	гидросульфат калия
LiBH <sub>4</sub>	боргидрид лития



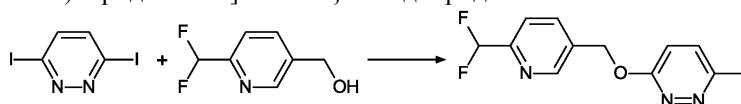
л	литр
L-selectride	три-втор-бутилборгидрид лития
M	молярная масса/г/моль
MeOH	метанол
MgSO <sub>4</sub>	сульфат магния
мг	миллиграмм
MgSO <sub>4</sub>	сульфат магния
мин	минута
мл	миллилитр
ммоль	миллимоль
N	1 моль/л
NaB(OAc) <sub>3</sub> H	триацетоксиборгидрид натрия
NaCl	хлорид натрия
NaN	гидрид натрия
NaHCO <sub>3</sub>	бикарбонат натрия
NaOAc	ацетат натрия
NaOH	гидроксид натрия
NaOtAm	трет-пентоксид натрия
NaOtBu	трет-бутилат натрия
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	сульфат натрия
Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	тиосульфат натрия
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	сульфат натрия
NEt <sub>3</sub>	триэтиламин
NH <sub>4</sub> Cl	хлорид аммония
NH <sub>4</sub> OH	гидроксид аммония
NMP	N-метил-2-пирролидон
№	номер
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
Pd/C	палладий на активированном угле
фунт/кв. дюйм	фунтов на квадратный дюйм
PTK	картридж фазового переноса
RP	обращенная фаза
КТ	комнатная температура (около 20°C)
Ву	время удерживания
RUPHOS паллада-цикл	хлор-(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2-аминоэтил)фенил]палладий(II) - метил- <i>t</i> -бутиловый эфир аддукт
нас.	насыщенный
SFC	сверхкритическая жидкостная хроматография
tBME	трет-бутилметилловый эфир
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
Об.-%	объемный процент
XANTPHOS	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
XPPhOS Pd G3	(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат
X-Phos	(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)

### Получение исходных соединений

Пример 1.

Пример 1.1.

3-{[6-(Дифторметил)пиридин-3-ил]метокси}-6-йодпиридазин



17,70 г (53,33 ммоль) 3,6-дигидропиридазина (CAS-№ 20698-04-8) и 8,50 г (53,41 ммоль) [6-(дифторметил)пиридин-3-ил]метанола (CAS-№ 946578-33-2) в 25 мл ТГФ охлаждают до 0°C и добавляют 2,33 г (53,3 ммоль) гидрида натрия (55 % чистота). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение ночи и концентрируют под сниженным давлением. Остаток разбавляют с водой (400 мл). Осадок фильтруют, промывают водой и *t*BME и сушат при 50°C в вакууме в течение ночи с получением 17,5 г продукта.

C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O (M=363,1 г/моль).

ЭРИ-МС: 364 [M+H]<sup>+</sup>.

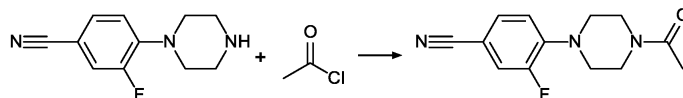
Ву (ВЭЖХ): 0,90 мин (метод А).

Следующие соединения получают по общей методике (пример 1.1), описанной выше:

Пример II.

Пример II.1.

4-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил



К раствору из 0,40 г (1,95 ммоль) 3-фтор-4-пиперазин-1-ил-бензонитрила (CAS-№ 182181-38-0) и 0,60 мл (4,30 ммоль) триэтиламина в 7 мл DCM добавляют 0,14 мл (1,95 ммоль) ацетилхлорида и смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывают посредством 0,09 мл (1,25 ммоль) триэтиламина и перемешивают при КТ в течение 2 ч. Органический слой промывают водой, сушат с помощью РТК и растворитель выпаривают при пониженном давлении, чтобы получить 0,5 г сырого продукта, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

 $C_{13}H_{14}FN_3O$  (M=247.3 г/моль).
ЭРИ-МС: 248 [M+H]<sup>+</sup>.

Vu (ВЭЖХ): 0,82 мин (метод В).

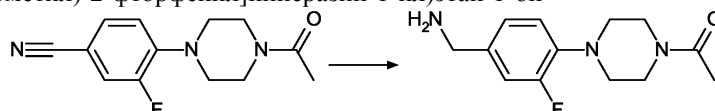
Следующие соединения получают по общей методике (пример II.1), описанной выше:

Пр.	Исходное вещество(а)	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	Время удерживания ВЭЖХ (метод) [мин]
II.2	VI.1		3 экв. NEt <sub>3</sub> ; 1 ч.	270 [M+H] <sup>+</sup>	0.87 (B)
II.3	VII.1		3 экв. NEt <sub>3</sub> ; 1 ч.; обработка нас. раствором KHSO <sub>4</sub> -/NaHCO <sub>3</sub>	242 [M+H] <sup>+</sup>	0.81 (B)
II.4	VI.2		3 экв. NEt <sub>3</sub> ; 1 ч.; промывают посредством раствора KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	242 [M+H] <sup>+</sup>	0.78 (B)
II.5	VI.4		3 экв. NEt <sub>3</sub> ; КТ; 5,5 ч.	242 [M+H] <sup>+</sup>	0.84 (E)
II.6	VI.5		3 экв. DIPEA; 1,5 экв. ацетилхлорида; 3 ч.; КТ; обработка нас. раствором NaHCO <sub>3</sub> -/1M KHSO <sub>4</sub> ; очистка колоночной хроматографией на силикагеле (градиент DCM/MeOH = 100:1 к 90:10 )	256 [M+H] <sup>+</sup>	0.86 (B)

Пример III.

Пример III.1.

1-(4-[4-(Аминометил)-2-фторфенил]пиперазин-1-ил)этан-1-он



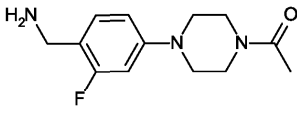
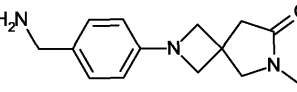
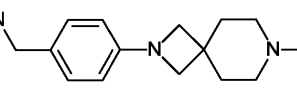
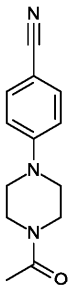
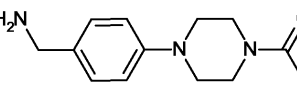
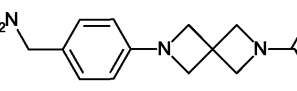
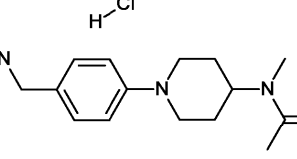
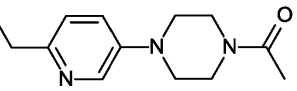
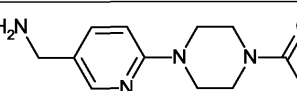
Смесь из 550 мг (2,22 ммоль) 4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрила (пример II.1), 55,0 мг никеля Ренея и 15 мл 7 н. аммиака в MeOH перемешивают в атмосфере водорода (50 фунт./кв. дюйм) при 50°C в течение ночи, фильтруют и упаривают в вакууме с получением 0,51 г продукта.

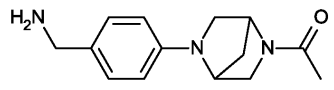
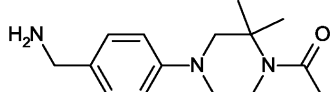
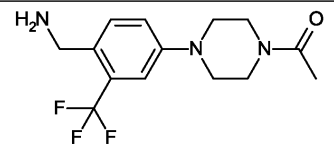
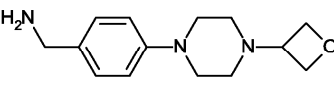
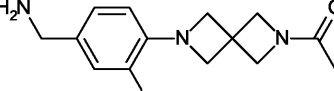
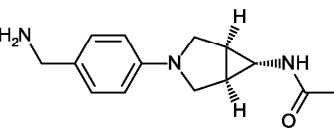
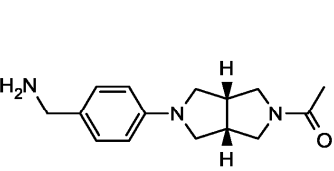




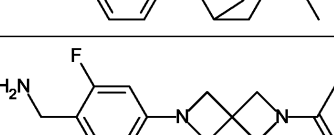
$C_{13}H_{18}FN_3O$  ( $M=251,3$  г/моль).

ЭРИ-МС: 252  $[M+H]^+$ .

Ву (ВЭЖХ): 0,68 мин (метод А).

Следующие соединения получают по общей методике (пример III.1), описанной выше:

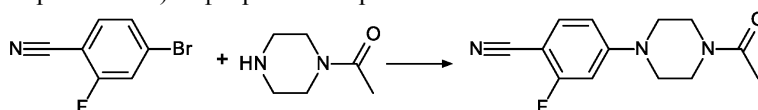
Пр.	Исходное вещество	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	Время удерживания ВЭЖХ (метод) [мин]
III.2	IV.1			252 $[M+H]^+$	0.69 (А)
III.3	V.1		3 ч.	229 $[M+H-NH_3]^+$	0.65 (А)
III.4	II.2		3 ч.	257 $[M+H-NH_3]^+$	0.72 (А)
III.5			40 °С; 48 ч.	217 $[M+H-NH_3]^+$	0.45 (Е)
III.6	II.3		3.5 ч.	283 $[M+H-NH_3]^+$	0.56 (В)
III.7	V.4		Продукт осаждают с помощью HCl в 1,4-диоксане	262 $[M+H]^+$	0.69 (А)
III.8	IX.1		40 °С; очистка с помощью ВЭЖХ	218 $[M+H-NH_3]^+$	0.61 (А)
III.9	IX.2		40 °С; очистка с помощью ВЭЖХ	218 $[M+H-NH_3]^+$	0.63 (А)

III.10	II.4		КТ; 20 ч.	229 [M-NH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	0.58 (B)
III.11	X			262 [M+H] <sup>+</sup>	0.67 (B)
III.12	IV.2		1 d	302 [M+H] <sup>+</sup>	0.68 (B)
III.13	V.7			248 [M+H] <sup>+</sup>	0.21 (B)
III.14	V.8			247 [M+H-NH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	0.68 (A)
III.15	II.5			229 [M+H-NH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	0.58 (E)
III.16	II.6		50 мг катализатор; 20 мл 7М NH <sub>3</sub> /MeOH; очистка с помощью ВЭЖХ	260 [M+H-NH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	0.67 (B)
III.17	X.3			275 [M+H] <sup>+</sup>	0.63 (A)
III.18	X.4			275 [M+H] <sup>+</sup>	0.66 (A)
III.19	X.5			260 [M+H] <sup>+</sup>	0.71 (A)
III.20	X.6			260 [M+H] <sup>+</sup>	0.72 (A)
III.21	X.8			264 [M+H] <sup>+</sup>	0.70 (A)

Пример IV.

Пример IV.1.

4-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторбензонитрил



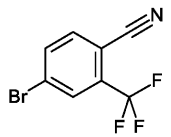
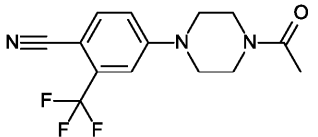
Смесь из 0,50 г (2.50 ммоль) 4-бром-2-фторбензонитрила (CAS-№ 105942-08-3), 0,32 г (2.50 ммоль) 1-(пиперазин-1-ил)этан-1-она (CAS № 13889-98-0), 1,63 г (5.00 ммоль) карбоната цезия и 0,05 г (0.06 ммоль) XPhos Pd G3 (CAS-№ 1445085-55-1) в 2 мл 1,4-диоксана перемешивают при 80°C в течение ночи. Ее разбавляют с водой. Оставшееся твердое вещество отфильтровывают, промывают посредством воды и сушат в атмосфере воздуха с получением 0,57 г продукта.

$C_{13}H_{14}FN_3O$  ( $M=247,3$  г/моль).

ЭРИ-МС: 248  $[M+H]^+$ .

Ву (ВЭЖХ): 0,79 мин (метод А).

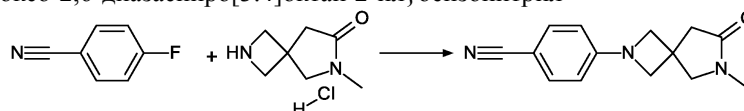
Следующее соединение получают по общей методике (пример IV.1), описанной выше:

Пр.	Исходное вещество	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	Время удерживания ВЭЖХ (метод) [мин]
IV.2			3 ч.; обработка: экстракция средством DCM; очистка путем кристалли- зации с DIPE	298 $[M+H]^+$	0.88 (В)

Пример V.

Пример V.1.

4-{6-Метил-7-оксо-2,6-дизаспиро[3.4]октан-2-ил}бензонитрил



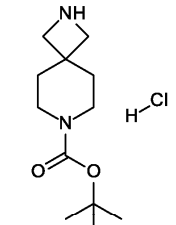
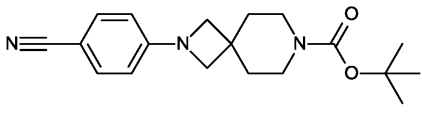
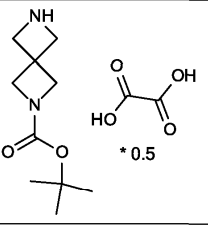
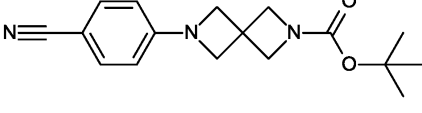
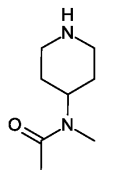
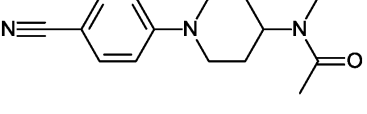
222 мг (1,81 ммоль) 4-фторбензонитрила (CAS № 1194-02-1) и 320 мг (1,81 ммоль) 6-метил-2,6-дизаспиро[3.4]октан-7-она гидрохлорида (CAS №2097951-61-4), разбавленного с 1,6 мл ДМСО обрабатывают с 790 мг (5,62 ммоль)  $K_2CO_3$  и перемешивают при  $120^\circ C$  в течение 3 ч и при КТ в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают и разбавляют водой. Осадок фильтруют, промывают водой и сушат в вакууме при  $50^\circ C$  с получением 340 мг продукта.

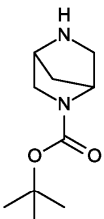
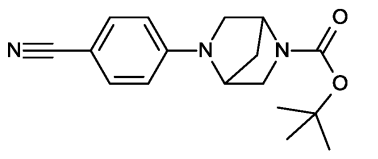
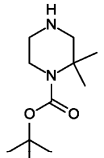
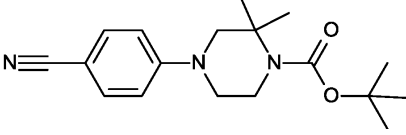
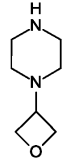
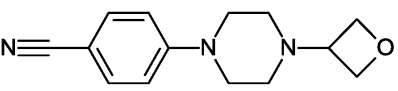
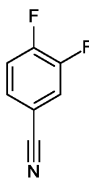

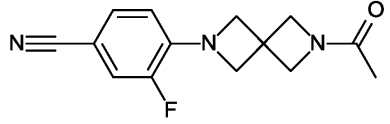
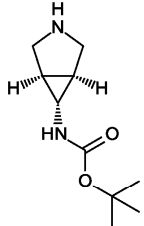
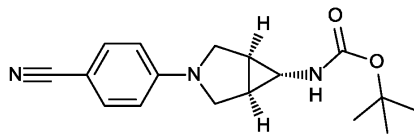
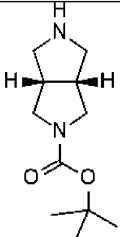
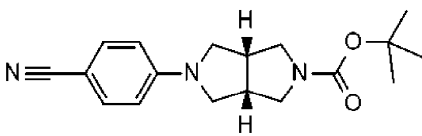
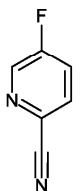
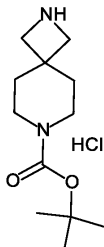
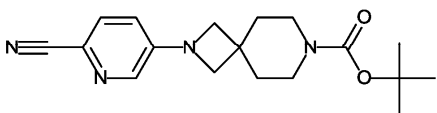
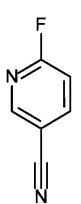
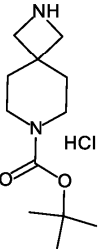
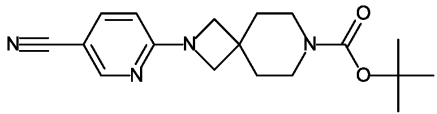
$C_{14}H_{15}N_3O$  ( $M=241,3$  г/моль).

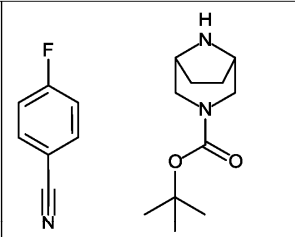
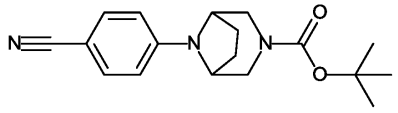
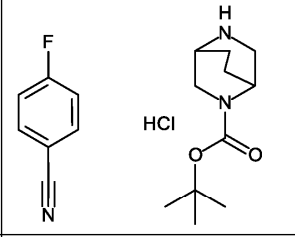
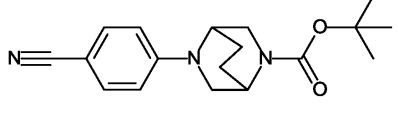
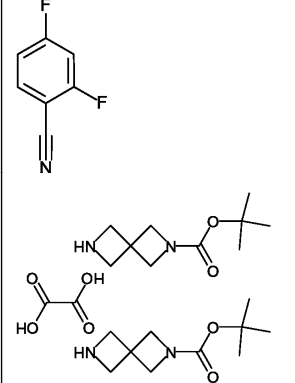
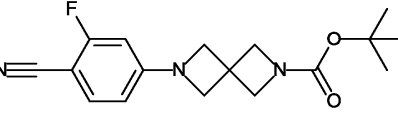
ЭРИ-МС: 242  $[M+H]^+$ .

Ву (ВЭЖХ): 0,79 мин (метод В).

Следующие соединения получают по общей методике (пример V.1), описанной выше:

Пр.	Исходные вещества	Структура
V.2		
V.3		
V.4		

V.5		
V.6		
V.7		
V.8	 	
V.9		
V.10		
V.11	 	
V.12	 	

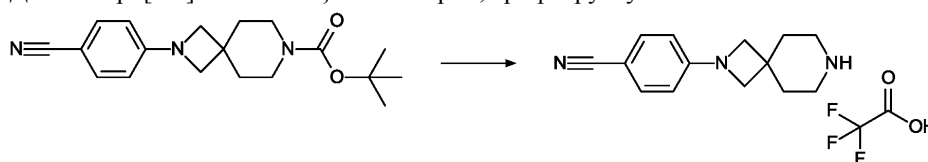
V.13			
V.14			
V.15			
Пр.	Условия реакции	ЭРИ-МС	Время удерживания ВЭЖХ (метод) [мин]
V.2	3.1 экв. $K_2CO_3$ , 2 ч.	328 $[M+H]^+$	1.11 (В)
V.3	2.1 экв. $K_2CO_3$ ; 2 ч.	300 $[M+H]^+$	1.06 (В)
V.4	1.5 экв. $K_2CO_3$ ; 2.5 ч.; обработка: экстракция с помощью EtOAc	258 $[M+H]^+$	0.87 (В)

V.5	1.65 экв. фторида; в течение ночи	300 [M+H] <sup>+</sup>	1.04 (B)
V.6	2.1 экв. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ; в течение ночи; обработка: экстракция с помощью EtOAc	316 [M+H] <sup>+</sup>	0.88 (A)
V.7	80 °C; экстракция с помощью воды/EtOAc; очистка с помощью ВЭЖХ	244 [M+H] <sup>+</sup>	0.62 мин (B)
V.8	ACN; 50 °C; 1.5 ч.; обработка: фильтрация и концентрирование	260 [M+H] <sup>+</sup>	0.87 (B)
V.9	1.5 экв. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	300 [M+H] <sup>+</sup>	1.02 (B)
V.10	2.1 экв. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	314 [M+H] <sup>+</sup>	1.12 (B)
V.11	DIPEA; 50°C; 1.5 ч.	329 [M+H] <sup>+</sup>	1.04 (B)
V.12	DIPEA; 60°C; 1.5 ч.	329 [M+H] <sup>+</sup>	1.02 (B)
V.13	3 экв. K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> ; NMP; 110°C; 8 ч.; обработка: экстракция с помощью воды/EE; очистка с помощью ВЭЖХ	314 [M+H] <sup>+</sup>	1.08 (B)
V.14	3 экв. K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> ; NMP; 110°C; 8 ч.; обработка: экстракция с помощью воды/EE; очистка с помощью ВЭЖХ	314 [M+H] <sup>+</sup>	1.07 (B)
V.15	3 экв. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ; обработка: фильтрация, концентрирование; экстракция с помощью DCM	260 [M+H] <sup>+</sup>	1.06 (A)

Пример VI.

Пример VI.1.

4-{2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}бензонитрил; трифторуксусная кислота



255 мг (0.78 ммоль) трет-бутил-2-(4-цианофенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (пример V.2) разбавляют с 5 мл DCM и добавляют 300 мкл (3.89 ммоль) TFA. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч и концентрируют при пониженном давлении, чтобы получить 0,26 г продукта.

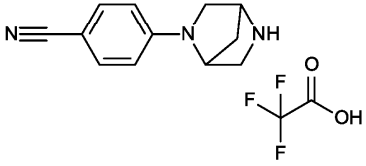
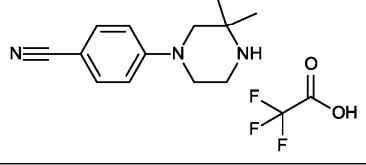
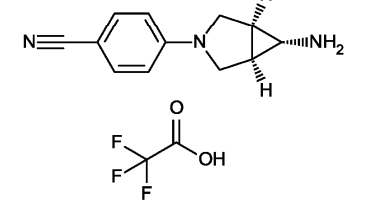
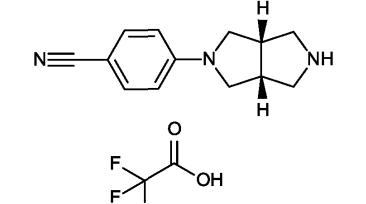
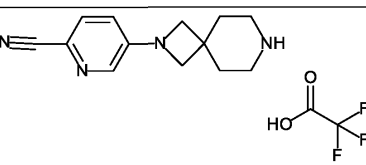
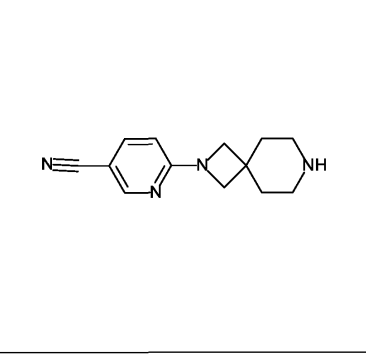
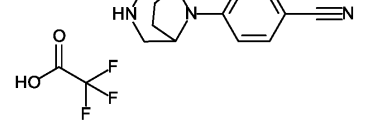
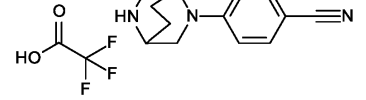
C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>·C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M=341.3 г/моль).

ЭРИ-МС: 228 [M+H]<sup>+</sup>.

Ву (ВЭЖХ): 0,69 мин (метод В).

Следующие соединения получают по общей методике (пример VI.1), описанной выше:

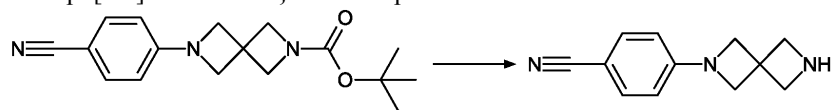


Пр.	Исходное вещество	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	Время удерживания ВЭЖХ (метод) [мин]
VI.2	V.5		4 экв. TFA	200 [M+H] <sup>+</sup>	0.62 (B)
VI.3	V.6		8 экв. TFA; в течение ночи	216 [M+H] <sup>+</sup>	0.84 (A)
VI.4	V.9		в течение ночи	200 [M+H] <sup>+</sup>	0.78 (A)
VI.5	V.10		перемешивали 1,5 ч.	214 [M+H] <sup>+</sup>	0.70 (B)
VI.6	V.11		4 ч.	229 [M+H] <sup>+</sup>	0.75 (A)
VI.7	V.12		обработка: добавление 4M NaOH; экстракция с DCM; сушат с MgSO <sub>4</sub> ; фильтруют; выпаривание	229 [M+H] <sup>+</sup>	0.71 (A)
VI.8	V.13		в течение ночи	214 [M+H] <sup>+</sup>	0.81 (A)
VI.9	V.14		в течение ночи	214 [M+H] <sup>+</sup>	0.80 (A)

Пример VII.

Пример VII.1.

4-{2,6-Диазаспиро[3.3]гептан-2-ил} бензонитрил



Раствор из 0,90 г (3.01 ммоль) трет-бутил 6-(4-цианофенил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (пример V.3) в 8 мл ACN обрабатывают посредством 1,14 г (6.01 ммоль) п-толуолсульфоновой кислоты моногидрата и перемешивают при КТ в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляют с DCM и экстрагируют с помощью нас. раствора NaHCO<sub>3</sub>. Объединенные органические слои сушат с помощью MgSO<sub>4</sub> и концентрируют при пониженном давлении с получением 0,6 г продукта.

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> (M=199.3 г/моль).

ЭРИ-МС: 200 [M+H]<sup>+</sup>.

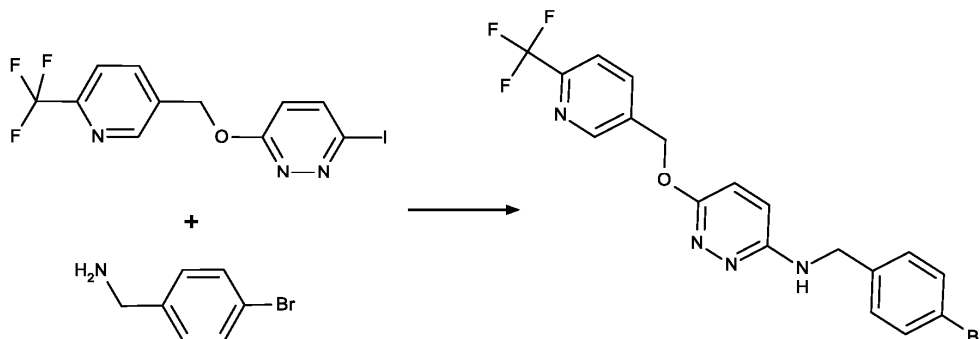
Ву (ВЭЖХ): 0,62 мин (метод В).

Следующие соединения получают по общей методике (пример VII.1), описанной выше:

Пр.	Исходное вещество	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	Время удерживания ВЭЖХ (метод) [мин]
VII.2	V.15			218 [M+H] <sup>+</sup>	0.83 (А)

Пример VIII.

N-[(4-Бромфенил)метил]-6-([6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метокси)пиридазин-3-амин



1000 мг (2.62 ммоль) 3-йодо-6-([6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метокси)пиридазина (пример 1.2), 586 мг (3.15 ммоль) 4-бромбензиламина, 50 мг (0,26 ммоль) йодида меди, 88 мг (0,52 ммоль) 2-(2-метил-1-оксипропил)циклогексанона и 2,56 г (7.87 ммоль) карбоната цезия в 10 мл DMF перемешивают при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь очищают с помощью ВЭЖХ с получением 850 мг продукта.

C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O (M=439.2 г/моль).

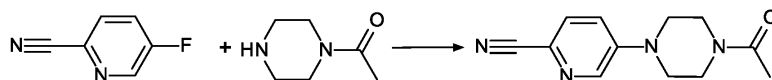
ЭРИ-МС: 439/441 [M+H]<sup>+</sup>.

Ву (ВЭЖХ): 1,08 мин (метод А).

Пример IX.

Пример IX.1.

5-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-карбонитрил



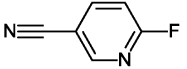
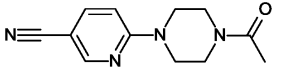
Смесь из 250 мг (2.05 ммоль) 5-фторпиридин-2-карбонитрила (CAS № 327056-62-2), 310 мг (2.46 ммоль) 1-ацетилпиперазина (CAS № 13889-98-0) и 700 мкл (4.10 ммоль) DIPEA в 3 мл ДМСО перемешивают при 80°C в течение 45 мин и гасят с помощью раствора полуконц. NaCl. Водную фазу экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы сушат посредством РТК и концентрируют в вакууме с получением 0,57 г продукта.

$C_{12}H_{14}N_4O$  (M=230.3 г/моль).

ЭРИ-МС: 231 [M+H]<sup>+</sup>.

Ву (ВЭЖХ): 0,67 мин (метод А).

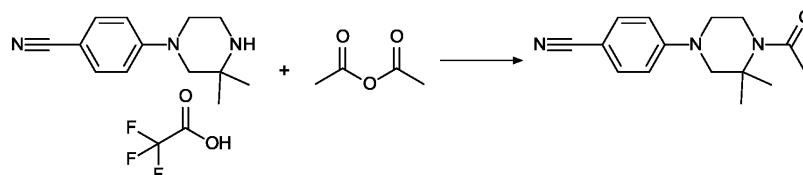
Следующие соединения получают по общей методике (пример IX.1), описанной выше:

Пр.	Исходное вещество/а	Структура	ЭРИ-МС	Время удерживания ВЭЖХ (метод) [мин]
IX.2			231 [M+H] <sup>+</sup>	0.72 (А)

Пример X.

Пример X.1.

4-(4-Ацетил-3,3-диметилпиперазин-1-ил)бензонитрил



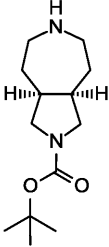
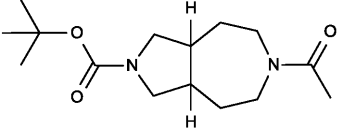
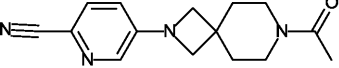
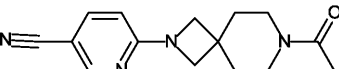
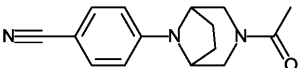
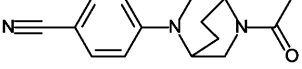
800 мг (1,21 ммоль) 4-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)бензонитрил трифторуксусной кислоты (пример VI.3) растворяют в 3 мл пиридина и добавляют 2,00 мл (21,2 ммоль) уксусного ангидрида. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи и выпаривают под сниженным давлением. Остаток ресуспендируют в нас. растворе  $NaHCO_3$  и экстрагируют посредством  $EtOAc$ . Органический слой сушат, концентрируют вакууме и очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель; градиент:  $DCM/MeOH=98:2$  к  $9:1$ ), чтобы получить продукт.

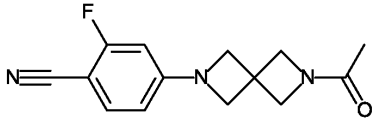
$C_{15}H_{19}N_3O$  (M=257,3 г/моль).

ЭРИ-МС: 258 [M+H]<sup>+</sup>.

Ву (ВЭЖХ): 0,85 мин (метод А).

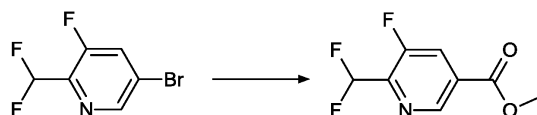
Следующие соединения получают по общей методике (пример X.1), описанной выше:

Пр.	Исходное вещество/а	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	Время удерживания ВЭЖХ (метод) [мин]
X.2			1,1 экв. уксусного ангидрида; DCM	283 [M+H] <sup>+</sup>	0.74 (A)
X.3	VI.6		2.7 экв. уксусного ангидрида; КТ; в течение ночи; выпаривание	271 [M+H] <sup>+</sup>	0.76 (A)
X.4	VI.7		1.8 экв. уксусного ангидрида; КТ; в течение ночи; выпаривание	271 [M+H] <sup>+</sup>	0.91 (A)
X.5	VI.8		1.2 экв. уксусного ангидрида; 3 экв. TEA; DCM; КТ; в течение ночи; обработка: экстракция с помощью воды, 1M лимонная кислота и разведенный аммиак; выпаривание	256 [M+H] <sup>+</sup>	0.81 (A)
X.6	VI.9		1.1 экв. уксусного ангидрида; 3	256 [M+H] <sup>+</sup>	0.80 (A)

			экв. TEA; DCM; КТ; в течение ночи; обработка: экстракция с помощью воды, 1М лимонная кислота и разведенный аммиак; выпаривание		
X.8	VII.2		1.1 экв. уксусного ангидрида; DCM; 3,5 ч.; КТ; обработка: очистка с помощью ВЭЖХ	260 [M+H] <sup>+</sup>	0.96 (B)

Пример XI.

Метил 6-(дифторметил)-5-фторпиридин-3-карбоксилат



800 мг (3,54 ммоль) 5-бром-2-(дифторметил)-3-фторпиридина [полученного из коммерчески доступного 5-бром-3-фторпиридин-2-карбоксальдегида (1 экв.), CAS-№ 669066-93-7, через реакцию с дезоксиофтором (2 экв.) в DCM в течение ночи] в 40 мл MeOH обрабатывают посредством 154,8 мг (0,28 ммоль) 1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцена, 63,5 мг (0,28 ммоль) ацетата палладия(II) и 1,5 мл (10,79 ммоль) TEA. Реакционную смесь перемешивают в атмосфере монооксида углерода (5 бар) при 50°C в течение 15 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат выпаривают в вакууме с получением продукта. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель; градиент: Су/ЕЕ=100:0 к 60:40) с получением 460 мг продукта.

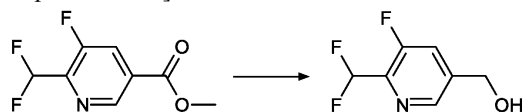
$C_8H_6F_3NO_2$  (M=205.1 г/моль).

ЭРИ-МС: 206 [M+H]<sup>+</sup>.

Ву (ВЭЖХ): 0,88 мин (метод В)

Пример XII.

[6-(Дифторметил)-5-фторпиридин-3-ил]метанол



98 мг (4,49 ммоль) боргидрида лития в 10 мл ТГФ обрабатывают посредством 460 мг (2,42 ммоль) метил 6-(дифторметил)-5-фторпиридин-3-карбоксилата (пример XI), растворенного в 10 мл ТГФ в атмосфере азота. Добавляют 0,2 мл MeOH и реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют с 5 мл 1 М соляной кислоты и после газовой выделения ТГФ испаряется. Остаток подщелачивают с 4М NaOH и водный раствор экстрагируют с DCM. Органическую фазу выпаривают в вакууме с получением продукта. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель; градиент: Су/ЕЕ=80:20 к 20:80) с получением 290 мг продукта.

$C_7H_6F_3NO$  (M=177.1 г/моль).

ЭРИ-МС: 178 [M+H]<sup>+</sup>.

Ву (ВЭЖХ): 0,64 мин (метод В).

Пример XIII.

1-[(3aR,8aS)-Декагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]этан-1-она гидрохлорид



2.64 г (9.3 ммоль) трет-бутил (3aR,8aS)-6-ацетил-декагидропирроло[3,4-d]азепин-2-карбоксилата

(пример X.2) разбавляют с 30 мл 1,4-диоксана, добавляют 9,3 мл (37.4 ммоль) 4 М хлористого водорода в 1,4-диоксане и реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляют 1 экв. 4 М хлористого водорода в 1,4-диоксане и перемешивают ее при КТ в течение ночи. Смесь выпаривают в вакууме, остаток обрабатывают посредством диэтилового эфира и осадок фильтруют. Осадок на фильтре разбавляют MeO и выпаривают с получением продукта.

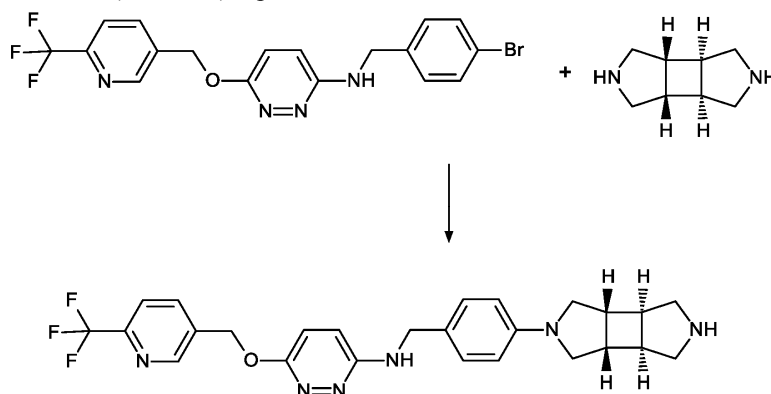
$C_{10}H_{18}N_2O \cdot HCl$  ( $M=182.3$  г/моль).

ЭРИ-МС: 183  $[M+H]^+$ .

Ву (ВЭЖХ): 0,50 мин (метод А).

Пример XIV.

N-(4-(3aR,3bS,6aR,6bS)-октагидроциклобута[1,2-с:3,4-с']дипиррол-2(1H)-ил)бензил)-6-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)пиридазин-3-амин



59,7 мг (0,27 ммоль) (3aR,3bR,6aS,6bS)-декагидроциклобута[1,2-с:3,4-с']дипиррол, 120,0 мг (0,27 ммоль) N-[(4-бромфенил)метил]-6-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метокси]пиридазин-3-амин (пример VIII), 3,07 мг (0,01 ммоль) ацетата палладия(II), 6,5 мг (0,01 ммоль) X-phos и 89,0 мг (0,27 ммоль) карбоната цезия растворяют в 2,00 мл толуола и 0,50 мл трет-бутанола в атмосфере аргона. Раствор несколько раз дегазируют. Реакционный раствор перемешивают при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют с водой и экстрагируют посредством ЕЕ. Органический слой сушат над  $MgSO_4$ , фильтруют через уголь и выпаривают. Остаток очищают с помощью ВЭЖХ с получением 15 мг продукта.

$C_{28}H_{31}F_3N_6O_2$  ( $M=496.5$  г/моль).

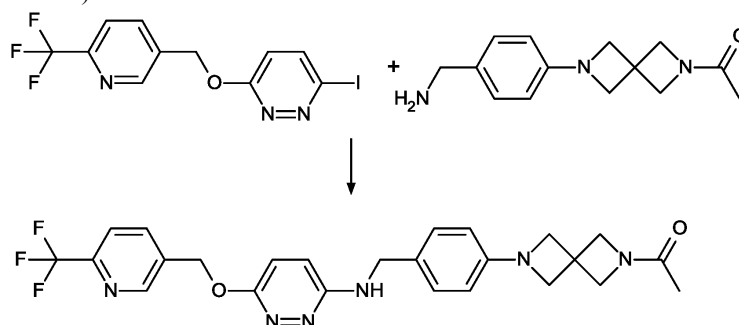
ЭРИ-МС: 497  $[M+H]^+$ .

Ву (ВЭЖХ): 0,98 мин (метод А).

Получение конечных соединений.

Пример 1.1.

1-(6-(4-(((6-(6-(Трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)пиридазин-3-ил)амино)метил)фенил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)этан-1-он



К раствору из 163 мг (0,43 ммоль) 3-йод-6-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)пиридазина (пример 1.2) и 150 мг (0,43 ммоль) 1-(6-(4-(аминометил)фенил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)этан-1-она (пример III.6) в 2 мл диметилацетамида добавляют 418 мг (1,28 ммоль) карбоната цезия, 8,1 мг (0,04 ммоль) йодида меди (I) и 14,4 мг (0,09 ммоль) 2-(2-метил-1-оксипропил)циклогексанона, и смесь перемешивают при 50°C в течение ночи. Смесь разбавляют с ацетонитрилом, фильтруют и фильтрат очищают с помощью ВЭЖХ с получением 43 мг целевого продукта.

$C_{25}H_{25}F_3N_6O_2$  ( $M=498.5$  г/моль).

ЭРИ-МС: 499  $[M+H]^+$ .

Ву (ВЭЖХ): 0,93 мин (метод А).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8.84 (d,  $J=1.52$  Гц, 1H), 8.13 (dd,  $J=1.39, 8.11$  Гц, 1H), 7.92 (d,  $J=8.11$  Гц, 1H), 7.16 (d,  $J=8.49$  Гц, 2H), 6.89-7.03 (m, 2H), 6.84 (t,  $J=5.64$  Гц, 1H), 6.40 (d,  $J=8.49$  Гц, 2H), 5.48 (s, 2H), 4.33 (d,  $J=5.58$  Гц, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.89 (s, 4H), 1.74 (s, 3H).

Следующие соединения получают по общей методике (пример 1.1), описанной выше:

Пр.	Исходные вещества		Структура
1.2	I.1	III.6	
1.3	I.1	III.1	
1.4	I.1	III.2	
1.5	I.1	III.3	
1.6	I.1	III.4	
1.7	I.1	III.11	

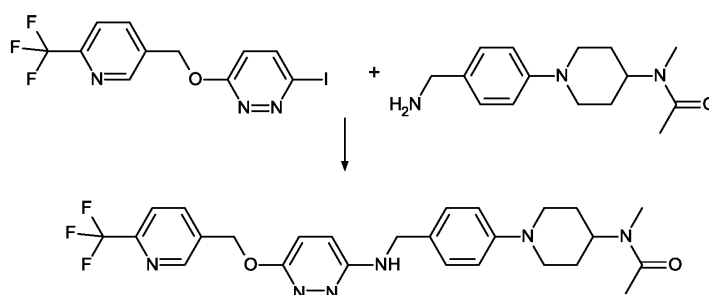
  

Пр.	Условия реакции	ЭРИ-МС	Время удерживания ВЭЖХ (метод) [мин]
1.2	непосредственно очищают с помощью ВЭЖХ	481 [M+H] <sup>+</sup>	0.89 (A)
1.3	непосредственно очищают с помощью ВЭЖХ	487 [M+H] <sup>+</sup>	0.69 (C)
1.4	непосредственно очищают с помощью ВЭЖХ	487 [M+H] <sup>+</sup>	0.70 (C)
1.5	1.1 экв. бензилового амина; 40 °С	481 [M+H] <sup>+</sup>	0.66 (D)
1.6	1.1 экв. бензилового амина; 40 °С	509 [M+H] <sup>+</sup>	0.72 (D)
1.7	непосредственно очищают с помощью ВЭЖХ	497 [M+H] <sup>+</sup>	0.77 (C)

1.2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.76 (s, 1H), 8.05 (dd, J=1.71, 8.05 Гц, 1H), 7.71 (d, J=7.98 Гц, 1H), 7.17 (d, J=8.36 Гц, 2H), 6.95 (q, J=9.42 Гц, 3H), 6.77-6.86 (m, 1H), 6.40 (d, J=8.36 Гц, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.34 (d, J=5.58 Гц, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.89 (s, 4H), 1.74 (s, 3H)
1.3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.76 (d, J=1.39 Гц, 1H), 8.05 (dd, J=1.90, 7.98 Гц, 1H), 7.71 (d, J=7.86 Гц, 1H), 6.94-7.20 (m, 7H), 5.44 (s, 2H), 4.42 (d, J=5.70 Гц, 2H), 3.55-3.63 (m, 4H), 2.88-3.00 (m, 4H), 2.03 (s, 3H)
1.4	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.76 (s, 1H), 8.05 (dd, J=1.52, 7.98 Гц, 1H), 7.71 (d, J=7.98 Гц, 1H), 7.24 (t, J=8.74 Гц, 1H), 6.91-7.02 (m, 3H), 6.87 (t, J=5.58 Гц, 1H), 6.71-6.83 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.40 (d, J=5.58 Гц, 2H), 3.55 (br s, 4H), 3.06-3.20 (m, 4H), 2.03 (s, 3H)
1.5	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.76 (s, 1H), 8.05 (dd, J=1.27, 7.98 Гц, 1H), 7.71 (d, J=7.98 Гц, 1H), 7.17 (d, J=8.24 Гц, 2H), 6.95 (q, J=9.42 Гц, 3H), 6.79-6.86 (m, 1H), 6.40 (d, J=8.24 Гц, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.34 (d, J=5.58 Гц, 2H), 3.69-3.80 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.57 (s, 2H)
1.6	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.76 (s, 1H), 8.01-8.09 (m, 1H), 7.71 (d, J=8.11 Гц, 1H), 7.16 (d, J=8.24 Гц, 2H), 6.90-7.10 (m, 3H), 6.79-6.84 (m, 1H), 6.38 (d, J=8.36 Гц, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.33 (d, J=5.58 Гц, 2H), 3.50-3.59 (m, 4H), 3.40 (td, J=5.53, 14.04 Гц, 4H), 1.99 (s, 3H), 1.58-1.80 (m, 4H)
1.7	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.76 (d, J=1.52 Гц, 1H), 8.05 (dd, J=1.96, 8.05 Гц, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.18 (d, J=8.62 Гц, 2H), 6.90-7.11 (m, 3H), 6.78-6.84 (m, 1H), 6.69 (d, J=8.74 Гц, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.33 (d, J=5.58 Гц, 2H), 3.72 (t, J=5.64 Гц, 2H), 3.33-3.36 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.38 (s, 6H)

Пример 2.1.

N-Метил-N-[1-(4-{{(6-{{(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси}пиридазин-3-ил)амино}метил}фенил)пиперидин-4-ил]ацетамид



Смесь из 50.0 мг (0.13 ммоль) 3-йод-6-{{(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси}пиридазина (пример 1.2), 45,20 мг (0,14 ммоль) 1-{{4-[4-(1-аминоциклопропил)фенил]пиперазин-1-ил}этан-1-она (пример III.7), 6,2 мг (32.8 мкмоль) йодида меди, 13,2 мг (0,07 ммоль) [(2,6-дифторфенил)карбамоил]муравьиной кислоты (CAS № 1018295-42-5) и 85,5 мг (0.39 ммоль) фосфата калия в 2 мл ДМСО перемешивают при 80°C в течение 1,5 ч, затем при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь непосредственно очищают с помощью ВЭЖХ с получением 54 мг продукта.

C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M=514.5 г/моль).

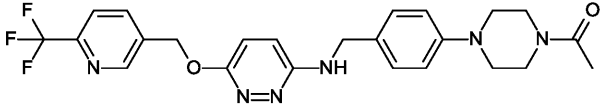
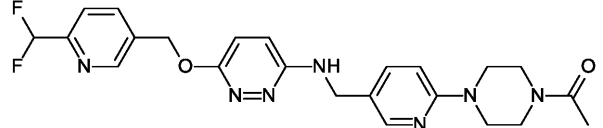
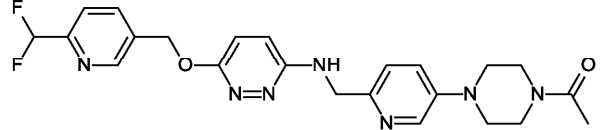
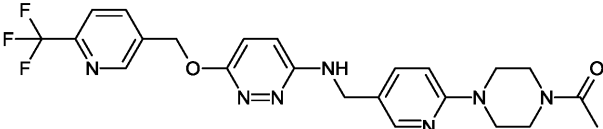
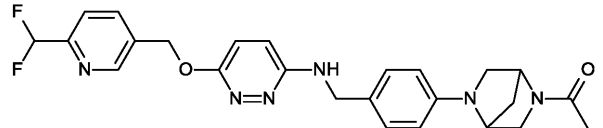
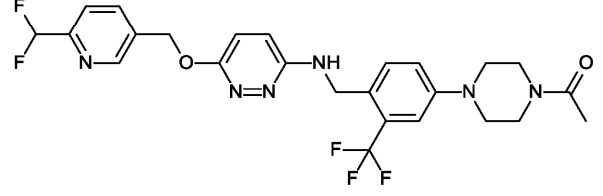
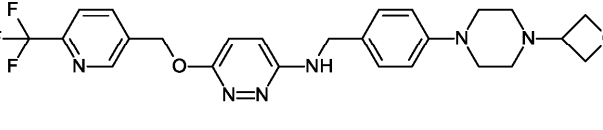
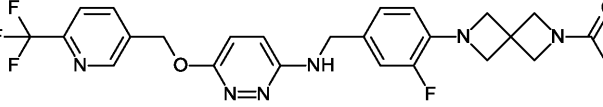
ЭРИ-МС: 515 [M+H]<sup>+</sup>.

Ву (ВЭЖХ): 0,60 мин (метод С).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8.84 (d, J=1.14 Гц, 1H), 8.14 (dd, J=1.39, 8.11 Гц, 1H), 7.92 (d, J=8.11 Гц, 1H), 7.19 (d, J=8.24 Гц, 2H), 6.84-7.05 (m, 5H), 5.49 (s, 2H), 4.29-4.46 (m, 3H), 3.64-3.82 (m, 3H), 2.59-2.87 (m, 5H), 1.94-2.11 (m, 3H), 1.45-1.92 (m, 4H).

Следующие соединения получают по общей методике (пример 2.1), описанной выше:



Пр.	Исходные вещества		Структура
2.2	I.2	III.5	
2.3	I.1	III.9	
2.4	I.1	III.8	
2.5	I.2	III.9	
2.6	I.1	III.10	
2.7	I.1	III.12	
2.8	I.2	III.13	
2.9	I.2	III.14	

2.10	I.1	III.13	
2.11	I.2	III.15	
2.12	I.3	III.5	
2.13	I.2	III.16	
2.14	I.1	III.16	
2.15	I.2	III.8	
2.16	I.1	III.17	

2.17	I.2	III.18		
2.18	I.1	III.18		
2.19	I.2	III.19		
2.20	I.2	III.20		
2.21	I.2	III.21		
2.22	I.2	III.4		
2.23	I.2	III.10		
<b>Пр.</b>	<b>Условия реакции</b>		<b>ЭРИ-МС</b>	<b>Время удерживания ВЭЖХ (метод) [мин]</b>
2.2	1.1 экв. бензилового амина; 0,25 экв. CuI; 0.5 экв. лиганда; 120 °С; 3 ч.		487 [M+H] <sup>+</sup>	0.79 (B)

2.3	1 экв. йодида; 1.1 экв. амина; 100 °С; 2,5 ч.	470 [M+H] <sup>+</sup>	0.85 (A)
2.4	1 экв. йодида; 1.1 экв. амина; 80 °С; 1.5 ч.	470 [M+H] <sup>+</sup>	0.82 (A)
2.5	1 экв. йодида; 1.1 экв. амина; 80 °С; 1.5 ч.; 100 °С; 1 ч.	488 [M+H] <sup>+</sup>	0.90 (A)
2.6	1 экв. йодида; 1.14 экв. амина; 80 °С; непосредственно очищают с помощью ВЭЖХ	481 [M+H] <sup>+</sup>	0.66 (D)
2.7	1 экв. йодида; 1.5 экв. амина; в течение ночи; непосредственно очищают с помощью ВЭЖХ	537 [M+H] <sup>+</sup>	0.84 (B)
2.8	1.0 экв. йодида; 1.1 экв. бензилового амина; 0.5 экв. CuI; 0.5 экв. лиганда; 50 °С; в течение ночи; непосредственно очищают с помощью ВЭЖХ	501 [M+H] <sup>+</sup>	0.74 (D)
2.9	1.0 экв. йодид; 1.1 экв. бензилового амина; 0.5 экв. CuI; 0.5 экв. лиганда; 50 °С; в течение ночи; непосредственно очищают с помощью ВЭЖХ	517 [M+H] <sup>+</sup>	0.92 (A)
2.10	1 экв. йодид; 1.1 экв. бензилового амина; 0.5 экв. CuI; 0.5 экв. лиганда; 50 °С в течение ночи; непосредственно очищают с помощью ВЭЖХ	483 [M+H] <sup>+</sup>	0.67 (D)
2.11	0.25 экв. CuI; 0.5 экв. лиганда; 50 °С; в течение ночи; непосредственно очищают с помощью ВЭЖХ	499 [M+H] <sup>+</sup>	0.75 (D)
2.12	0.2 экв. CuI; 3 экв. основания; 0.4 экв. лиганда; 70 °С; 3 ч.; непосредственно очищают с помощью ВЭЖХ	487 [M+H] <sup>+</sup>	0.69 (D)
2.13	0.2 экв. CuI; 3 экв. основания; 0.4 экв. лиганда; 70 °С в течение ночи; непосредственно очищают с помощью ВЭЖХ	513 [M+H] <sup>+</sup>	0.77 (C)
2.14	0.2 экв. CuI; 3 экв. основания; 0.4 экв. лиганда; 70 °С в течение ночи; непосредственно очищают с помощью ВЭЖХ	495 [M+H] <sup>+</sup>	0.70 (C)
2.15	1 экв. йодид; 1.1 экв. амин; 80 °С; 30 мин	488 [M+H] <sup>+</sup>	0.88 (A)
2.16	3 экв. основания; 0.4 экв. лиганда; 80 °С; 45 мин; 110 °С; 10 мин; экстракция с помощью ЕЕ; очистка с помощью ВЭЖХ	510 [M+H] <sup>+</sup>	0.62 (D)
2.17	3 экв. основания; 0.4 экв. лиганда;	528 [M+H] <sup>+</sup>	0.68 (D)

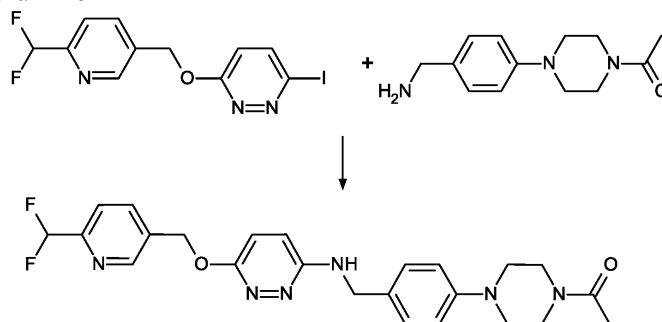
	70 °С; в течение ночи; непосредственно очищают с помощью ВЭЖХ		
2.18	3 экв. основания; 0.4 экв. лиганда; 70 °С; в течение ночи; КТ в течение выходных; непосредственно очищают с помощью ВЭЖХ	510 [M+H] <sup>+</sup>	0.62 (D)
2.19	3 экв. основания; 0.4 экв. лиганда; 80 °С; в течение ночи; обработка: разбавляют с нас. NH <sub>4</sub> Cl/NH <sub>3</sub> ; осадок фильтруют и непосредственно очищают с помощью ВЭЖХ	513 [M+H] <sup>+</sup>	0.96 (A)
2.20	3 экв. основания; 0.4 экв. лиганда; 80 °С; в течение ночи; обработка: разбавляют с нас. NH <sub>4</sub> Cl/NH <sub>3</sub> ; осадок фильтруют и непосредственно очищают с помощью ВЭЖХ	513 [M+H] <sup>+</sup>	0.96 (A)
2.21	3 экв. основания; 0.4 экв. лиганда; 80 °С; в течение ночи; обработка: разбавляют с нас. NH <sub>4</sub> Cl/NH <sub>3</sub> ; экстракция с помощью ЕЕ; очистка с помощью ВЭЖХ	517 [M+H] <sup>+</sup>	0.96 (A)
2.22	3 экв. основания; 0.4 экв. лиганда; 70 °С; 2 ч.; КТ в течение ночи;	527 [M+H] <sup>+</sup>	0.79 (C)
2.23	3 экв. основания; 0.4 экв. лиганда; 80 °С; в течение ночи; обработка: разбавляют с нас. NH <sub>4</sub> Cl/NH <sub>3</sub> ; экстракция с помощью ЕЕ; очистка с помощью ВЭЖХ	499 [M+H] <sup>+</sup>	0.93 (A)
<b>Пр.</b>	<b>Данные <sup>1</sup>H-ЯМР</b>		
2.2	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.84 (d, J=1.14 Гц, 1H), 8.13 (dd, J=1.39, 8.11 Гц, 1H), 7.92 (d, J=7.98 Гц, 1H), 7.22 (d, J=8.62 Гц, 2H), 6.85-7.04 (m, 5H), 5.49 (s, 2H), 4.37 (d, J=5.70 Гц, 2H), 3.48-3.64 (m, 4H), 2.98-3.16 (m, 4H), 2.03 (s, 3H)		
2.3	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.76 (d, J=1.39 Гц, 1H), 8.13 (d, J=2.15 Гц, 1H), 8.05 (dd, J=1.90, 8.11 Гц, 1H), 7.71 (d, J=7.98 Гц, 1H), 7.56 (dd, J=2.41, 8.74 Гц, 1H), 6.75-7.02 (m, 5H), 5.45 (s, 2H), 4.34 (d, J=5.70 Гц, 2H), 3.48-3.57 (m, 6H), 3.38-3.47 (m, 2H), 2.03 (s, 3H)		
2.4	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.76 (d, J=1.39 Гц, 1H), 8.24 (br d, J=1.77 Гц, 1H), 8.05 (dd, J=1.96, 8.05 Гц, 1H), 7.71 (d, J=7.98 Гц, 1H), 7.33 (dd, J=2.85, 8.68 Гц, 1H), 7.21 (d, J=8.62 Гц, 1H), 6.90-7.12 (m, 4H), 5.43 (s, 2H), 4.48 (d, J=5.70 Гц, 2H), 3.57 (br d, J=3.80 Гц, 4H), 3.05-3.22 (m, 4H), 2.04 (s, 3H)		
2.5	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.85 (d, J=1.27 Гц, 1H), 8.08-8.17 (m, 2H), 7.92 (d, J=8.11 Гц, 1H), 7.56 (dd, J=2.41, 8.74 Гц, 1H), 6.96-7.04		

	(m, 1H), 6.85-6.96 (m, 2H), 6.82 (d, $J=8.74$ Гц, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.34 (d, $J=5.70$ Гц, 2H), 3.35-3.60 (m, 8H), 2.03 (s, 3H)
2.6	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8.76 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.11$ Гц, 1H), 7.71 (d, $J=7.98$ Гц, 1H), 7.16 (dd, $J=2.41, 8.62$ Гц, 2H), 6.88-7.02 (m, 3H), 6.74-6.86 (m, 1H), 6.57 (d, $J=7.86$ Гц, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.43-4.79 (m, 2H), 4.33 (t, $J=5.51$ Гц, 2H), 3.44-3.66 (m, 2H), 2.85-3.28 (m, 2H), 1.70-2.06 (m, 5H)
2.7	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8.76 (d, $J=1.52$ Гц, 1H), 8.05 (dd, $J=1.96, 8.05$ Гц, 1H), 7.71 (d, $J=8.11$ Гц, 1H), 7.43 (d, $J=8.24$ Гц, 1H), 7.14-7.24 (m, 2H), 6.91-7.04 (m, 4H), 5.44 (s, 2H), 4.56 (br d, $J=5.32$ Гц, 2H), 3.57 (br d, $J=3.55$ Гц, 4H), 3.11-3.26 (m, 4H), 2.04 (s, 3H)
2.8	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8.84 (d, $J=1.01$ Гц, 1H), 8.14 (dd, $J=1.46, 8.05$ Гц, 1H), 7.92 (d, $J=8.11$ Гц, 1H), 7.20 (d, $J=8.62$ Гц, 2H), 6.92-7.03 (m, 2H), 6.84-6.92 (m, 3H), 5.49 (s, 2H), 4.51-4.61 (m, 2H), 4.46 (t, $J=6.02$ Гц, 2H), 4.36 (d, $J=5.70$ Гц, 2H), 3.44 (quin, $J=6.27$ Гц, 1H), 3.07-3.17 (m, 4H), 2.36-2.44 (m, 4H)
2.9	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8.84 (d, $J=1.27$ Гц, 1H), 8.13 (dd, $J=1.39, 8.11$ Гц, 1H), 7.92 (d, $J=8.11$ Гц, 1H), 6.91-7.05 (m, 5H), 6.50 (dd, $J=8.49, 9.38$ Гц, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.35 (d, $J=5.70$ Гц, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.98 (d, $J=1.65$ Гц, 6H), 1.74 (s, 3H)
2.10	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8.76 (d, $J=1.39$ Гц, 1H), 8.05 (dd, $J=1.90, 7.98$ Гц, 1H), 7.71 (d, $J=7.98$ Гц, 1H), 7.20 (d, $J=8.62$ Гц, 2H), 6.83-7.11 (m, 6H), 5.44 (s, 2H), 4.52-4.59 (m, 2H), 4.46 (t, $J=6.08$ Гц, 2H), 4.36 (d, $J=5.58$ Гц, 2H), 3.38-3.49 (m, 1H), 3.04-3.18 (m, 4H), 2.34-2.44 (m, 4H)
2.11	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8.84 (s, 1H), 8.13 (dd, $J=1.33, 8.05$ Гц, 1H), 7.99 (d, $J=3.93$ Гц, 1H), 7.92 (d, $J=8.11$ Гц, 1H), 7.14 (d, $J=8.49$ Гц, 2H), 6.89-7.02 (m, 2H), 6.81 (t, $J=5.58$ Гц, 1H), 6.50 (d, $J=8.62$ Гц, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.32 (d, $J=5.58$ Гц, 2H), 3.52 (d, $J=9.38$ Гц, 2H), 3.14 (br d, $J=8.62$ Гц, 2H), 2.42 (td, $J=2.11, 3.77$ Гц, 1H), 1.70-1.80 (m, 5H)
2.12	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8.62 (s, 1H), 8.01 (d, $J=11.03$ Гц, 1H), 7.10-7.29 (m, 3H), 6.95-7.04 (m, 2H), 6.85-6.95 (m, 3H), 5.46 (s, 2H), 4.37 (d, $J=5.70$ Гц, 2H), 3.51-3.60 (m, 4H), 2.98-3.16 (m, 4H), 2.03 (s, 3H)
2.13	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8.84 (d, $J=1.27$ Гц, 1H), 8.13 (dd, $J=1.46, 8.05$ Гц, 1H), 7.92 (d, $J=8.11$ Гц, 1H), 7.16 (d, $J=8.62$ Гц, 2H), 6.89-7.03 (m, 2H), 6.81 (t, $J=5.64$ Гц, 1H), 6.50 (d, $J=8.62$ Гц, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.33 (d, $J=5.58$ Гц, 2H), 3.73 (dd, $J=7.67, 10.58$ Гц, 1H), 3.57 (dd, $J=7.73, 12.17$ Гц, 1H), 3.33-3.48 (m, 3H), 3.19-3.26 (m, 1H), 2.90-3.18 (m, 4H), 1.93 (s, 3H)
2.14	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8.76 (d, $J=1.39$ Гц, 1H), 8.05 (dd, $J=1.90, 7.98$ Гц, 1H), 7.71 (d, $J=7.98$ Гц, 1H), 7.16 (d, $J=8.49$ Гц, 2H), 6.89-7.11 (m, 3H), 6.77-6.84 (m, 1H), 6.50 (d, $J=8.62$ Гц, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.33 (d, $J=5.58$ Гц, 2H), 3.73 (dd, $J=7.60, 10.65$ Гц, 1H), 3.57 (dd, $J=7.73, 12.17$ Гц, 1H), 3.32-3.48 (m, 3H), 3.22 (dd, $J=4.69, 12.17$ Гц, 1H), 2.90-3.19 (m, 4H), 1.93 (s, 3H)
2.15	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8.84 (d, $J=1.27$ Гц, 1H), 8.24 (d, $J=2.66$ Гц, 1H), 8.13 (dd, $J=1.52, 8.11$ Гц, 1H), 7.92 (d, $J=7.98$ Гц, 1H), 7.32 (dd, $J=2.92, 8.62$ Гц, 1H), 7.21 (d, $J=8.62$ Гц, 1H), 6.98-7.08 (m, 3H), 5.48 (s, 2H), 4.48 (d, $J=5.70$ Гц, 2H), 3.57 (br d, $J=3.55$ Гц, 4H), 3.06-3.24 (m,

	4H), 2.04 (s, 3H)
2.16	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част. на млн. 8.76 (d, J=1.39 Гц, 1H), 8.05 (dd, J=7.98, 2.03 Гц, 1H), 7.75 (d, J=2.79 Гц, 1H), 7.71 (d, J=7.98 Гц, 1H), 7.16 (d, J=8.36 Гц, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.00 (d, J=4.31 Гц, 2H), 6.92-6.98 (m, 2H), 6.71-6.89 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.44 (d, J=5.83 Гц, 2H), 3.62 (d, J=1.77 Гц, 4H), 2.67 (t, J=1.84 Гц, 1 ч.), 2.33 (t, J=1.84 Гц, 1 ч.), 2.00 (s, 3 H), 1.70-1.83 (m, 2 H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.24 (s, 1H)
2.17	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част. на млн. 8.85 (d, J=1.27 Гц, 1H), 8.14 (dd, J=8.05, 1.46 Гц, 1H), 8.05 (d, J=1.90 Гц, 1H), 7.92 (d, J=8.11 Гц, 1H), 7.52 (d, J=2.28 Гц, 1H), 7.50 (d, J=2.28 Гц, 1H), 6.97-7.02 (m, 1H), 6.91-6.95 (m, 1 ч.), 6.34 (d, J=8.49 Гц, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.31 (d, J=5.58 Гц, 2H), 3.66 (d, J=1.27 Гц, 4H), 3.40 (dt, J=14.54, 5.66 Гц, 4H), 2.07 (s, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.70-1.77 (m, 2H), 1.26 (s, 1H)
2.18	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част. на млн. 8.76 (d, J=1.52 Гц, 1H), 8.01 - 8.09 (m, 1 ч.), 7.71 (d, J=8.11 Гц, 1H), 7.51 (dd, J=8.49, 2.41 Гц, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.90-7.01 (m, 1 ч.), 6.87 (t, J=5.64 Гц, 1H), 6.82 (s, 1 ч.), 6.34 (d, J=8.36 Гц, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.32 (d, J=5.70 Гц, 2H), 3.66 (d, J=1.27 Гц, 4H), 3.40 (dt, J=14.76, 5.54 Гц, 4H), 2.5 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.71-1.77 (m, 2 H), 1.61-1.68 (m, 2H)
2.19	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част. на млн. 8.85 (d, J=1.39 Гц, 1H), 8.14 (dd, J=8.05, 1.46 Гц, 1H), 7.92 (d, J=8.11 Гц, 1H), 7.19 (d, J=8.62 Гц, 2H), 6.98 (q, J=9.38 Гц, 2H), 6.85-6.88 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.35 (d, J=5.58 Гц, 2H), 4.27 (br d, J=5.20 Гц, 2H), 3.80-3.97 (m, 1H), 3.39 (br d, J=11.79 Гц, 2H), 2.84 (br d, J=12.80 Гц, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.84-1.91 (m, 2H), 1.68-1.81 (m, 1H), 1.48-1.64 (m, 1H)
2.20	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част. на млн. 8.85 (d, J=1.27 Гц, 1H), 8.14 (dd, J=8.05, 1.46 Гц, 1H), 7.92 (d, J=8.11 Гц, 1H), 7.17 (d, J=8.74 Гц, 2H), 6.90-7.02 (m, 2H), 6.82 (br d, J=3.55 Гц, 1H), 6.54-6.70 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.60 (br s, 1H), 4.32 (d, J=5.58 Гц, 2H), 4.05-4.23 (m, 2H), 3.57 - 3.71 (m, 1H), 3.52 (br d, J=10.14 Гц, 1H), 3.42 (br s, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.67-1.86 (m, 1H)
2.21	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част. на млн. 8.85 (d, J=1.39 Гц, 1H), 8.14 (dd, J=8.11, 1.52 Гц, 1H), 7.92 (d, J=7.98 Гц, 1H), 7.20 (t, J=8.43 Гц, 1H), 6.90-7.03 (m, 2 H), 6.83 (t, J=5.58 Гц, 1H), 6.12-6.37 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.37 (d, J=5.45 Гц, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.92 (s, 4H), 1.74 (s, 3H)
2.22	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8.84 (d, J=1.39 Гц, 1H), 8.14 (dd, J=1.52, 8.11 Гц, 1H), 7.92 (d, J=8.11 Гц, 1H), 7.16 (d, J=8.49 Гц, 2H), 6.90-7.05 (m, 2H), 6.83 (t, J=5.70 Гц, 1H), 6.38 (d, J=8.49 Гц, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.33 (d, J=5.58 Гц, 2H), 3.51-3.59 (m, 4H), 3.37-3.45 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 1.60-1.78 (m, 4H)
2.23	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част. на млн. 8.85 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.11 Гц, 1H), 7.92 (d, J=8.11 Гц, 1H), 7.16 (dd, J=8.62, 2.66 Гц, 1H), 6.97 - 7.05 (m, 1H), 6.95 (d, J=5.45 Гц, 1H), 6.92 (d, J=5.45 Гц, 1H), 6.77 - 6.89 (m, 1H), 6.56 (d, J=7.98 Гц, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.58 (br d, J=8.74 Гц, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.32 (t, J=5.51 Гц, 2H), 3.58 (dd, J=9.00, 1.77 Гц, 1H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.34 (d, J=9.89 Гц, 1H), 2.91 (d, J=8.87 Гц, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.90-1.95 (m, 1H) 1.80-1.89 (m, 1H)

Пример 3.

1-[4-(4-{{6-{{6-(Дифторметил)пиридин-3-ил}метокси}пиридазин-3-ил)амино}метил}-фенил)пиперазин-1-ил]этан-1-он



Смесь из 80.0 мг (0.22 ммоль) 3-{{6-{{6-(дифторметил)пиридин-3-ил}метокси}6-йод-пиридазин} (пример 1.1), 61,7 мг (0.26 ммоль) 1-{{4-[[4-(аминометил)фенил]пиперазин-1-ил]этан-1-он} (пример III.5), 260 мкл (0.66 ммоль) трет-пентаоксида натрия (2,5 моль/л в метил-ТГФ) и 2.0 мг (2,20 мкмоль) JOSIPHOS SL-J009-1 Pd G3 (MDL № MFCD27978424) в 0,4 мл трет-амилового спирта перемешивают при 35°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют с ACN и DMF, фильтруют и очищают с помощью преп. ВЭЖХ с получением 12 мг продукта.

$C_{24}H_{26}F_2N_6O_2$  ( $M=468.5$  г/моль).

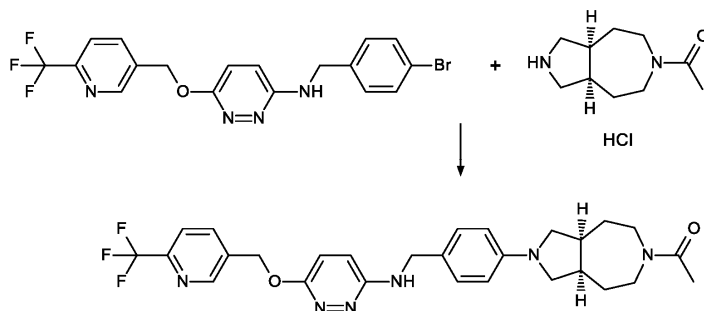
ЭРИ-МС: 469  $[M+H]^+$ .

Ву (ВЭЖХ): 0,88 мин (метод А).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.76 (d,  $J=1.39$  Гц, 1H), 8.05 (dd,  $J=1.90, 7.98$  Гц, 1H), 7.71 (d,  $J=7.98$  Гц, 1H), 7.22 (d,  $J=8.62$  Гц, 2H), 6.97-7.12 (m, 1H), 6.83-6.97 (m, 5H), 5.44 (s, 2H), 4.37 (d,  $J=5.58$  Гц, 2H), 3.50-3.60 (m, 4H), 3.00-3.20 (m, 4H), 2.03 (s, 3H).

Пример 4.

1-[(3aR,8aS)-2-(4-((6-((6-(Трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)пиридазин-3-ил)амино)метил)фенил)-декагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]этан-1-он



59,7 мг (0,27 ммоль) 1-[(3aR,8aS)-декагидропирроло[3,4-d]азепин-6-ил]этан-1-она гидрохлорида (пример XIII), 100.0 мг (0,23 ммоль) N-[(4-бромфенил)метил]-6-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метокси]пиридазин-3-амин (пример VIII), 17,7 мг (0,02 ммоль) прекатализатора Ruphos 2-го поколения и 48,1 мг (0,50 ммоль) трет-бутилата натрия растворяют в 1.00 мл метил-ТГФ в атмосфере аргона. Раствор несколько раз дегазируют. Реакционный раствор перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Затем добавляют еще 481 мг (0,50 ммоль) трет-бутоксид натрия и реакционный раствор перемешивают при 100°C в течение ночи. Реакционный раствор фильтруют и очищают с помощью ВЭЖХ с получением 14 мг продукта.

$C_{28}H_{31}F_3N_6O_2$  ( $M=540.6$  г/моль).

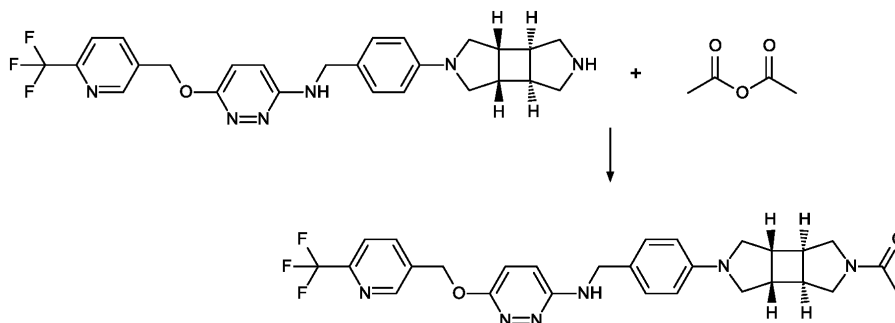
ЭРИ-МС: 541  $[M+H]^+$ .

Ву (ВЭЖХ): 0,81 мин (метод F).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.84 (d,  $J=1.27$  Гц, 1H), 8.13 (dd,  $J=1.46, 8.05$  Гц, 1H), 7.92 (d,  $J=7.98$  Гц, 1H), 7.14 (d,  $J=8.49$  Гц, 2H), 6.90-7.05 (m, 2H), 6.79 (t,  $J=5.64$  Гц, 1H), 6.47 (d,  $J=8.62$  Гц, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.31 (d,  $J=5.58$  Гц, 2H), 3.57-3.80 (m, 2H), 3.33-3.46 (m, 4H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.93 (td,  $J=6.23, 9.35$  Гц, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.53-1.89 (m, 4H).

Пример 5.

1-((3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(4-(((6-((6-(Трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)пиридазин-3-ил)амино)метил)фенил)октагидроциклобута[1,2-с:3,4-с']дипиррол-2(1H)-ил)этан-1-он



15 мг (0,03 ммоль) N-(4-((3aR,3bS,6aR,6bS)-октагидроциклобута[1,2-с:3,4-с']дипиррол-2(1H)-ил)бензил)-6-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)пиридазин-3-амин (пример XIV) растворяют в 0,5 мл DCM и добавляют 2,86 мкл (0,03 ммоль) уксусного ангидрида. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ. Реакционный раствор разбавляют с 0,5 мл MeOH и очищают с помощью ВЭЖХ с получением 7 мг продукта.

$C_{28}H_{29}F_3N_6O_2$  ( $M=538.564$  г/моль).

ЭРИ-МС: 539  $[M+H]^+$ .

Ву (ВЭЖХ): 0,99 мин (метод А).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9.12 (s, 1H), 8.89 (d,  $J=1.14$  Гц, 1H), 8.19 (dd,  $J=1.52, 8.11$  Гц, 1H), 7.94 (d,  $J=8.24$  Гц, 1H), 7.85 (d,  $J=9.50$  Гц, 1H), 7.41 (d,  $J=9.38$  Гц, 1H), 7.08 (d,  $J=8.49$  Гц, 2H), 6.65 (d,  $J=8.62$  Гц, 2H), 5.63 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.79 (d,  $J=12.17$  Гц, 1H), 3.66 (d,  $J=11.15$  Гц, 1H), 3.54 (dd,  $J=1.90, 9.89$  Гц, 2H), 3.35 (br dd,  $J=6.78, 11.22$  Гц, 2H), 3.06 (dd,  $J=6.84, 12.29$  Гц, 1H), 2.82 (br dd,  $J=6.97, 9.51$  Гц,



2H), 2.55-2.64 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 2H), 2.02-2.06 (m, 3H).

Методы аналитической ВЭЖХ.

Метод А.

Время (мин)	Об.-% воды (вкл. 0,1 % NH <sub>4</sub> OH)	Об.-% ACN	Поток [мл/мин]
0.00	97	3	2.2
0.20	97	3	2.2
1.20	0	100	2.2
1.25	0	100	3
1.40	0	100	3

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

Метод В.

Время (мин)	Об.-% воды (вкл. 0.1 % TFA)	Об.-% ACN	Поток [мл/мин]
0.00	97	3	2.2
0.20	97	3	2.2
1.20	0	100	2.2
1.25	0	100	3.0
1.40	0	100	3.0

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

Метод С.

Время (мин)	Об.-% воды (вкл. 0.1 % NH <sub>4</sub> OH)	Об.-% ACN	Поток [мл/мин]
0.00	95	5	1.5
1.30	0	100	1.5
1.50	0	100	1.5
1.60	95	5	1.5

Аналитическая колонка: XBridge (Waters) C18\_3.0×30 мм\_2.5 мкм; температура колонки: 60°C.

Метод D.

Время (мин)	Об.-% воды (вкл. 0.1 % NH <sub>4</sub> OH)	Об.-% ACN	Поток [мл/мин]
0.00	95	5	1.5
1.30	0	100	1.5
1.50	0	100	1.5
1.60	95	5	1.5

Аналитическая колонка: XBridge C18\_3.0×30 мм\_2.5 мкм (Waters); температура колонки: 60°C.

Метод E.

Время (мин)	Об.-% воды (вкл. 0.1 % TFA)	Об.-% ACN	Поток [мл/мин]
0.00	97	3	2.2
0.20	97	3	2.2
1.20	0	100	2.2
1.25	0	100	3.0
1.40	0	100	3.0

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

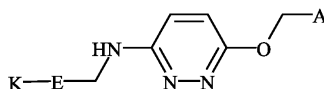
Метод F.

Время (мин)	Об.-% воды (вкл. 0.1 % NH <sub>4</sub> OH)	Об.-% ACN	Поток [мл/мин]
0.00	95	5	1.5
1.30	0	100	1.5
1.50	0	100	1.5
1.60	95	5	1.5

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

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)

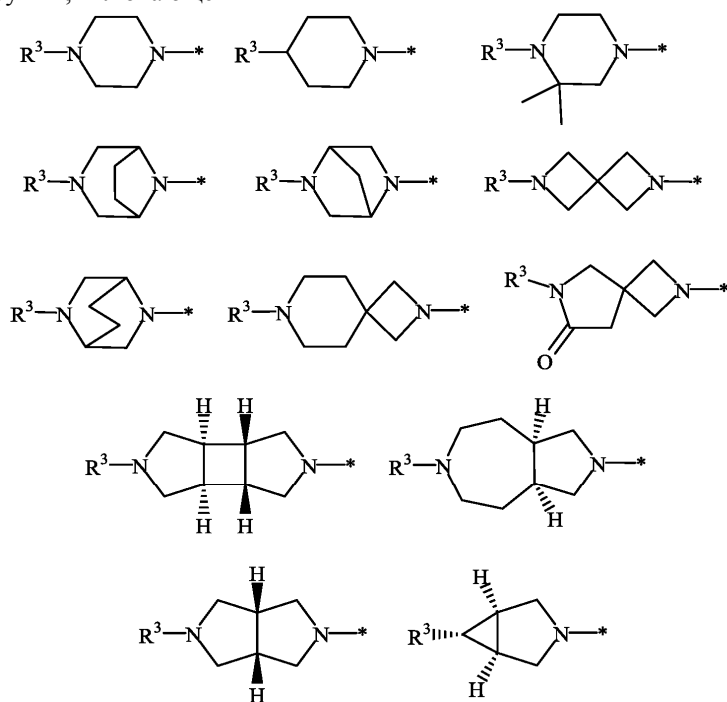


(I)

в которой А представляет собой пиридил, замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей фтор и F<sub>1-7</sub>-фтор-С<sub>1-3</sub>-алкил;

Е представляет собой фенилен или пиридиндил, необязательно замещенный одним или двумя за-

местителями, выбранными из группы, включающей фтор и F<sub>1-7</sub>-фтор-C<sub>1-3</sub>-алкил;  
 К выбран из группы, включающей



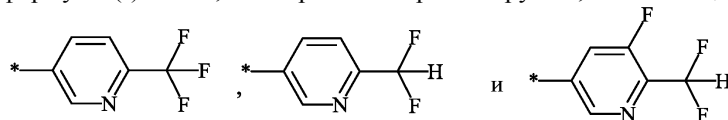
R<sup>3</sup> выбран из группы, включающей R<sup>4</sup>(O)C-, оксетанил, метил, R<sup>5</sup>(O)C(CH<sub>3</sub>)N- и R<sup>5</sup>(O)CHN-;

R<sup>4</sup> представляет собой метил;

R<sup>5</sup> представляет собой метил.

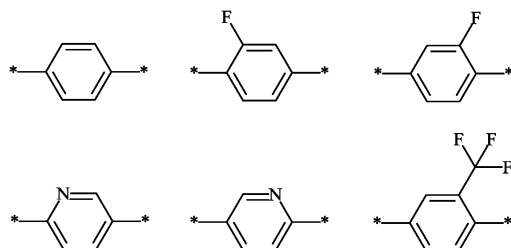
2. Соединение формулы (I) по п.1, в которой А представляет собой пиридил, замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей F и F<sub>1-7</sub>-фтор-C<sub>1-3</sub>-алкил.

3. Соединение формулы (I) по п.1, в которой А выбран из группы, включающей

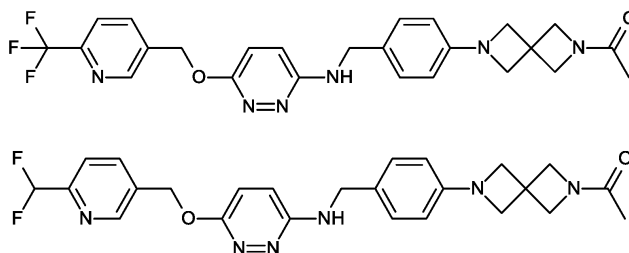


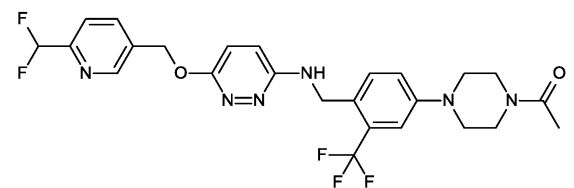
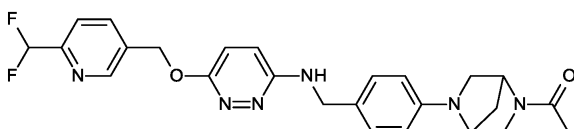
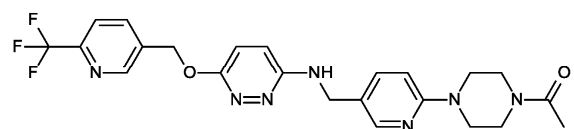
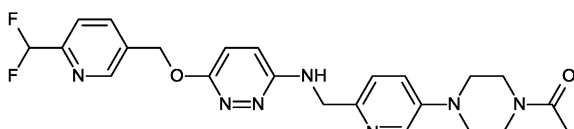
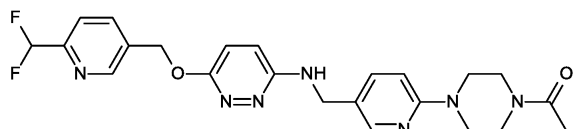
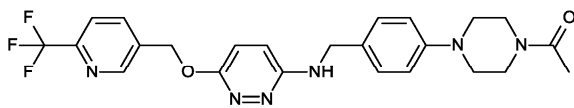
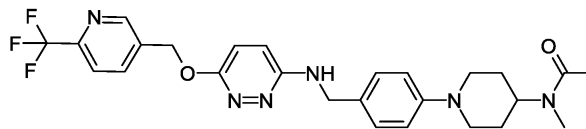
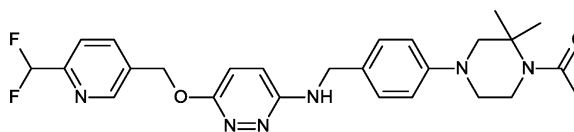
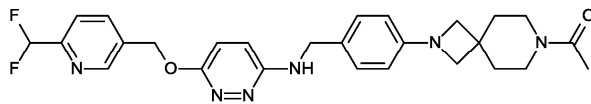
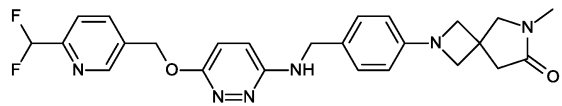
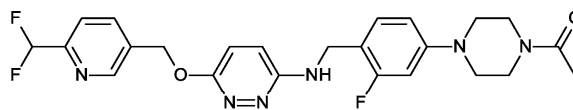
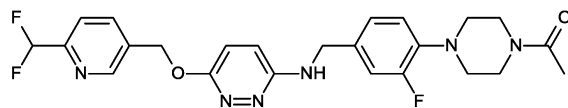
4. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-3, в которой Е представляет собой фенилен или пиридиндиил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей F, F<sub>2</sub>НС и F<sub>3</sub>С.

5. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-3, в которой Е выбран из группы, включающей

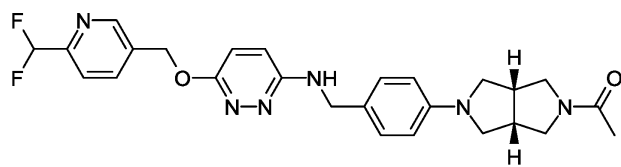
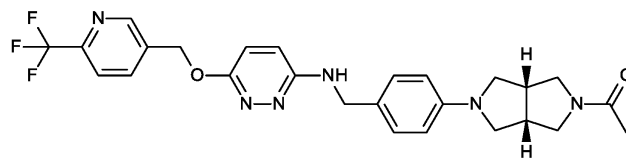
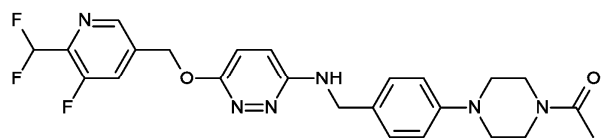
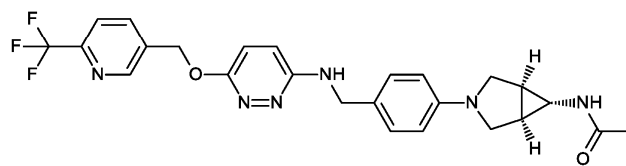
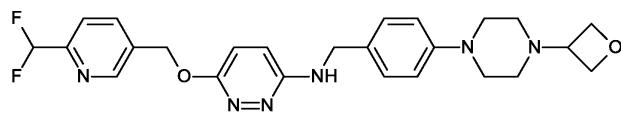
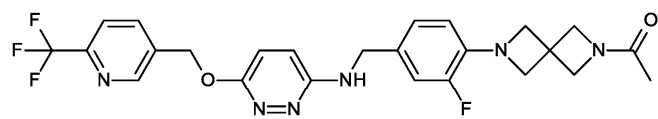
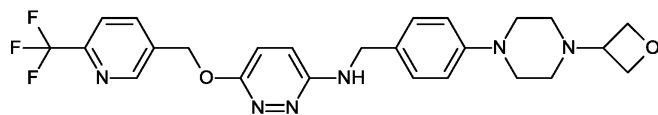


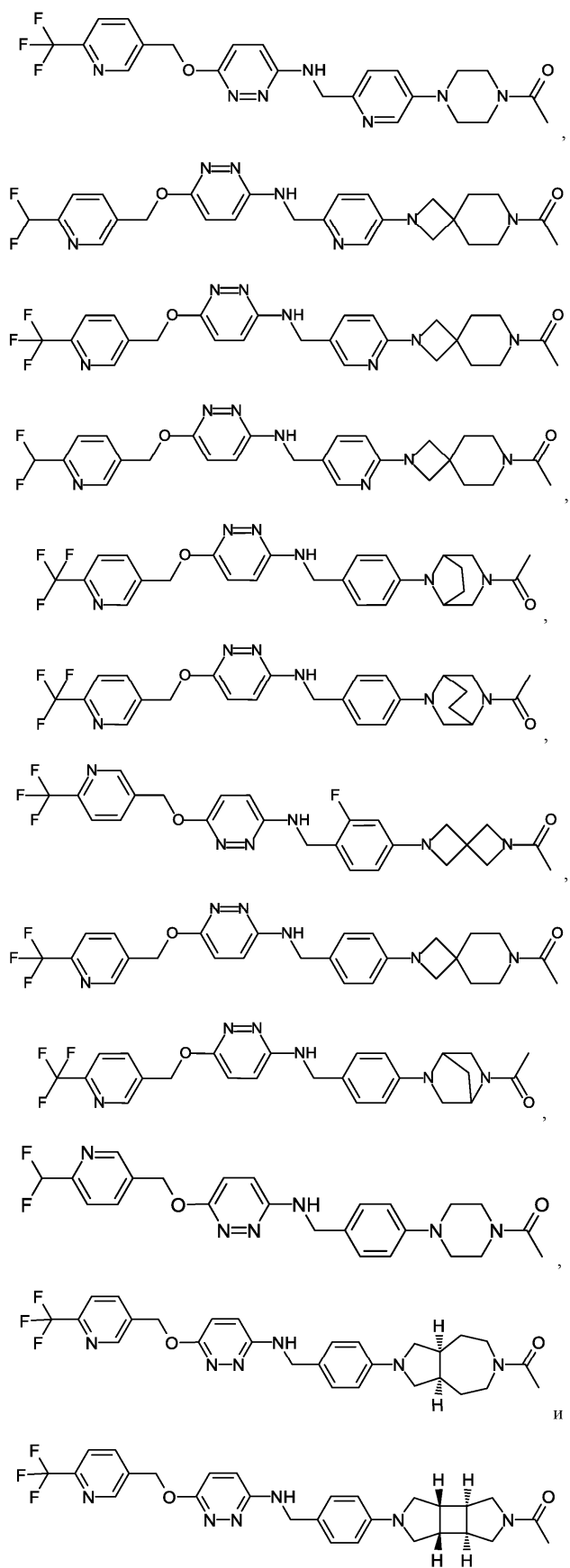
6. Соединение формулы (I) по п.1, выбранное из группы, включающей



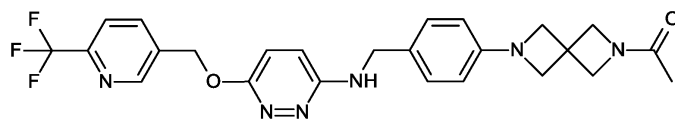


046174

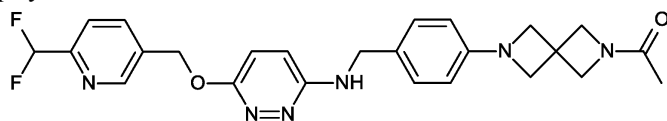




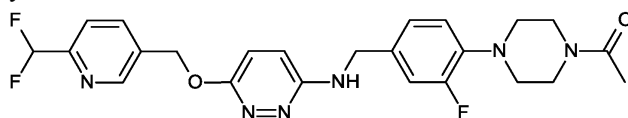
7. Соединение формулы



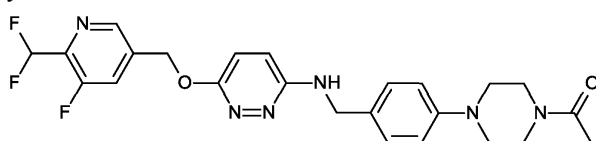
8. Соединение формулы



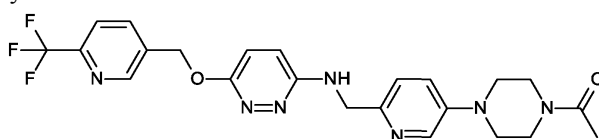
9. Соединение формулы



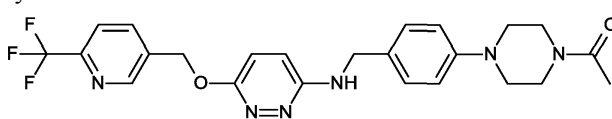
10. Соединение формулы



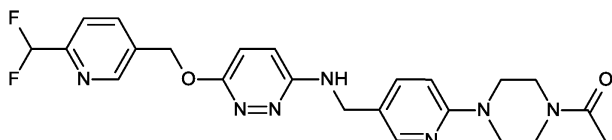
11. Соединение формулы



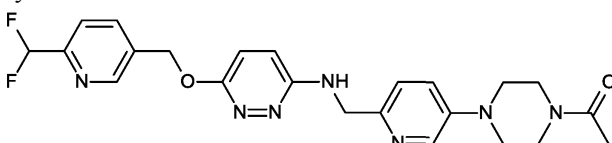
12. Соединение формулы



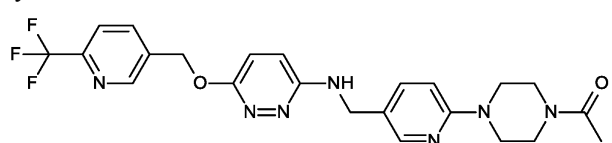
13. Соединение формулы



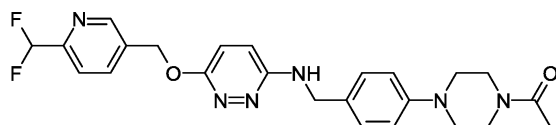
14. Соединение формулы



15. Соединение формулы



16. Соединение формулы



17. Соль соединения по любому из пп.7-16.

18. Соль по п.17, где соль представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы I по

одному из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

20. Применение соединения формулы (I) по одному или нескольким пп.1-16 в качестве лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболеваний и нарушений, опосредованных аутотаксическим.

21. Применение соединения по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или профилактики воспалительных заболеваний дыхательных путей или фиброзных заболеваний.

22. Применение соединения по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или профилактики идиопатического заболевания легких (IPF) или системного склероза (SSc).

