

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 047522

(13) B1

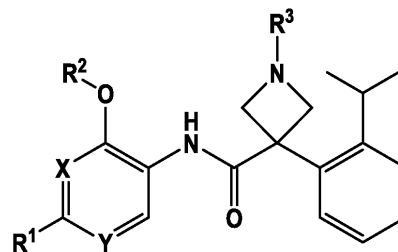
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2024.07.31
- (21) Номер заявки
202291850
- (22) Дата подачи заявки
2020.12.03
- (51) Int. Cl. A61K 31/4418 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(54) КОМБИНАЦИЯ АНТАГОНИСТА АЗЕТИДИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ LPA₁ С ПИРФЕНИДОНОМ И/ИЛИ НИНТЕДАНИБОМ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ФИБРОЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- (31) PCT/EP2019/083757
- (32) 2019.12.04
- (33) EP
- (43) 2022.10.05
- (86) PCT/EP2020/084401
- (87) WO 2021/110805 2021.06.10
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД
(CH)
- (72) Изобретатель:
Биркер Магдалена, Лескоп Сирилл
(CH)
- (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-A1-2019234115
WO-A1-2020254408
WO-A1-2017207643
WO-A1-2013025733

- (57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



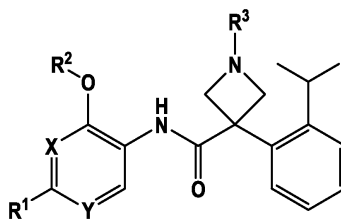
Формула (I)

где R¹, R², R³, X, и Y имеют значения, указанные в описании, и к их применению в качестве антагонистов рецептора LPA₁, в комбинации с одним или несколькими терапевтически активными ингредиентами, действующими как антифибротические средства, такими как, в особенности, пирфенидон и/или нинтеданиб, для предотвращения и/или лечения фиброзных заболеваний. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые содержат соединения формулы (I) в комбинации с одним или несколькими терапевтически активными ингредиентами, действующими как антифибротические средства, такими как пирфенидон или нинтеданиб.

047522 B1

047522 B1

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



Формула (I)

и к их применению в качестве антагонистов рецептора LPA₁, в комбинации с одним или несколькими терапевтически активными ингредиентами, действующими как антифибротические средства, такими как в особенности пирфенидон, для предотвращения и/или лечения фиброзных заболеваний (и/или заболеваний или расстройств, связанных с фиброзом); где такое фиброзное заболевание, в особенности фиброз легких, особенно идиопатический фиброз легких или фиброз легких на фоне системного воспалительного заболевания. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые содержат соединения формулы (I) в комбинации с одним или несколькими терапевтически активными ингредиентами, действующими как антифибротические средства, такими как пирфенидон или нинтеданиб, в особенности пирфенидон.

Отдельные соединения формулы (I) описаны как антагонисты рецепторов LPA₁ в WO2019234115 (PCT/EP2019/064690) и PCT/EP2020/066767 и могут быть пригодны для предотвращения и/или лечения фиброза (и заболеваний или расстройств, связанных с фиброзом), или других нарушений, опосредованных передачей сигналов рецепторов LPA₁. Особенно указанные соединения раскрыты как потенциально пригодные для предотвращения и/или лечения следующих заболеваний:

фиброз легких, включая фиброзные интерстициальные заболевания легких, включая идиопатический фиброз легких; фиброз легких на фоне системного воспалительного заболевания, такой как ревматоидный артрит, склеродермия (системный склероз; SSc), волчанка (системная красная волчанка; SLE), полимиозит или смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD); фиброз легких на фоне саркоидоза; ятрогенный фиброз легких, включая радиационно-индуцированный фиброз; вызванный силикозом фиброз легких; вызванный асбестом фиброз легких; и

плевральный фиброз; фиброз почек; включая фиброз почек, связанный с ХБП, хроническую почечную недостаточность, тубулоинтерстициальный нефрит, и/или хронические нефропатии такие как (первичный) гломерулонефрит и гломерулонефрит на фоне системных воспалительных заболеваний, такой как волчанка (SLE) и склеродермия (SSc), диабет, фокально-сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатия, гипертония, почечный аллотрансплантат и синдром Альпорта;

фиброз кишечника, включая фиброз кишечника на фоне склеродермии, и радиационно-индуцированный фиброз кишечника;

фиброз печени, включая цирроз, алкогольный фиброз печени, неалкогольный стеатогепатит, повреждение желчных протоков, первичный билиарный цирроз (также известный как первичный билиарный холангит), инфекционный или вирусный фиброз печени (например, хроническая инфекция гепатита С), и аутоиммунный гепатит;

фиброз головы и шеи, в том числе радиационно-индуцированный фиброз головы и шеи;

рубцевание роговицы, включая последствия LASIK (лазерный кератомилез in situ), трансплантацию роговицы и трабекулэктомия;

гипертрофические рубцы и келоиды, включая ожоговые или хирургические гипертрофические рубцы и келоиды;

и другие фиброзные заболевания, например эндометриоз, фиброз спинного мозга, миелофиброз, кардиальный фиброз, периваскулярный фиброз;

а также образование рубцовой ткани, болезнь Пейрони, спайки брюшной полости или кишечника, фиброз мочевого пузыря и фиброз носовых проходов.

Фиброз представляет собой процесс патологического, избыточного отложения внеклеточного матрикса, который включает отложение и перекрестное связывание различных подтипов коллагена и искаженную структуру ткани. Фиброз является основной причиной дисфункции органов при различных заболеваниях.

Повреждение и/или гибель клеток в результате травмы обычно запускает восстановительный процесс, ведущий к восстановлению исходной структуры и функциональности ткани. Однако, хроническая травма, а в некоторых случаях даже острая травма, может привести к развитию фиброза, потере нормальной структуры тканей и нарушению функции органов. Фиброз признан одним из основных факторов заболеваемости и смертности, особенно в заболеваниях легких, печени, сердца, почек и кожи (Nanthakumar et al., Nat Rev Drug Discov. 2015; 14(10):693-720). Для большинства фиброзных заболеваний в настоящее время не существует эффективной терапии. Два препарата (нинтеданиб, ингибитор тирозинкиназы; и пирфенидон) были недавно одобрены для лечения пациентов с идиопатическим фиброзом лег-

ких (IPF), и было показано, что оба соединения замедляют скорость прогрессирования заболевания, хотя они не обеспечивают излечения. Поэтому срочно необходимы дополнительные способы лечения пациентов с IPF и другими фиброзными заболеваниями.

За последние несколько лет появилось молекулярное понимание потенциальных генетических факторов риска (Kaur et al., 2014) и механизмов, ведущих к прогрессированию IPF (McDonough et al., JCI Insight. 2019; 4(22). doi: 10.1172/jci.insight. 131597; Reyfman et al., Am J Respir Crit Care Med., 2019; 199(12): 1517-1536). Повреждение эпителия и последующая инфильтрация воспалительных клеток запускает дифференцировку постоянных фибробластов в провоспалительный и профиброзный миофибробластный фенотип, который пролиферирует, сопротивляется апоптозу и секретирует избыточные белки внеклеточного матрикса (ECM). Жесткость ткани дополнительно стимулирует чувствительные к механическому сигналу миофибробласты для создания самоусиливающегося профибротического статуса (Lv et al., Future Med Chem 2019; 11:2595-2620). Следовательно, миофибробласты в данное время считаются главными клеточными эффекторами фиброзной реакции. Были предложены эпителиально-мезенхимальный переход (Hill et al., J Lung Health Dis. 2019; 3(2): 31-35) и инфильтрирующие фиброциты (Chong et al., Int J Biochem Cell Biol. 2019; 116: 105595). для увеличения пула фибробластных клеток, которые могут дифференцироваться в фенотип миофибробластов. Таким образом, нацеливание на фибробласты, которые склонны к дифференцировке в миофибробласты, или подавление активности миофибробластов являются новыми стратегиями лечения прогрессирующего фиброзного заболевания.

При IPF повреждение эпителия запускает множество различных сигналов, которые способствуют дифференцировке фибробластов в миофибробластный фенотип, характеризующийся повышенной экспрессией альфа-актина гладких мышц (α SMA), появлением стрессовых волокон α SMA, повышенной секреторной активностью белка ECM и секрецией про-воспалительных цитокинов, которые еще больше усугубляют фиброзное состояние. Среди известных цитокинов, которые запускают переход фибробластов в миофибробласты, TGF β и его эффекторы ниже по потоку являются наиболее мощными и наиболее заметными индукторами фиброза, хотя другие факторы, включая TNF α , PDGF α , IL-1, IL-6 и лизофосфатидную кислоту (LPA), также вносят свой вклад. (Alsafadi et al., Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2017; 312(6): L896-L902; Peyser et al., Am J Respir Cell Mol Biol. 2019; 61(1): 74-85; Distler et al., Nat Rev Rheumatol. 2019; 15: 705-730).

Профибротические состояния и последствия для фенотипов фибробластов легких можно имитировать *in vitro* с использованием экзогенных стимулов, таких как TGF β , PDGF α или LPA, на первичных фибробластах легких человека, а фармакологические вмешательства можно проверить на эффективность. Основываясь на секреторной активности и анализе экспрессии генов, фенотип индуцированных *in vitro* миофибробластов хорошо согласуется с фенотипом (мио)фибробластов, происходящих из IPF, *in vivo* (Weigle et al., J Biol Methods. 2019; 6(2):e115).

Антагонист рецепторов LPA₁ BMS-986020 (CAS Reg. No.: 1257213-50-5; WO2010/141761, WO2012/7078805, далее также называемый Соединение D) был протестирован в клиническом исследовании фазы II (NCT01766817) у пациентов с IPF. У пациентов, получавших лечение BMS-986020 два раза в сутки наблюдались значительно более медленные темпы снижения форсированной жизненной емкости легких (FVC) по сравнению с плацебо. FVC - это общее количество воздуха, выдыхаемого при тесте объема форсированного выдоха, измеряемое при спирометрии; и может считаться наиболее важным измерением функции легких. В обеих группах лечения BMS-986020 наблюдалось дозозависимое повышение активности печеночных ферментов. Исследование было прекращено досрочно из-за трех случаев холестита, которые были определены как связанные с BMS-986020 после процедуры расслепления.

Нинтеданиб ((3Z)-2,3-дигидро-3-[[[4-метил-[(4-метил-1-пиперазинил)-ацетил]-амино]-фенил]-амино]-фенилметил)-2-оксо-1H-индол-6-карбоновой кислоты сложный метиловый эфир этансульфонат; см. например US 6,762,180, US 7,119,093, US 7,989,474, US 9,907,756, US 10,105,323, US 10,154,990) является тройным ингибитором киназ, воздействующим на рецептор тирозинкиназ, рецептор фактора роста фибробластов (FGFR), рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), и рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR), которые также участвуют в патогенезе фиброза и IPF. В двух исследованиях фазы III нинтеданиб уменьшал снижение функции легких примерно на 50% в течение одного года. Твердые желатиновые капсулы нинтеданиб содержат, например, нинтеданиб (150 мг или 100 мг), неактивные ингредиенты триглицериды твердых жиров со средней длиной цепи и соевый лецитин (E322). Он был одобрен FDA США в 2014 г. и в Европе в 2015 г. В США он показан для лечения идиопатического фиброза легких (IPF) и для замедления скорости снижения легочной функции у пациентов с системным склерозом, связанным с интерстициальным заболеванием легких (SSc-ILD). Рекомендуемая доза составляет 150 мг два раза в день (дважды в сутки) с интервалом примерно 12 ч, принимаемая во время еды. Рекомендуемая доза для пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (Child Pugh A) составляет 100 мг два раза в сутки примерно через 12 ч после приема пищи. Следует рассмотреть временное снижение дозы до 100 мг, прерывание лечения или прекращение лечения для купирования побочных реакций, а перед началом лечения рекомендуются функциональные пробы печени у всех пациентов и тест на беременность у женщин с репродуктивным потенциалом. Повышение ак-

тивности печеночных ферментов и медикаментозное поражение печени: при применении нинтеданиба наблюдалось повышение активности АЛТ, АСТ и билирубина, включая случаи медикаментозного поражения печени. В постмаркетинговом периоде сообщалось о несерьезных и тяжелых случаях медикаментозного поражения печени, в том числе тяжелого поражения печени с летальным исходом. Сообщается, что другие потенциальные побочные эффекты нинтеданиба включают желудочно-кишечные расстройства, такие как диарея, тошнота и рвота; эмбриофетальная токсичность; артериальные тромбозы; кровотечения; и перфорация желудочно-кишечного тракта. В ЕС нинтеданиб показан для лечения идиопатического фиброза легких (IPF), и дополнительно показан в сочетании с доцетакселом для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным, метастатическим или местно-рецидивирующим немелкоклеточным раком легкого (NSCLC) с гистологией опухоли аденокарциномы после химиотерапии первой линии; где рекомендуемая доза нинтеданиба составляет 200 мг два раза в день с интервалом примерно 12 ч, с 2 по 21 день стандартного 21-дневного цикла лечения доцетакселом.

По данным www.clinicaltrials.gov, нинтеданиб проходит/проходил клинические испытания, направленные на IPF в сочетании с пирфенидоном; а также при склеродермическом фиброзе легких; прогрессирующем фиброзирующем интерстициальном заболевании легких (PF-ILD); синдроме облитерирующего бронхиолита после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток; и в нескольких исследованиях, направленных на рак, включая рак щитовидной железы; немелкоклеточный рак легкого; мелкоклеточный рак легкого; рак пищевода и желудка; рецидивирующую злокачественную мезотелиому плевры; HER2-отрицательный метастатический воспалительный рак молочной железы (MIBC); саркому мягких тканей; запущенный рак яичников; рецидивирующий или персистирующий рак эндометрия; рак легких; метастатическую аппендикулярную карциному; рак эндометрия, злокачественную мезотелиому плевры; и рефрактерный метастатический колоректальный рак.

Пирфенидон (5-метил-1-фенил-2-(1H)-пиридон) показан для лечения IPF. Твердые желатиновые капсулы пирфенидона содержат пирфенидон (267 мг), неактивные ингредиенты, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, повидон и стеарат магния. Таблетки пирфенидона, покрытые пленочной оболочкой, содержат пирфенидон [267 мг (желтый) и 801 мг (коричневый)] и неактивные ингредиенты, микрокристаллическую целлюлозу, коллоидный безводный диоксид кремния, повидон, кроскармеллозу натрия, стеарат магния, поливиниловый спирт, диоксид титана, макрогол (полиэтиленгликоль), тальк и оксид железа.

Рекомендуемая доза пирфенидона составляет 801 мг 3 раза в сутки (3 раза/день), что соответствует 2403 мг/сутки; где повышение титрования в течение 14 дней исходя из дозы 267 мг 3 раза/день, рекомендуется в начале лечения или после прерывания лечения. Перед лечением рекомендуется проведение функциональных проб печени (аланинтрансаминаза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ) и билирубин).

При применении пирфенидона наблюдались случаи медикаментозного поражения печени (DILI). В постмаркетинговом периоде сообщалось о несерьезных и серьезных случаях DILI, включая тяжелые поражения печени с летальным исходом. Пациенты, получавшие пирфенидон в дозе 2403 мг/день в трех исследованиях фазы 3, имели более высокую частоту повышения АЛТ или АСТ в ≥ 3 раз больше верхней границы нормы (ULN), чем пациенты, получавшие плацебо (3,7% по сравнению с 0,8% соответственно). Повышение активности АЛТ или АСТ в ≥ 10 раз выше ULN наблюдалось у 0,3% пациентов в группе, принимающих пирфенидон 2403 мг/день и у 0,2% пациентов в группе, принимающих плацебо. Повышение АЛТ и АСТ $\geq 3 \times$ ULN было обратимым при изменении дозы или прекращении лечения.

В связи с этим рекомендуется временное снижение дозы, прерывание лечения или прекращение лечения побочных реакций, таких как DILI. Кроме того, в некоторых случаях реакции фоточувствительности или сыпи может потребоваться снижение дозы или прекращение приема препарата; а также в некоторых случаях нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. В клинических исследованиях желудочно-кишечные явления, такие как тошнота, диарея, диспепсия, рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и боль в животе, чаще отмечались у пациентов в группах лечения пирфенидоном, чем в группе с плацебо. Снижение дозы или прерывание приема в связи с гастроинтестинальными явлениями потребовалось у 18,5% пациентов в группе с 2403 мг/день по сравнению с 5,8% пациентов в группе с плацебо; 2,2% пациентов в группе с пирфенидоном 2403 мг/день прекратили лечение из-за желудочно-кишечного расстройства по сравнению с 1,0% в группе с плацебо.

Несколько патентов относятся к пирфенидону, его применению, а также к методам смягчения некоторых из вышеупомянутых склонностей к заболеваниям (см. например US 7,566,729, US 7,635,707, US 7,696,236, US 7,767,225, US 7,767,700, US 7,816,383, US 7,910,610, US 7,988,994, US 8,013,002, US 8,084,475, US 8,318,780, US 8,383,150, US 8,420,674, US 8,592,462, US 8,609,701, US 8,648,098, US 8,753,679, US 8,754,109, US 8,778,947). Кроме того, было заявлено, что пирфенидон пригоден для некоторых антифибротических терапий у отдельных пациентов (WO 2012/162592).

В соответствии с www.clinicaltrials.gov, пирфенидон проходит/проходил испытания в клинических исследованиях, направленных на интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с ревматоидным артритом (RA-ILD), лучевое поражение легких, хроническую болезнь почек (ХБП), диабетическую

болезнь почек, диабетическую нефропатию, прогрессирующее интерстициальное заболевание легких, связанное с клинически амиопатическим дерматомиозитом, фиброз легких с антителами к миелопероксидазе (MPO) или фиброз легких с анти-MPO-ассоциированным васкулитом, системное склероз-ассоциированное интерстициальное заболевание легких (SSc-ILD), прогрессирующий фиброзный саркоидоз, прогрессирующий фиброз печени, фиброз кожи при системном склерозе, интерстициальное заболевание легких, связанное с системным склерозом, и фиброз, вызванный лучевой терапией при раке. В Мексике перорально вводимый пирфенидон был одобрен для лечения фиброза легких и фиброза печени, а также в форме геля для лечения рубцов, фиброзной ткани и кожных язв.

Кроме того, развитие фиброза, в особенности фиброза легких, может быть одним из возможных последствий COVID-19, в особенности среднетяжелого или тяжелого течения COVID-19. Как следствие, недавно были опубликованы клинические испытания, изучающие нинтеданиб и пирфенидон в контексте COVID-19, особенно в пост-COУШ-19 фиброзе легких (см., например, NCT04607928, NCT04541680, NCT04338802, NCT04619680).

В доклинических моделях общий антифибротический эффект пирфенидона был широко установлен на животных моделях легочного, сердечного, почечного и печеночного фиброза, а также при контрактуры Дюпюитрена. Пирфенидон продемонстрировал стойкую способность уменьшать фиброз и экспрессию фиброгенных медиаторов.

Нинтеданиб и пирфенидон были проверены на антифибротическую активность *in vitro* с использованием первичных (мио)фибробластов легких человека в различных условиях (Atanelishvili et al., Clin Exp Rheumatol. 2019; 37 Suppl 119(4): 115-124; Lehtonen et al., Respir Res., 2016; 17:14; Hostettler et al., Respir Res., 2014; 15:157). Оба соединения ослабляют, но обычно не полностью ингибируют дифференцировку фибробластов в миофибробласты и/или профибротическую активность (мио)фибробластов. Эти результаты демонстрируют, что такая система *in vitro* подходит для оценки антифибротической активности соединений, а также подтверждает, что множественные сигналы и сигнальные пути сходятся, чтобы индуцировать профибротический фенотип в этих клетках. Кроме того, это предполагает, что ни пирфенидон, ни нинтеданиб не могут достичь максимального эффекта даже при высокой концентрации.

В частности, для пирфенидона, который вводится в организм человека в высокой дозе, составляющей 801 мг/день трижды перорально (всего 2403 мг/день), концентрации, которые используются для наблюдения значительных эффектов (>0,5 мМ) *in vitro*, соответствуют потребностям для высоких воздействий соединений в организме человека. Эти данные подчеркивают необходимость дополнительных методов лечения, которые можно использовать в дополнение к имеющейся в настоящее время базовой терапии (например, пирфенидон и/или нинтеданиб и, возможно, дополнительная базовая терапия), которые могут, в свою очередь, повысить эффективность такой антифибротической терапии.

В настоящее время было обнаружено, что антагонисты рецепторов LPA₁, такие как в особенности соединения формулы (I), как определено ниже, которые представляют собой антагонисты рецепторов LPA₁, обладающие потенциалом в отношении предотвращения и лечения фиброзных заболеваний и нарушений (таких как фиброз легких; фиброз почек; фиброз кишечника; фиброз печени; фиброз головы и шеи; рубцевание роговицы; гипертрофические рубцы и келоиды; и другие фиброзные заболевания, указанные в данном документе, включая эндометриоз, фиброз спинного мозга, миелофиброз, сердечный фиброз, периваскулярный фиброз; образование рубцовой ткани, болезнь Пейрони, спайки брюшной полости или кишечника, фиброз мочевого пузыря, фиброз носовых проходов и фиброз, опосредованный фибробластами) могут иметь дополнительный и даже синергический эффект при сочетании с пирфенидоном в лечении таких фиброзных заболеваний и расстройств. Таким образом, такая комбинация может быть особенно пригодна для предотвращения и/или лечения фиброза легких (в особенности IPF). Кроме того, комбинация антагониста рецепторов LPA₁, такого как в особенности соединение формулы (I), с пирфенидоном может позволить снизить дозу пирфенидона, потенциально даже до доз, которые ниже установленных оптимально эффективных доз пирфенидона при отдельном введении, таким образом, потенциально смягчая определенные проблемы безопасности, связанные с высокой дозой (2403 мг/день, которая обычно вводится как 801 мг три раза в день) пирфенидона (например, влияние на ферменты печени, фотосенсибилизация, сыпь или побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта).

Антагонисты рецепторов LPA₁, такие как в особенности соединения формулы (I), как определено ниже, могут, кроме того, оказывать по крайней мере дополнительное действие при сочетании с нинтеданибом при лечении таких фиброзных заболеваний и расстройств. Данные антагонисты рецепторов LPA₁ могут быть дополнительно объединены как с пирфенидоном, так и с нинтеданибом в тройной комбинации для предотвращения и/или лечения таких фиброзных заболеваний.

Описание фигур

Фиг. 1 показывает эффект соединения А, пирфенидона, и их комбинации на TGFβ-индуцированную αSMA экспрессию в фибробластах человека.

Фиг. 2 показывает эффект соединения В, пирфенидона, и их комбинации на TGFβ-индуцированную αSMA экспрессию в фибробластах человека.

Фиг. 3 показывает эффект соединения С, пирфенидона, и их комбинации на TGFβ-индуцированную

α SMA экспрессию в фибробластах человека.

Фиг. 4 показывает эффект соединения D, пирфенидона, и их комбинации на TGF β -индуцированную α SMA экспрессию в фибробластах человека.

Фиг. 5 показывает дозозависимую реакцию пирфенидона на TGF β -индуцированную α SMA экспрессию в NHLF в отсутствие соединения A, и в присутствии 10 нМ, 100 нМ и 1000 нМ соединения A.

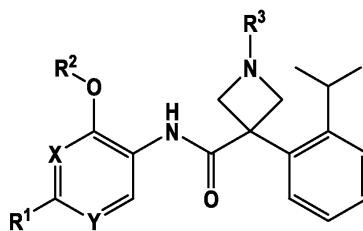
Фиг. 6 показывает эффект соединения A, нинтеданиба, и их комбинации на TGF β -индуцированную α SMA экспрессию в фибробластах человека.

Фиг. 7 показывает эффект соединения B, нинтеданиба, и их комбинации на TGF β -индуцированную α SMA экспрессию в фибробластах человека.

Фиг. 8 показывает эффект соединения C, нинтеданиба, и их комбинации на TGF β -индуцированную α SMA экспрессию в фибробластах человека.

Подробное описание изобретения

1) Первый вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции, которая содержит в качестве активных компонентов соединение формулы (I):



Формула (I)

где X представляет собой CH; Y представляет собой N; и R² представляет собой метил, этил, или изопропил (в особенности метил); или

X представляет собой N; Y представляет собой CH; и R² представляет собой метил, этил, или изопропил (в особенности метил), или дифторметил;

R¹ представляет собой фтор, хлор, бром, или метил (в особенности хлор или метил); и

R³ представляет собой

-(CH₂)₂₋₃-C(CH₃)₂-COOH (в особенности -CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-COOH);

-CO-(CH₂)₁₋₂-C(CH₃)₂-COOH (в особенности -CO-CH₂-C(CH₃)₂-COOH); или

-SO₂-NH₂;

или его фармацевтически приемлемую соль;

в комбинации с одним или несколькими терапевтически активными ингредиентами, действующими как антифибротические средства; где указанные антифибротические средства представляют собой в особенности пирфенидон и/или нинтеданиб, или их фармацевтически приемлемую соль; а также по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления изобретения 1) может быть использована в качестве лечебного средства, например, в форме фармацевтических композиций для энтерального (например, в особенности перорального) или парентерального введения (включая местное применение или ингаляцию). Получение такой фармацевтической композиции может быть осуществлено способом, который знаком любому специалисту в данной области (см., например, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубликовано Lippincott Williams & Wilkins]) путем внесения комбинации активных ингредиентов согласно настоящему изобретению, необязательно в комбинации с другими терапевтически ценными веществами, в галеновую форму введения вместе с подходящими, нетоксичными, инертными, фармацевтически приемлемыми твердыми или жидкими веществами-носителями и, при желании, обычными фармацевтическими адьювантами. Фармацевтическая композиция для перорального введения может, в частности, быть в форме капсулы или таблетки.

2) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления изобретения 1), где в соединениях формулы (I)

X представляет собой CH; Y представляет собой N; и R² представляет собой метил, этил, или изопропил (в особенности метил); или

X представляет собой N; Y представляет собой CH; и R² представляет собой метил или дифторметил (в особенности дифторметил).

3) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления изобретения 1), где X представляет собой CH; Y представляет собой N; и R² представляет собой метил, этил, или изопропил (в особенности метил).

4) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления изобретения 1), где X представляет собой N; Y представляет собой CH; и R² представляет собой дифторметил.

5) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1)-4) [в особенности в соответствии с вариантом осуществления изобретения 3)], где R¹ представляет собой фтор, хлор, или бром (в особенности хлор).

6) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1)-4) [в особенности в соответствии с вариантом осуществления изобретения 4)], где R¹ представляет собой метил.

7) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1)-6), где R³ представляет собой -CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-COOH; -CO-CH₂-C(CH₃)₂-COOH; или -SO₂-NH₂.

8) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1)-6) [в особенности в соответствии с вариантом осуществления изобретения 4) или 6)], где R³ представляет собой -(CH₂)₂₋₃-C(CH₃)₂-COOH, (в особенности -CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-COOH).

9) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1)-6) [в особенности в соответствии с вариантом осуществления изобретения 4) или 6)], где R³ представляет собой -CO-(CH₂)₁₋₂-C(CH₃)₂-COOH (в особенности -CO-CH₂-C(CH₃)₂-COOH).

10) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1)-6) [в особенности в соответствии с вариантом осуществления изобретения 3) или 5)], где R³ представляет собой -SO₂-NH₂.

11) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления изобретения 1), где соединение формулы (I) представляет собой:

4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановую кислоту;

5-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпентановую кислоту;

4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановую кислоту;

5-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-5-оксопентановую кислоту;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

3-(2-изопропилфенил)-N-(2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N-(2-этокси-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид; или

N-(2-изопропокси-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид.

12) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления изобретения 1), где соединение формулы (I) представляет собой:

4-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановую кислоту;

4-(3-((6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановую кислоту;

4-(3-((6-хлор-4-изопропоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановую кислоту;

4-(3-((6-бром-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановую кислоту;

5-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпентановую кислоту;

5-(3-((6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпентановую кислоту;

4-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота;

4-(3-((6-бром-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановую кислоту;

4-(3-((6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановую кислоту;

N-(6-фтор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-изопропоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N-(6-бром-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид; или

3-(2-изопропилфенил)-N-(4-метокси-6-метилпиридин-3-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид.

13) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления изобретения 1), где соединение формулы (I) представляет собой:

4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановую кислоту;

4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановую кислоту; или

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид.

14) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления изобретения 1), где соединение формулы (I) представляет собой N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид.

15) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления изобретения 1), где соединение формулы (I) представляет собой 4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановую кислоту.

16) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической компози-

ции в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1)-15), где указанный один или несколько терапевтически активных ингредиентов, которые действуют как антифибротические средства, представляют собой пирфенидон, или его фармацевтически приемлемую соль.

17) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1)-15), где указанная композиция содержит соединение формулы (I) и, в дополнение, два терапевтически активных ингредиента, которые действуют как антифибротические средства, где указанные антифибротические средства представляют собой пирфенидон, или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с нинтеданибом, или его фармацевтически приемлемой солью.

18) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1)-17), где пирфенидон, или его фармацевтически приемлемая соль, содержится в фармацевтической единичной дозированной форме, пригодной для перорального введения пирфенидона, где пирфенидон, или его фармацевтически приемлемая соль, содержится в фармацевтической единичной дозированной форме, пригодной для перорального введения в количестве приблизительно 2403 мг в сутки или ниже (например в количестве приблизительно 801 мг 3 раза/день или ниже) пирфенидона.

19) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1)-18), где пирфенидон, или его фармацевтически приемлемая соль, содержится в дозе, которая является переносимой эффективной дозой или ниже, чем переносимая эффективная доза пирфенидона при монотерапии (например, как указано в письме-подтверждении относительно пирфенидона для лечения определенного заболевания или расстройства при применении в качестве монотерапии).

20) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1)-18), где пирфенидон, или его фармацевтически приемлемая соль, содержится в дозе, которая ниже, чем переносимая эффективная доза пирфенидона при монотерапии (например, как указано в письме-подтверждении относительно пирфенидона для лечения определенного заболевания или расстройства при применении в качестве монотерапии); где общее количество такой дозы может составлять 1602 мг/день или ниже (например 534 мг три раза в день); в особенности в общем количестве 801 мг/день (например 267 мг три раза в день).

21) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1)-20), где указанный один или несколько терапевтически активных ингредиентов, действующие как антифибротические средства, представляют собой нинтеданиб, или его фармацевтически приемлемую соль (такие как в особенности этансульфонат).

22) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1)-21), где нинтеданиб, или его фармацевтически приемлемая соль (такие как в особенности этансульфонат), при наличии, содержится в фармацевтической единичной дозированной форме, пригодной для перорального введения нинтеданиба, где нинтеданиб, или его фармацевтически приемлемая соль, содержится в фармацевтической единичной дозированной форме, пригодной для перорального введения в количестве приблизительно 200 мг в сутки или ниже (например 100 мг 2 раза/день или ниже), 300 мг в сутки или ниже (например 150 мг 2 раза/день или ниже), или 400 мг в сутки или ниже (например 200 мг 2 раза/день или ниже) нинтеданиба.

23) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1)-22), где нинтеданиб, или его фармацевтически приемлемая соль, содержится в дозе, которая является переносимой эффективной дозой или ниже, чем переносимая эффективная доза нинтеданиба при монотерапии (например, как указано в письме-подтверждении относительно нинтеданиба для лечения определенного заболевания или расстройства при применении в качестве монотерапии).

24) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 1)-23), где нинтеданиб, или его фармацевтически приемлемая соль, содержится в дозе, которая ниже, чем переносимая эффективная доза нинтеданиба при монотерапии (например, как указано в письме-подтверждении относительно нинтеданиба для лечения определенного заболевания или расстройства при применении в качестве монотерапии); где общее количество такой дозы может составлять 200 мг в сутки или ниже (например 100 мг 2 раза/день) нинтеданиба.

Такие комбинированные фармацевтические композиции в соответствии с вариантами осуществления изобретения 1)-24) являются особенно пригодными для предотвращения или лечения фиброзных заболеваний, как указано в данном документе, особенно фиброза легких (в особенности IPF); и в способе предотвращения или лечения фиброзных заболеваний, как указано в данном документе, особенно фиброза легких (в особенности IPF), где указанный способ включает введение фармацевтически эффективной дозы такой комбинированной фармацевтической композиции субъекту (в особенности человеку), который в этом нуждается.

25) Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям в соответствии с вариантами осуществления изобретения 1)-24) для применения для предотвращения/профилактики фиброза легких (в особенности IPF), где указанное предотвращение/профилактика фиброза легких (в особенности IPF) включает задержку начала фиброза легких (в особенности IPF) у пациента, перенесшего пневмонию или интерстициальное заболевание легких (ILD; альтернативно называемое диффузным паренхиматозным заболеванием легких (DPLD))/при диагнозе перенесенной пневмонии или ILD; где в особенности такая пневмония или ILD является интерстициальной пневмонией, особенно обычной интерстициальной пневмонией.

26) В другом аспекте, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям в соответствии с вариантами осуществления изобретения 1)-24) для применения для предотвращения/профилактики или лечения фиброза легких, где указанное предотвращение/профилактика фиброза легких включает задержку начала фиброза легких, и указанное лечение фиброза легких включает замедление темпов снижения легочной функции;

где в особенности указанное предотвращение/профилактика или лечение фиброза легких осуществляются у субъекта, имеющего (имеющего диагноз) системное воспалительное заболевание, такое как ревматоидный артрит, склеродермия (системный склероз), волчанка (системная красная волчанка), полимиозит, или смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD); у субъекта, имеющего (имеющего диагноз) саркоидоз; у субъекта, подвергшегося облучению/лечился лучевой терапией; или у субъекта, подвергшегося воздействию кварцевой пыли (силикоз) или асбеста; где указанный субъект в особенности имеет (имеет диагноз) интерстициальное заболевание легких.

27) В особом варианте осуществления настоящего изобретения, указанные комбинированные фармацевтические композиции в соответствии с вариантами осуществления изобретения 1)-26) предназначены для применения

для предотвращения или лечения аномального накопления клеток и/или фибронектина и/или коллагена, и/или повышенного рекрутирования фибробластов в легких, и/или для предотвращения или лечения прогрессирования/замедления скорости структурных изменений в легких; где в особенности у подлежащего лечению субъекта диагностирован фиброз легких и/или пневмония или интерстициальное заболевание легких, как указано в данном документе.

28) Второй аспект изобретения относится к соединениям формулы (I), как указано в любом из вариантов осуществления изобретения 1)-15), или их фармацевтически приемлемым солям, для применения для профилактики/предотвращения или лечения фиброзных заболеваний, как указано в данном документе, особенно фиброза легких (в особенности IPF); где указанное соединение формулы (I) предназначено для введения/вводятся в комбинации с одним или несколькими (особенно одним или двумя) терапевтически активными ингредиентами, действующими как антифибротические средства; где,

в подварианте осуществления изобретения, указанной комбинацией предпочтительно является комбинация с пирфенидоном, или его фармацевтически приемлемой солью (в особенности пирфенидон в свободной форме);

комбинация с нинтеданибом, или его фармацевтически приемлемой солью (такой как в особенности этан-сульфонат); или

комбинация как с пирфенидоном, или его фармацевтически приемлемой солью (в особенности пирфенидон в свободной форме), так и с нинтеданибом, или его фармацевтически приемлемой солью (такой как в особенности этан-сульфонат);

или указанной комбинацией является комбинация с аналогом пирфенидона, или его фармацевтически приемлемой солью; или

комбинация как с аналогом пирфенидона, или его фармацевтически приемлемой солью, так и с нинтеданибом, или его фармацевтически приемлемой солью (такой как в особенности этан-сульфонат).

Соединения формулы (I), как указано в вариантах осуществления изобретения 1)-15), при объединении с одним или несколькими терапевтически активными ингредиентами, действующими как антифибротические средства, такими как в особенности пирфенидон и/или нинтеданиб, являются пригодными для предотвращения и/или лечения фиброзных заболеваний, как указано в данном документе, особенно фиброза легких (в особенности IPF) (и заболеваний или нарушений, связанных с такими фиброзными заболеваниями), и могут в дополнение потенциально использоваться для предотвращения и/или лечения других нарушений, опосредованных передачей сигналов рецепторов LPA₁.

29) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) как указано в любом из вариантов осуществления изобретения 1)-15), или их фармацевтически приемлемым солям, для применения в соответствии с вариантом осуществления изобретения 28); где такое применение предназначено для предотвращения и/или лечения следующих заболеваний:

фиброз легких; в особенности фиброз легких, выбранный из следующих: идиопатический фиброз легких; фиброз легких на фоне системного воспалительного заболевания, как например, ревматоидный артрит, склеродермия (системный склероз), волчанка (системная красная волчанка), полимиозит или смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD); фиброз легких на фоне саркоидоза; ятрогенный фиброз легких, включая радиационно-индуцированный фиброз; вызванный силикозом фиброз легких;

вызванный асбестом фиброз легких; и плевральный фиброз; и, в дополнение к вышеперечисленному, фиброз легких, связанный с COVID-19 (в особенности COVID-19 средней или тяжелой степени тяжести);

фиброз почек; в особенности фиброз почек, выбранный из следующих: фиброз почек, связанный с ХБП, хроническая почечная недостаточность, тубулоинтерстициальный нефрит, и/или хронические нефропатии, как например, (первичный) гломерулонефрит и гломерулонефрит на фоне системных воспалительных заболеваний, таких как волчанка (SLE) или склеродермия (SSc), диабет, фокально-сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатия, гипертония, почечный аллотрансплантат, и синдром Альпорта; или

фиброз печени; в особенности фиброз печени, выбранный из следующих: цирроз, алкогольный фиброз печени, неалкогольный стеатогепатит, повреждение желчных протоков, первичный билиарный цирроз (также известный как первичный билиарный холангит), инфекционный или вирусный фиброз печени (например хроническая инфекция гепатита С), и аутоиммунный гепатит.

30) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I), как указано в любом из вариантов осуществления изобретения 1)-15), или их фармацевтически приемлемым солям, для применения в соответствии с вариантом осуществления изобретения 28); где

такое применение предназначено для предотвращения и/или лечения фиброза легких, где в особенности указанный фиброз легких представляет собой: идиопатический фиброз легких;

фиброз легких на фоне системного воспалительного заболевания, такого как ревматоидный артрит, склеродермия (системный склероз), волчанка (системная красная волчанка), полимиозит или смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD);

фиброз легких на фоне саркоидоза;

ятрогенный фиброз легких, включая радиационно-индуцированный фиброз;

вызванный силикозом фиброз легких;

вызванный асбестом фиброз легких; или

плевральный фиброз; или, в дополнение к вышеперечисленному, фиброз легких, связанный с COVID-19 (в особенности COVID-19 средней или тяжелой степени тяжести).

31) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I), как указано в любом из вариантов осуществления изобретения 1)-15), или их фармацевтически приемлемым солям, для применения в соответствии с вариантом осуществления изобретения 28); где такое применение предназначено для предотвращения и/или лечения следующих заболеваний:

идиопатический фиброз легких;

фиброз легких на фоне системного воспалительного заболевания, такого как ревматоидный артрит, склеродермия (системный склероз), волчанка (системная красная волчанка), полимиозит или смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD);

фиброз легких на фоне саркоидоза;

радиационно-индуцированный фиброз;

вызванный силикозом фиброз легких; или

вызванный асбестом фиброз легких; или, в дополнение к вышеперечисленному, фиброз легких, связанный с COVID-19 (в особенности COVID-19 средней или тяжелой степени тяжести).

32) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I), как указано в любом из вариантов осуществления изобретения 1)-15), или его фармацевтически приемлемым солям, для комбинированного применения в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 28)-31); где характеристики, определенные в любом из вариантов осуществления изобретения 16)-27) применимы *mutatis mutandis* к такому соединению для комбинированного применения.

33) Особенно такое соединение формулы (I) для комбинированного применения в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 28)-32), относится к такому применению, где указанное соединение формулы (I) предназначено для введения/вводят с одним терапевтически активным ингредиентом, действующим как антифибротическое средство, которое представляет собой пирфенидон, или его фармацевтически приемлемую соль (в особенности пирфенидон в свободной форме).

34) Такое соединение формулы (I) для комбинированного применения в соответствии с вариантом осуществления изобретения 33) в особенности относится к такому применению, где указанное соединение формулы (I) предназначено для введения/вводят с пирфенидоном, где пирфенидон, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в фармацевтическую единичную дозированную форму, пригодную для перорального введения в количестве приблизительно 2403 мг в сутки или ниже (например в количестве приблизительно 801 мг 3 раза/день или ниже) пирфенидона.

35) Такое соединение формулы (I) для комбинированного применения в соответствии с вариантом осуществления изобретения 33) также относится к такому применению, где указанное соединение формулы (I) предназначено для введения /вводят с пирфенидоном, где пирфенидон, или его фармацевтически приемлемая соль, вводят в дозе, которая является переносимой эффективной дозой или ниже, чем переносимая эффективная доза пирфенидона при монотерапии (например, как указано в письменном подтверждении относительно пирфенидона для лечения определенного заболевания или расстройства при применении в качестве монотерапии).

36) Такое соединение формулы (I) для комбинированного применения в соответствии с вариантом

осуществления изобретения 33) также относится к такому применению, где указанное соединение формулы (I) предназначено для введения /вводят с пирфенидоном, где пирфенидон, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в дозе, которая ниже, чем переносимая эффективная доза пирфенидона при монотерапии (например, как указано в письме-подтверждении относительно пирфенидона для лечения определенного заболевания или расстройства при применении в качестве монотерапии); где общее количество такой дозы может составлять 1602 мг/день или ниже (например 534 мг три раза в день); в особенности общее количество составляет 801 мг/день (например 267 мг три раза в день).

37) Такое соединение формулы (I) для комбинированного применения в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения 28)-32), также относится к такому применению, где указанное соединение формулы (I) предназначено для введения/вводят с одним терапевтически активным ингредиентом, действующим как антифибротическое средство, которое представляет собой нинтеданиб, или его фармацевтически приемлемую соль (такую как в особенности этан-сульфонат).

38) Такое соединение формулы (I) для комбинированного применения в соответствии с вариантом осуществления изобретения 37) в особенности относится к такому применению, где нинтеданиб, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в фармацевтическую единичную дозированную форму, пригодную для перорального введения нинтеданиба, где нинтеданиб, или его фармацевтически приемлемая соль, содержится в фармацевтической единичной дозированной форме, пригодной для перорального введения в общем количестве приблизительно 200 мг в сутки или ниже (например 100 мг 2 раза/день или ниже), 300 мг в сутки или ниже (например 150 мг 2 раза/день или ниже), или 400 мг в сутки или ниже (например 200 мг 2 раза/день или ниже) нинтеданиба.

39) Такое соединение формулы (I) для комбинированного применения в соответствии с вариантом осуществления изобретения 37) также относится к такому применению, где нинтеданиб, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в дозе, которая является переносимой эффективной дозой или ниже, чем переносимая эффективная доза нинтеданиба при монотерапии (например, как указано в письме-подтверждении относительно нинтеданиба для лечения определенного заболевания или расстройства при применении в качестве монотерапии).

40) Такое соединение формулы (I) для комбинированного применения в соответствии с вариантом осуществления изобретения 37) также относится к такому применению, где нинтеданиб, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в дозе, которая ниже, чем переносимая эффективная доза нинтеданиба при монотерапии (например, как указано в письме-подтверждении относительно нинтеданиба для лечения определенного заболевания или расстройства при применении в качестве монотерапии); где общее количество такой дозы может составлять 200 мг в сутки или ниже (например 100 мг 2 раза/день) нинтеданиба.

41) Другой особый аспект настоящего изобретения относится к такому соединению формулы (I) для комбинированного применения в соответствии с вариантами осуществления изобретения 28)-40), где указанное соединение формулы (I) предназначено для применения для предотвращения/профилактики фиброза легких (в особенности IPF), где указанное предотвращение/профилактика фиброза легких (в особенности IPF) включает задержку начала фиброза легких (в особенности IPF) у субъекта, который перенес пневмонию или интерстициальное заболевание легких (ILD; альтернативно диффузное паренхиматозное заболевание легких (DPLD))/при диагнозе пневмония или ILD; где в особенности такая пневмония или ILD является интерстициальной пневмонией, особенно обычной интерстициальной пневмонией.

42) Другой особый аспект настоящего изобретения относится к такому соединению формулы (I) для комбинированного применения в соответствии с вариантами осуществления изобретения 28)-41), где указанное соединение формулы (I) предназначено для применения для предотвращения/профилактики или лечения фиброза легких,

где указанное предотвращение/профилактика фиброза легких включает задержку начала фиброза легких, и указанное лечение фиброза легких включает замедление скорости снижения легочной функции;

где в особенности указанное предотвращение/профилактика или лечение фиброза легких осуществляют у субъекта, имеющего (имеющего диагноз) системное воспалительное заболевание, такое как ревматоидный артрит, склеродермия (системный склероз), волчанка (системная красная волчанка), полимиозит или смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD); у субъекта, имеющего (имеющего диагноз) саркоидоз; у субъекта, который подвергшегося облучению/лечению лучевой терапией; или у субъекта, подвергшегося воздействию кварцевой пыли (силикоз) или асбеста; где указанный субъект в особенности имеет (имеет диагноз) интерстициальное заболевание легких.

Следует понимать, что в контексте настоящего изобретения замедление скорости снижения легочной функции может, в частности, выражаться как замедление скорости снижения форсированной жизненной емкости легких (FVC); например, по сравнению со стандартным лечением или по сравнению с плацебо.

43) Другой особый аспект настоящего изобретения относится к такому соединению формулы (I) для комбинированного применения в соответствии с вариантами осуществления изобретения 28)-41), где

указанное соединение формулы (I) применяют

для предотвращения или лечения аномального накопления клеток и/или фибронектина и/или коллагена, и/или повышенного рекрутирования фибробластов в легких, и/или

для предотвращения или лечения прогрессирования/для замедления скорости структурных изменений в легких;

где в особенности субъекту, подлежащему лечению, поставлен диагноз фиброз легких и/или пневмония или интерстициальное заболевание легких, как указано в данном документе.

Соответственно, соединение формулы (I), как указано в любом из вариантов осуществления изобретения 1)-15), или его фармацевтически приемлемая соль, в соответствии с данным изобретением предназначено для применения в комбинации (или котерапии) с указанными дополнительными фармацевтически активными ингредиентами, как указано в данном документе, обладающими антифибротической активностью.

Определения, представленные в данном документе, предназначены для единообразного применения к любому из вариантов осуществления изобретения 1)-43), и, *mutatis mutandis*, по всему описанию и формуле изобретения, если иное явно изложенное определение не дает более широкого или более узкого определения. Общеизвестно, что определение или предпочтительное определение термина определяет и может заменять соответствующий термин независимо (и в сочетании) с любым определением или предпочтительным определением любого или всех других терминов, как указано в данном документе.

Термин "терапевтически активные ингредиенты, действующие как антифибротические средства" или "антифибротические средства" относится к любому антифибротическому средству, которое показало потенциал для терапевтического использования (как протестировано на моделях *in vitro* и/или *in vivo*, в особенности в клинических исследованиях) и/или показано для такого терапевтического применения; где такое терапевтическое применение предназначено для по меньшей мере одного фиброзного заболевания. Примерами являются в особенности пирфенидон, или его фармацевтически приемлемая соль; и нинтеданиб, или его фармацевтически приемлемая соль, кроме того, другими примерами антифибротических средств являются аналоги пирфенидона (т.е. соединения, структурно сходные с пирфенидоном и действующие, по сути, за счет сравнимого/того же способа действия, что и пирфенидон). Особые аналоги пирфенидона представляют собой дейтерированные аналоги пирфенидона, такие как 1-фенил-5-(тридейтерометил)пиридин-2(1H)-он (SD-560); соединение 1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(4-(трифторметокси)фенил)-1,5-дигидро-4H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-он (AK-3280, CAS Reg. No. 1799412-33-1, WO2014/055548, WO2019/152863); и дополнительные соединения, описанные в WO2014/055548, такие как 7-(4-фторфенил)-3-метил-5-(4-(трифторметокси)фенил)-3,5-дигидро-4H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-он, 3-этил-7-(1H-пиразол-4-ил)-5-(4-(трифторметокси)фенил)-3,5-дигидро-4H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-он, или 7-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-5-(4-(трифторметокси)фенил)-3,5-дигидро-4H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-он; а также соединения, описанные в документе WO2015/153683/US10,233,195 [в особенности соединения 712-714 и 716-738, описанные в нем, в особенности 1-(метил-d₃)-7-(1-(метил-d₃)-1H-пиразол-4-ил)-5-(4-(трифторметокси)фенил)-1,5-дигидро-4H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-он (соединение 724)]. Следует понимать, что аналоги пирфенидона могут, кроме того, использоваться в комбинации с нинтеданибом.

В подварианте осуществления изобретения, настоящее изобретение, таким образом, относится к соединениям формулы (I), как указано в любом из вариантов осуществления изобретения 1)-15), или их фармацевтически приемлемым солям, для применения для профилактики/предотвращения или лечения фиброзных заболеваний, как указано в данном документе, особенно фиброза легких (в особенности IPF); где указанное соединение формулы (I) предназначено для введения /вводят в комбинации с аналогом пирфенидона, таким как в особенности 1-фенил-5-(тридейтерометил)пиридин-2(1H)-он; или 1-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(4-(трифторметокси)фенил)-1,5-дигидро-4H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-он, или его фармацевтически приемлемая соль (в особенности тозилат); необязательно дополнительно в сочетании с нинтеданибом, или его фармацевтически приемлемой солью (в особенности эзилат).

Термин "пирфенидон, или его фармацевтически приемлемая соль" в особенности относится к пирфенидону в свободной форме.

Термин "нинтеданиб, или его фармацевтически приемлемая соль" в особенности относится к нинтеданибу в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, где предпочтительная форма фармацевтически приемлемой соли представляет собой этансульфонат нинтеданиба (эзилат нинтеданиба).

Термины "фиброзирующее заболевание" или, альтернативно, "фиброз" относятся к состояниям, связанным с аномальным накоплением клеток и/или фибронектина и/или коллагена и/или повышенным рекрутированием фибробластов в органе; включая фиброз отдельных органов или тканей, таких как сердце, почки, печень, суставы, легкие, плевральная ткань, перитонеальная ткань, кожа, рогавица, сетчатка, опорно-двигательный аппарат и пищеварительный тракт.

Термин "фиброз" можно, в частности, определить как включающий все формы фиброза легких, включая все формы фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких, в особенности идиопатический фиброз легких (альтернативно называемый криптогенным фиброзирующим альвеолитом); фиброз

легких на фоне системного воспалительного заболевания, такого как ревматоидный артрит, склеродермия (системный склероз), волчанка (системная красная волчанка), полимиозит или смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD); фиброз легких на фоне саркоидоза; ятрогенный фиброз легких, включая радиационно-индуцированный фиброз; вызванный силикозом фиброз легких; вызванный асбестом фиброз легких; и плевральный фиброз;

фиброз почек; включая фиброз почек, связанный с ХБП, хроническая почечная недостаточность, тубулоинтерстициальный нефрит, и/или хронические нефропатии такие как (первичный) гломерулонефрит и гломерулонефрит на фоне системных воспалительных заболеваний, таких как волчанка (SLE) или склеродермия (SSc), диабет, фокально-сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатия, гипертония, почечный аллотрансплантат, и синдром Альпорта;

фиброз кишечника, включая фиброз кишечника на фоне склеродермии, и радиационно-индуцированный фиброз кишечника;

все формы фиброза печени, включая цирроз, алкогольный фиброз печени, неалкогольный стеатогепатит, повреждение желчных протоков, первичный билиарный цирроз (также известный как первичный билиарный холангит), инфекционный или вирусный фиброз печени (например, хроническая инфекция гепатита С), и аутоиммунный гепатит;

фиброз головы и шеи, в том числе радиационно-индуцированный фиброз головы и шеи;

рубцевание роговицы, включая последствия LASIK (лазерный кератомилез in situ), трансплантацию роговицы и трабекулэктомию;

гипертрофические рубцы и келоиды, включая ожоговые или хирургические гипертрофические рубцы и келоиды;

и другие фиброзные заболевания, например эндометриоз, фиброз спинного мозга, миелофиброз, кардиальный фиброз, периваскулярный фиброз; а также образование рубцовой ткани, болезнь Пейрони, спайки брюшной полости или кишечника, фиброз мочевого пузыря, фиброз носовых проходов и фиброз, опосредованный фибробластами.

В дополнение к вышеперечисленному термин "фиброз" также включает все формы фиброза (в особенности фиброз легких, фиброз почек или фиброз печени, особенно фиброз легких), связанные с инфекцией SARS-CoV-2 и/или COVID-19 (в особенности COVID-19 средней или тяжелой степени тяжести). Термин "связанный с" следует понимать таким образом, что указанный фиброз (в особенности фиброз легких, фиброз почек или фиброз печени, особенно фиброз легких) возникает одновременно или после диагностированной инфекции SARS-CoV-2 и/или COVID-19, где истинная причина указанного фиброза может быть неясной/не диагностированной. Следует понимать, что такой фиброз (в особенности фиброз легких, фиброз почек или фиброз печени, особенно фиброз легких), связанный с инфекцией SARS-CoV-2 и/или COVID-19 (в особенности COVID-19 средней или тяжелой степени тяжести), может быть следствием указанной инфекции SARS-CoV-2 и/или COVID-19; и/или может быть индуцирован (или вызван) указанной инфекцией SARS-CoV-2 и/или COVID-19.

Аналогичным образом, термин "фиброз легких", в дополнение к вышеперечисленным формам фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких, в особенности включает фиброз легких, связанный с инфекцией SARS-CoV-2 и/или COVID-19 (в особенности COVID-19 средней или тяжелой степени тяжести).

Термин "предотвращение/профилактика фиброза" включает предотвращение фиброза у субъекта, который подвергался воздействию одного или нескольких условий окружающей среды, которые, как известно, повышают риск фиброза органа или ткани, в особенности риск фиброза легких, печени или почек; или у субъекта, имеющего генетическую предрасположенность к развитию фиброза органа или ткани; а также предотвращение или сведение к минимуму рубцевания после травм, включая хирургическое вмешательство.

Термин "предотвращение/профилактика фиброза легких" (где такой фиброз легких представляет собой в особенности IPF) дополнительно включает задержку начала фиброза легких (в особенности IPF) у пациентов, перенесших пневмонию или интерстициальное заболевание легких (ILD; также называемое диффузным паренхиматозным заболеванием легких (DPLD))/при диагнозе пневмонии или ILD; где в особенности такая пневмония или ILD представляет собой интерстициальную пневмонию, особенно обычную интерстициальную пневмонию.

Термин "лечение фиброза легких" (где такой фиброз легких представляет собой в особенности IPF) дополнительно включает замедление скорости снижения легочной функции у пациентов, перенесших пневмонию или интерстициальное заболевание легких (ILD; также называемое диффузным паренхиматозным заболеванием легких (DPLD))/при диагнозе пневмония или ILD; где в особенности такая пневмония или ILD представляет собой интерстициальную пневмонию, особенно обычную интерстициальную пневмонию.

Термин "предотвращение/профилактика фиброза легких" дополнительно включает задержку начала фиброза легких, а термин "лечение фиброза легких" дополнительно включает замедление скорости снижения легочной функции; где указанное предотвращение/профилактика или лечение осуществляется у субъекта/пациента, у которого есть (было диагностировано) системное воспалительное заболевание, та-

кое как ревматоидный артрит, склеродермия (системный склероз), волчанка (системная красная волчанка), полимиозит или смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD); у субъекта/пациента, у которого есть (был диагностирован) саркоидоз; у субъекта/пациента, подвергшегося облучению/лечению лучевой терапией; или у субъекта/пациента, подвергшегося воздействию кварцевой пыли (силикоз) или асбеста; где указанный субъект/пациент в особенности имеет/было диагностировано интерстициальное заболевание легких.

Термин "системное воспалительное заболевание" относится к системным воспалительным и/или аутоиммунным заболеваниям, таким как ревматоидный артрит, склеродермия (системный склероз), волчанка (системная красная волчанка), полимиозит и смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD).

Термин "предотвращение/профилактика или лечение фиброза легких" (где такой фиброз легких представляет собой в особенности IPF) дополнительно включает предотвращение или лечение аномального накопления клеток и/или фибронектина и/или коллагена и/или повышенного рекрутирования фибробластов в легких, и/или предотвращение или лечение прогрессирования/замедления скорости структурных изменений в легких; где в особенности у субъекта/пациента, подлежащего лечению, был диагностирован фиброз легких и/или пневмония или интерстициальное заболевание легких.

Структурные изменения в легком коррелируют с хорошо известными гистопатологическими проявлениями, такими как утолщение перегородки, "сотовое легкое", узелковый паттерн, паттерн ослабления легкого, субплевральные фокусы уплотнения по типу "матового стекла" (GGO) и т.д., и могут быть обычно обнаружены и количественно определены с помощью высокоразрешающей компьютерной томографии (HRCT) грудной клетки.

Соединения формулы (I), как указано в любом из вариантов осуществления изобретения 1)-15), при объединении с пирфенидоном и/или нинтеданибом могут быть дополнительно пригодны для предотвращения и/или лечения заболеваний и расстройств, опосредованных передачей сигналов рецепторов LPA₁, таких как заболевания и расстройства, в особенности включающие дерматологические расстройства, боль, злокачественные и доброкачественные пролиферативные заболевания, респираторные заболевания, расстройства нервной системы, сердечно-сосудистые заболевания, воспалительные заболевания, ожирение и резистентность к инсулину.

Термин "дерматологическое расстройство" относится к кожному заболеванию. Такие дерматологические заболевания включают пролиферативные или воспалительные заболевания кожи, такие как системный склероз, атопический дерматит, буллезные заболевания, коллагеноз, псориаз, склеродермия, псориазические поражения, дерматит, контактный дерматит, экзема, крапивница, розацеа, заживление ран, рубцевание, гипертрофическое рубцевание, келоиды, болезнь Кавасаки, красные угри, синдром Шегрена-Ларссо, уртикарная сыпь; в особенности системный склероз.

Термин "боль" относится к острой боли, хронической боли и нейропатической боли. Частным примером является фибромиалгия, в особенности фибромиалгия, которая возникает в результате образования фиброзной рубцовой ткани в сократительных мышцах, и раковая боль.

Термин "злокачественное и доброкачественное пролиферативное заболевание" в особенности относится к новообразованию и контролю пролиферации опухолевых клеток, инвазии и/или метастазированию карцином.

Термин "новообразование" относится ко всем видам рака, таким как карциномы; аденокарциномы; лейкозы; саркомы; лимфомы; миеломы; метастатический рак; опухоли головного мозга; нейробластомы; рак поджелудочной железы; желудочно-кишечный рак; рак легких; рак молочной железы; рак простаты; рак эндометрия; рак кожи; рак мочевого пузыря; рак головы и шеи; нейроэндокринные опухоли; рак яичников; рак шейки матки; опухоли полости рта; опухоли носоглотки; рак грудной клетки; и вирусно-индуцированные опухоли, в особенности термин относится к мезотелиоме плевры, мезотелиоме брюшины и метастазам в кости, а также опухоли головного мозга, включая метастазы в головном мозге, злокачественные глиомы, мультиформную глиобластому, медуллобластому, менингиомы; нейробластома; рак поджелудочной железы, включая аденокарциному поджелудочной железы/аденокарциному протоков поджелудочной железы; рак желудочно-кишечного тракта, включая карциному толстой кишки, колоректальную аденому, колоректальную аденокарциному, метастатический колоректальный рак, семейный аденоматозный полипоз (FAP), рак желудка, рак желчного пузыря, холангиокарциному, гепатоцеллюлярную карциному; саркому Капоши; лейкозы, включая острый миелоидный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых; лимфомы, включая лимфому Беркитта, лимфому Ходжкина, MALT-лимфому и первичную внутриглазную В-клеточную лимфому; рак легкого, включая немелкоклеточный рак легкого; рак молочной железы, включая тройную негативную карциному молочной железы; рабдомиосаркому; рак предстательной железы, включая кастрационно-резистентный рак предстательной железы; плоскоклеточный рак пищевода; плоскоклеточная карцинома полости рта; рак эндометрия; карциному щитовидной железы, включая папиллярную карциному щитовидной железы; метастатический рак; метастазы в легких; рак кожи, включая меланому и метастатическую меланому; рак мочевого пузыря, включая рак мочевого пузыря, уротелиально-клеточную карциному; множественные миеломы; остеосаркому; рак головы и шеи; и почечную карциному, включая почечно-клеточную карциному, почечно-клеточную карциному, метаста-

тическую почечно-клеточную карциному, метастатическую почечно-клеточную карциному; а также нейроэндокринные опухоли; рак яичников; рак шейки матки; опухоли полости рта; опухоли носоглотки; рак грудной клетки; хориокарциному; Саркому Юинга; и вирусно-индуцированные опухоли.

Термин "респираторное заболевание" относится к заболеваниям, поражающим органы, участвующие в дыхании, такие как нос, горло, гортань, евстахиевы трубы, трахея, бронхи, легкие, связанные с ними мышцы (например, диафрагма и межреберные) и нервы. Респираторные заболевания включают интерстициальную пневмонию, астму, относящуюся к любому заболеванию легких, характеризующемуся вариациями легочного газового потока, связанного с сужением дыхательных путей по любой причине (внутренней, внешней или по обеим; аллергической или неаллергической), включая респираторный дистресс-синдром взрослых и аллергическую (внешнюю) астму, неаллергическую (внутреннюю) астму, острую тяжелую астму, хроническую астму, клиническую астму, ночную астму, аллерген-индуцированную астму, аспириин-чувствительную астму, астму, индуцированную физической нагрузкой, изокапническую гипервентиляцию, детскую астму, приобретенную астму у взрослых, кашлевую астму, профессиональную бронхиальную астму, стероидрезистентную астму, сезонную астму; ринит, включая сезонный аллергический ринит, круглогодичный аллергический ринит; хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), включая хронический бронхит или эмфизему; воспаление дыхательных путей, саркоидоз, муковисцидоз, гипоксию, острое повреждение легких и острый респираторный дистресс-синдром (ARDS) (включая ARDS, вызванный бактериальной пневмонией, травмой, вирусной пневмонией, искусственной вентиляцией легких, нелегочным сепсисом или аспирацией).

Термин "расстройство нервной системы" относится к состояниям, которые изменяют структуру или функцию головного, спинного мозга или периферической нервной системы, включая, но не ограничиваясь ими, болезнь Альцгеймера, отек головного мозга, рассеянный склероз, неврит, болезнь Паркинсона, расстройства нервной системы, полученные в результате тупой или хирургической травмой (послеоперационная когнитивная дисфункция и повреждение спинного мозга или ствола головного мозга, черепно-мозговая травма), отек головного мозга, мигрень, а также неврологические аспекты расстройств, такие как остеохондроз и радикулит.

Термин "сердечно-сосудистое заболевание", используемый в данном документе, относится к заболеваниям, поражающим сердце или кровеносные сосуды или и то, и другое, включая, но не ограничиваясь ими: аритмию (предсердную, желудочковую или обе); атеросклероз и его последствия; ишемию головного мозга, инсульт, стенокардию; нарушения сердечного ритма; ишемию миокарда; инфаркт миокарда; сердечную или сосудистую аневризму, включая аневризму аорты; ишемию сетчатки; реперфузионное повреждение после ишемии головного мозга, сердца или другого органа или ткани; рестеноз; периферическую обструктивную артериопатию конечности, органа или ткани; эндотоксический, операционный, травматический шок; гипертонию, пороки клапанов сердца, сердечную недостаточность, аномальное артериальное давление; шок; вазоконстрикцию (включая связанную с мигренью); сосудистую аномалию, тромбоз, недостаточность, ограниченную одним органом или тканью.

Термин "воспалительное заболевание" включает псориаз, ревматоидный артрит, васкулит, воспалительное заболевание кишечника, дерматит, остеоартрит, воспалительное заболевание мышц, вагинит, интерстициальный цистит, склеродермию, экзему, аллогенную или ксеногенную трансплантацию (органов, костного мозга, стволовых клеток и других клеток и тканей), отторжение трансплантата, реакцию "трансплантат против хозяина", смешанное заболевание соединительной ткани, красную волчанку, диабет I типа, дерматомиозит, флебит, синдром Шегрена, гранулематоз с полиангиитом (GPA, гранулематоз Вегенера), тиреоидит (например, Хашимото и аутоиммунный тиреоидит), миастению, аутоиммунную гемолитическую анемию, хронический рецидивирующий гепатит, аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, синусит и воспаление, опосредованное нейтрофилами.

Другие расстройства, в которых рецепторы LPA₁ играют роль, в особенности, включают заболевания предстательной железы и мочевого пузыря, такие как доброкачественная гиперплазия предстательной железы, заболевания, связанные с рекрутированием эозинофилов и/или базофилов и/или дендритных клеток и/или нейтрофилов и/или моноцитов и/или Т-клеток, кардиомиопатия, ремоделирование миокарда, ремоделирование сосудов, нарушения проницаемости сосудов, почечные заболевания, папиллярный некроз почек, почечная недостаточность, рост опухоли, нарушения обмена веществ, зуд, заболевания глаз, дегенерация желтого пятна, эндокринные нарушения, гипертиреоз, остеопороз, заболевания, связанные с диабетом (нефропатия, ретинопатия).

Термин "субъект" относится к млекопитающим, в особенности к человеку.

Совместное лечение (или котерапия) может проводиться одновременно (в фиксированной дозе или в нефиксированной дозе), раздельно или в течение определенного времени (в особенности одновременно).

Термин "одновременно", когда речь идет о типе введения, означает в настоящем изобретении, что рассматриваемый тип введения состоит во введении двух или более активных ингредиентов и/или лечебных средств примерно в одно и то же время; где подразумевается, что одновременное введение приведет к воздействию на субъекта двух или более активных ингредиентов и/или лечебных средств одновременно. При одновременном введении указанные два или более активных ингредиента могут быть введены в комбинации с фиксированной дозой или в комбинации с нефиксированной дозой, где такая

комбинация с нефиксированной дозой может быть комбинацией с нефиксированной дозой, эквивалентной комбинации с фиксированной дозой (например, с использованием двух или более различных фармацевтических композиций, которые должны вводиться одним и тем же путем введения приблизительно в одно и то же время), или комбинацией с нефиксированной дозой с использованием двух и более различных путей введения или режимов дозирования; где в каждом конкретном случае указанное введение приводит к практически одновременному воздействию на субъекта двух или более активных ингредиентов и/или лечебных средств. Примером одновременного введения комбинации с нефиксированной дозой с использованием двух разных фармацевтических композиций для введения одним и тем же путем введения приблизительно в одно и то же время является комбинация с нефиксированной дозой, где соединение формулы (I), как указано в любом из вариантов осуществления 1)-15), вводят 2 раза/день, а соответствующие антифибротические средства вводят 2 раза/день. Другим примером одновременного введения комбинации с нефиксированной дозой с использованием двух разных путей введения является комбинация с нефиксированной дозой, где соединение формулы (I), как указано в любом из вариантов осуществления изобретения 1)-15), вводят один раз в день или 2 раз/день, и соответствующие антифибротические средства вводят 3 раза/день. Другим примером одновременного введения комбинации с нефиксированной дозой с использованием двух разных способов введения является комбинация с нефиксированной дозой, где соединение формулы (I), как указано в любом из вариантов осуществления изобретения 1)-15), вводят один раз в день, и соответствующие антифибротические средства вводят 2 раза/день. При применении в сочетании с пирфенидоном и/или нинтеданибом; или с аналогом пирфенидона и/или нинтеданибом; соединение формулы (I), как указано в любом из вариантов осуществления изобретения 1)-15), будет в особенности использоваться "одновременно", в частности одновременно в комбинации с нефиксированной дозой.

"Комбинация с фиксированной дозой", когда речь идет о типе введения, означает в настоящем изобретении, что рассматриваемый тип введения состоит во введении одной единственной фармацевтической композиции, содержащей два или более активных ингредиентов, такие как в особенности фармацевтические композиции любого из вариантов осуществления изобретения 1)-24).

Термин "раздельно", когда речь идет о типе введения, означает в настоящем изобретении, что рассматриваемый тип введения состоит во введении двух или более активных ингредиентов и/или лечебных средств в разные моменты времени; где подразумевается, что отдельное введение приведет к фазе лечения (например, по меньшей мере 1 ч, в особенности по меньшей мере 6 ч, в особенности по меньшей мере 12 ч), когда субъект подвергается воздействию двух или более активных ингредиентов и/или лечебных средств в то одно и то же самое время; но отдельное введение может также привести к фазе лечения, когда в течение определенного периода времени (например, по меньшей мере 12 ч, в особенности по меньшей мере один день) субъект подвергается воздействию только одного из двух или более активных ингредиентов и/или лечебных средств. Отдельное введение в особенности относится к ситуациям, когда по меньшей мере один из активных ингредиентов и/или лечебных средств назначают с периодичностью, существенно отличающейся от ежедневного (как например, один, два или три раза в день) введения (например, где один активный ингредиент и/или лечебное средство назначается например, один, два или три раза в день, а другой/другое назначается, например, каждый день, или один раз в неделю, или даже на более длинные периоды).

Под введением "в течение определенного периода времени" в настоящем изобретении подразумевается последовательное введение двух или более активных ингредиентов и/или лечебных средств в разное время. Термин особенно относится к способу введения, в соответствии с которым полное введение одного из активных ингредиентов и/или лечебных средств завершается до начала введения другого/других. Таким образом, можно вводить один из активных ингредиентов и/или лечебных средств в течение нескольких месяцев перед введением других активных ингредиентов и/или лечебных средств.

Следует понимать, что любой вариант осуществления изобретения, относящийся к соединению формулы (I), как указано в любом из вариантов осуществления изобретения 1)-15), или его фармацевтически приемлемой соли, для комбинированного применения для лечения фиброзных заболеваний, как указано в данном документе, где указанное соединение формулы (I) предназначено для введения/вводят в комбинации с одним или несколькими антифибротическими средствами, такими как пирфенидон и/или нинтеданиб, или их фармацевтически приемлемая соль, также относится к указанному антифибротическому средству, в особенности пирфенидону и/или нинтеданибу, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения указанных фиброзных заболеваний;

где указанное антифибротическое средство, в особенности пирфенидон и/или нинтеданиб, предназначено для введения в комбинации с указанным соединением формулы (I);

к применению указанного соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, для изготовления лекарственного средства/фармацевтической композиции, которая содержит указанное соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, и указанное антифибротическое средство, в особенности пирфенидон и/или нинтеданиб, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения указанных фиброзных заболеваний;

к применению указанного соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, для

изготовления лекарственного средства/фармацевтической композиции, которая содержит как активный ингредиент указанное соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения указанных фиброзных заболеваний; где указанное лекарственное средство/фармацевтическая композиция предназначено(а) для применения в комбинации с указанным антифибротическим средством, в особенности пирфенидоном и/или нинтеданибом, или его фармацевтически приемлемой солью;

к применению указанного антифибротического средства, в особенности пирфенидона и/или нинтеданиба, или его фармацевтически приемлемой соли, для изготовления лекарственного средства/фармацевтической композиции, которая содержит как активный ингредиент указанное антифибротическое средство, в особенности пирфенидон и/или нинтеданиб, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения указанных фиброзных заболеваний; где указанное лекарственное средство/фармацевтическая композиция предназначено(а) в комбинации с указанным соединением формулы (I), или его фармацевтически приемлемой солью;

к применению фармацевтической композиции, которая содержит указанное соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, и указанное антифибротическое средство, в особенности пирфенидон и/или нинтеданиб, или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения указанных фиброзных заболеваний;

к лекарственному средству для применения для предотвращения или лечения указанных фиброзных заболеваний, где указанное лекарственное средство содержит указанное соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль; где указанное лекарственное средство предназначено для введения в комбинации с указанным антифибротическим средством, в особенности пирфенидоном и/или нинтеданибом, или его фармацевтически приемлемой солью;

к способу предотвращения или лечения указанных фиброзных заболеваний, который включает введение субъекту (предпочтительно человеку), нуждающемуся в этом, эффективного количества указанного соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное соединение формулы (I) вводят в комбинации с эффективным количеством указанного антифибротического средства, в особенности пирфенидона и/или нинтеданиба, или его фармацевтически приемлемой соли; где следует понимать, что указанное совместное введение может быть в комбинации с фиксированной дозой или в комбинации с нефиксированной дозой;

к способу предотвращения или лечения указанных фиброзных заболеваний, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, которая содержит указанное соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, и указанное антифибротическое средство, в особенности пирфенидон и/или нинтеданиб, или его фармацевтически приемлемую соль; и

к способу предотвращения или лечения указанных фиброзных заболеваний, который включает введение субъекту (предпочтительно человеку), нуждающемуся в этом, эффективного количества указанного антифибротического средства, в особенности пирфенидона и/или нинтеданиба, или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное антифибротическое средство, в особенности пирфенидон и/или нинтеданиб вводят в комбинации с эффективным количеством указанного соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, где следует понимать, что указанное совместное введение может быть в комбинации с фиксированной дозой или в комбинации с нефиксированной дозой.

В тех случаях, когда форма множественного числа используется для соединений, солей, фармацевтических композиций, болезней и т.п., подразумевается также единственное число соединения, соли и т.п.

Любую ссылку на соединения следует понимать как относящуюся также к солям (и особенно фармацевтически приемлемым солям) таких соединений, как соответствующим и целесообразным.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность рассматриваемого соединения и проявляют минимальные нежелательные токсикологические эффекты. Такие соли включают соли присоединения неорганических или органических кислот и/или оснований в зависимости от присутствия основных и/или кислотных групп в рассматриваемом соединении. Для справки см., например, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008; и "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters and Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

Если не используется в отношении температур, термин "приблизительно", размещенный перед числовым значением "X", относится в настоящем изобретении к интервалу, простирающемуся от X минус 10% от X до X плюс 10% от X, и предпочтительно к интервалу, простирающемуся от X минус 5% от X до X плюс 5% от X. В конкретном случае температур термин "приблизительно", помещенный перед температурой "Y", относится в настоящем изобретении к интервалу, простирающемуся от температуры Y минус 10°C до Y плюс 10°C, предпочтительно до интервала от Y минус 5°C до Y плюс 5°C, особенно к интервалу от Y минус 3°C до Y плюс 3°C. Комнатная температура означает температуру приблизительно 25°C. Когда в данном изобретении используется термин эквивалент(ы) n, где n представляет собой число, это означает и в рамках настоящего изобретения, что n относится к приближительному числу n, предпочтительно n относится к точному числу n.

Каждый раз, когда слово "между" или "до" используется для описания числового диапазона, следует понимать, что конечные точки указанного диапазона полностью включены в диапазон. Например: если температурный диапазон описан как диапазон между 40°C и 80°C (или от 40°C до 80°C), это означает, что конечные точки 40°C и 80°C включены в диапазон; или если переменная определена как целое число между 1 и 4 (или от 1 до 4), это означает, что переменная является целым числом 1, 2, 3 или 4.

Термин "по сути" в контексте настоящего изобретения означает, в частности, что соответствующее количество/чистота/время и т.д. составляет по меньшей мере 90, особенно по меньшей мере 95 и, в частности, по меньшей мере 99 процентов от соответствующего общего количества. Например, при использовании в термине "по сути одновременное воздействие" следует понимать, в частности, что соответствующее воздействие приводит к одновременному воздействию фармацевтически эффективных количеств всех комбинированных активных ингредиентов в течение по меньшей мере 90, особенно по меньшей мере 95 и особенно по меньшей мере 99 процентов времени, то есть дня, если предполагается хроническое/стационарное воздействие фармацевтически активных ингредиентов.

Особые варианты осуществления изобретения описаны в следующих примерах, которые служат для более подробной иллюстрации изобретения, никоим образом не ограничивая его объем.

Экспериментальная часть.

Все температуры указаны в °C. Коммерчески доступные исходные вещества использовали в том виде, в котором они были получены, без дополнительной очистки. Если не указано иначе, все реакции проводили в атмосфере азота или аргона. Соединения очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Wotage), с помощью препаративной ТСХ (ТСХ-планшеты от Merck, Silica gel 60 F254) или с помощью препаративной ВЭЖХ. Соединения, описанные в изобретении характеризуются ¹H-ЯМР (400 МГц или 500 МГц Bruker; химические сдвиги даны в м.д. относительно используемого растворителя; множественности: s=синглет, d=дублет, t=триплет, q=квадруплет, quint=квинтуплет, hex=гексет, hept=гептет, m=мультиплет, br=широкий, константы связи представлены в Гц) и/или с помощью ЖХ-МС (время удержания t_R представлено в мин; молекулярная масса, полученная для масс-спектра, представлена в г/моль), с использованием условий, перечисленных ниже.

ЖХ-МС с кислотными условиями.

ЖХМС-1: Waters Acquity Binary, Solvent Manager, МС: Waters SQ Detector, DAD: Acquity UPLC PDA Detector, ELSD: Acquity UPLC ELSD. Колонки: Acquity UPLC CSH C18 1.7 мкм 2.1×50 мм от Waters, термостатированный в Acquity UPLC Column Manager при 60°C. Элюенты: А: H₂O+0.05% муравьиной кислоты; В: AcCN+0.045% FA. Метод: Градиент: 2% В 98% В в течение 2.0 мин. Поток: 1.0 мл/мин. Детектирование: УФ 214 нм и ELSD.

ЖХМС-2: Aligent 1100 серия с детектированием масс-спектрометрии (МС: Finnigan single quadrupole). Колонка: Zorbax RRHD SB-Aq (1.8 мкм, 3.0×50 мм). Условия: MeCN [элюент А]; вода+0.04% ТФУ [элюент В]. Градиент: 95% В→5% В в течение 5 мин (поток: 4.5 мл/мин).

Препаративная ВЭЖХ с кислотными условиями.

Преп.-ВЭЖХ-1: Колонка: Waters XBridge C18 (10 мкм, 75×30 мм). Условия: MeCN [элюент А]; вода+0.5% муравьиной кислоты [элюент В]. Градиент: 95% В→5% В в течение 5 мин (поток: 75 мл/мин). Детектирование: УФ/Вид.+МС.

Преп.-ВЭЖХ-2: Колонка: Waters Zorbax SB-Aq (5 мкм, 75×30 мм). Условия: MeCN [элюент А]; вода+0.5% муравьиной кислоты [элюент В]. Градиент: 95% В→5% В в течение 5 мин (поток: 75 мл/мин). Детектирование: УФ/Вид.+МС.

Препаративная ВЭЖХ с основными условиями.

Преп.-ВЭЖХ-3: Колонка: Waters XBridge C18 (10 мкм, 75×30 мм). Условия: MeCN [элюент А]; вода+0.5% NH₄OH [элюент В]. Градиент: 90% В→5% В в течение 6.5 мин (поток: 75 мл/мин). Детектирование: УФ/Вид.+МС.

Сокращения (используемые в данном документе):

AcOH - уксусная кислота;

водн. - водный;

b.i.d. - (bis in die) дважды в день;

Woc - трет-бутоксикарбонил;

BSA - бычий сывороточный альбумин;

Bu - бутил такие как в трет. -Bu (=третичный бутил);

ДХМ - дихлорметан;

DIPEA - диизопропил-этиламин, основание Хюнига, этил-диизопропиламин;

DMFA - диметилформамид;

DMCO - диметилсульфоксид;

EDC - N-(3-диметиламинопропил)-N'-этил- карбодимид;

Et - этил (такие как в OEt: этокси);

EtOAc - этилацетат;

EtOH - этанол;

Прим. - пример(ы);
 ч - час(ы);
 НАТУ - 1-[бис(диметиламино)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат;
 НОВт - 1-гидроксибензотриазол;
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;
*i*Pr - изопропил;
 ЖХ-МС - жидкостная хроматография - масс-спектрометрия;
 LPA - лизофосфатидная кислота;
 LPAR₁ - лизофосфатидный рецептор 1;
 Me - метил (такие как в OMe: метокси);
 MeCN - ацетонитрил;
 MeOH - метанол;
 PBS - фосфатно-солевой буфер Pd(OH)₂/C гидроксид палладия в древесном угле;
 преп. - перепаративная;
 q.d. - (quaque die) один раз в день;
 Ссыл. прим. - Ссылочный пример;
 КТ - комнатная температура;
 насыщ. - насыщенный;
 ТЭА - триэтиламин;
 ТФУ - трифторуксусная кислота;
 ТГФ - тетрагидрофуран;
 t.i.d. - (ter in die) трижды в день;
 ТСХ - тонкослойная хроматография;
 ТЗР - пропилфосфоновый ангидрид;
 t_R - время удержания.

Получение промежуточных соединений

Промежуточное соединение 1.A: 6-хлор-4-метоксипиридин-3-амин.

Смесь 2-хлор-4-метокси-5-нитропиридина (440 мг, 2.33 моль), хлорида аммония (624 мг, 11.7 моль) и порошка железа (526 мг, 11.7 моль) в EtOH (12 мл) и воде (1.2 мл) нагревают при 80°C в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждают, фильтруют через стеклянный фильтр Whatmann и упаривают. Остаток делят на части между EtOAc и водн. насыщ. раствором NaHCO₃. Фазы разделяют. Водную фазу экстрагируют с помощью EtOAc и объединенные органические экстракты сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают с получением указанного в заголовке соединения I-1.A в виде коричневатого твердого вещества (253 мг, 72%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO D₆) δ: 7.61 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

Промежуточное соединение 1.B: 6-хлор-4-изопропоксипиридин-3-амин.

К раствору 2-хлор-4-изопропокси-5-нитропиридина (1 г, 4.62 моль) в EtOAc (40 мл) добавляют платину 1% и ванадий 2%, на активированном угле (50-70% смоченный порошок) (75 мг) и платину 3% на активированном угле (25 мг). Реакционную смесь гидрируют при КТ в течение 5 дней, затем фильтруют через подушку целита, сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают с получением указанного в заголовке соединения I-1.B в виде желтого масла (0.87 г, количественный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO D₆) δ: 7.61 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.74 (hept, J=6.0 Гц, 1H), 1.29 (d, J=6.0 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 1.C: 4-метокси-6-метилпиридин-3-амин.

К раствору 2-хлор-4-метокси-6-метил-3-нитропиридин (190 мг, 0.92 моль) в MeOH (10 мл) добавляют 10% палладий на угле (50% смоченный) (30 мг). Реакционную смесь гидрируют при КТ в течение 1 ч, дегазируют аргоном, затем фильтруют через подушку целита, сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают. Сырое вещество кристаллизуют в MeCN с получением указанного в заголовке соединения I-1.C в виде беловатого твердого вещества (121 мг, 95% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO D₆) δ: 7.76 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.03 (s, 3H).

Промежуточное соединение 1.D: 2-метокси-6-метилпиридин-3-амин.

Стадия 1. Метанол (256 мкл, 6.39 моль) по каплям добавляют в перемешиваемую суспензию NaN (60% дисперсия в масле, 256 мг, 6.39 моль) в безводном ТГФ (10 мл) при 0°C и полученный в результате раствор перемешивают в течение 0.5 ч. К этому раствору по каплям добавляют раствор 2-фтор-6-метил-3-нитропиридина (1.0 г, 6.09 моль) в безводном ТГФ (5 мл). После завершения добавления раствор перемешивают при 0°C в течение 0.5 ч, перед тем, как дать нагреться до температуры окружающей среды. Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 18 ч, гасят водой (30 мл) и водный слой экстрагируют с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывают соляным раствором (30 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. 2-Метокси-6-метил-3-нитропиридин получают в виде желтого масла (539 мг, 53% выход) после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (Преп.-ВЭЖХ-3). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO D₆) δ: 8.34 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.09 (d, J=8.1 Гц, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

Стадия 2. К дегазированному раствору 2-метокси-6-метил-3-нитропиридина (539 мг, 3.21 моль) в метаноле (10 мл) добавляют Pd(OH)₂/C (255 мг) с последующим добавлением формиата аммония. Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 20 ч и затем фильтруют на Whatmann-фильтре и упаривают. Остаток растворяют в EtOAc (30 мл) и органический раствор промывают насыщ. раствором NaHCO₃ (15 мл), а затем соляным раствором (15 мл). Органическую фазу сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают с получением 2-метокси-6-метилпиридин-3-амина I-1.D в виде желтого масла (199 мг, 45% выход). ЖХМС-2: t_R = 0.38 мин, [M+1]⁺ 139.13; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO D₆) δ: 6.78 (d, J=7.5 Гц, 1H), 6.54 (d, J=7.5 Гц, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

Промежуточное соединение 1.E: 2-изопропоксид-6-метилпиридин-3-амин.

2-Изопропоксид-6-метилпиридин-3-амин I-1.E синтезируют с использованием методики, описанной для I-1.D, исходя из коммерчески доступного 2-фтор-6-метил-3-нитропиридина и изопропанола. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO D₆) δ: 6.77 (d, J=7.5 Гц, 1H), 6.49 (d, J=7.5 Гц, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.27 (d, J=6.2 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 1.F: 2-этоксид-6-метилпиридин-3-амин.

2-Этоксид-6-метилпиридин-3-амин I-1.F синтезируют с использованием методики, описанной для I-1.D, исходя из коммерчески доступного 2-фтор-6-метил-3-нитропиридина и этанола. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO D₆) δ: 6.78 (d, J=7.5 Гц, 1H), 6.52 (d, J=7.5 Гц, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.28 (q, J=7.0 Гц, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.31 (t, J=7.0 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 1.G: 2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-амин.

Стадия 1. Суспензию 6-метил-3-нитропиридин-2-ола (10 г, 61.6 моль) и Na₂SO₄ (21.89 г, 15.4 моль) в MeCN (250 мл) нагревают до 60°C и 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (8.8 мл, 80 моль) по каплям добавляют в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивают в течение ещё одного часа и затем гасят с помощью NaOH 3M (250 мл) и ацетонитрил удаляют в вакууме. Оставшийся водный компонент экстрагируют с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические экстракты промывают водой (50 мл), а затем соляным раствором (100 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Желтое масло очищают с помощью колоночной хроматографии (Biotage, Гептан: EtOAc 1:0 - 1:1) с получением 2-(дифторметокси)-6-метил-3-нитропиридина в виде желтого масла, которое кристаллизуется при выстаивании (10.9 г, 85% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO D₆) δ: 8.51 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.82 (t, J=71.3 Гц, 1H), 7.39 (d, J=8.2 Гц, 1H), 2.55 (s, 3H).

Стадия 2. К 2-(дифторметокси)-6-метил-3-нитропиридину (4.65 г, 22.8 моль) в дегазированном метаноле (100 мл) добавляют 10% палладий на угле (50% смоченный) (350 мг) и реакционную смесь гидрируют при атмосферном давлении в течение 18 ч. Смесь фильтруют через подушку целита. Эту подушку целита ополаскивают ТГФ (3×10 мл) и органический раствор концентрируют в вакууме с получением 2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-амина I-1.G в виде бледно-желтого масла, которое кристаллизуется при выстаивании (4.1 г, 92% выход). ЖХМС-2: t_R=0.75 мин, без массы; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.52 (t, J=73.5 Гц, 1H), 6.96 (d, J=7.8 Гц, 1H), 6.77 (d, J=7.8 Гц, 1H), 2.36 (s, 3H).

Промежуточное соединение 2: 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбоновая кислота.

Стадия 1. К раствору коммерчески доступного 1-бром-2-фторбензола (5 г, 28.6 моль) в ТГФ (60 мл) добавляют 1-бензгидрилазетидин-3-карбонитрил (10.6 г, 42.9 моль) и KHMDS 95% (10.3 мл, 42.9 моль). Реакционную смесь оставляют перемешиваться при КТ в течение ночи. Реакционную смесь затем концентрируют до получения масла в вакууме, разбавляют с помощью EtOAc (100 мл) и промывают водой (2×50 мл). Органическую фазу сушат над MgSO₄ и концентрируют в вакууме. Сырое вещество очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (условия Преп.-ВЭЖХ-2) с получением 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбонитрила в виде бежевого твердого вещества (7.64 г, 66% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO D₆) δ: 7.70 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.47-7.42 (m, 6H), 7.36-7.31 (m, 5H), 7.25-7.21 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 3.98 (d, J=8.0 Гц, 2H), 3.49-3.42 (m, 2H).

Стадия 2. К раствору 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбонитрила (7.2 г, 17.9 моль) в этаноле (80 мл) добавляют NaOH 25% (40 мл). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 3-4 дней (реакцию контролируют с помощью ЖХМС) и затем охлаждают до 0°C и подкисляют с помощью водн. 2M HCl. Смесь экстрагируют с помощью EtOAc (2×200 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают. Сырое вещество очищают с помощью колоночной хроматографии (элюент: ДХМ/MeOH 9:1) с получением 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбоновой кислоты I-2 в виде желтой пены (6.37 г, 84% выход). ЖХМС-2: t_R = 0.83 мин, [M+1]⁺ 423.99; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO D₆) δ: 7.54 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.43-7.41 (m, 4H), 7.37 (d, J=4.2 Гц, 2H), 7.29 (t, J=7.3 Гц, 4H), 7.21-7.17 (m, 3H), 4.47 (s, 1H), 3.88 (d, J=7.8 Гц, 2H), 3.36 (d, J=7.7 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 3: 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбонилхлорид.

1-Бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбоновую кислоту I-2 (538 мг, 1.38 моль) растворяют в ДХМ (10 мл). Добавляют три капли ДМФА с последующим добавлением тионилхлорида (0.5 мл, 6.9 моль) и реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 1 ч (контролируют с помощью ЖХМС). Реакционную смесь затем упаривают с получением сырого 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбонилхлорида I-3 в виде воска (620 мг), который используют как таковой.

Промежуточное соединение 4: 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоновая кислота.

Стадия 1. К раствору I-2 (5.0 г, 11.8 моль) в MeOH (30 мл) добавляют конц. серную кислоту (10 мл). Реакционную смесь перемешивают при 75°C в течение 24 ч и затем упаривают. Остаток растворяют в EtOAc (100 мл) и промывают насыщ. NaHCO₃. Фазы разделяют и органический фазу промывают соляным раствором (50 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают. Сырое соединение очищают с помощью хроматографии (CombiFlash Hept /EtOAc 9:1) с получением метил 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбоксилат в виде желтого масла (4.12 г, 80% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.54 (dd, J₁=1.1 Гц, J₂=8.0 Гц, 1H), 7.49-7.41 (m, 4H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 5H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.17 (td, J₁=1.9 Гц, J₂=7.9 Гц, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.08 (d, J=8.3 Гц, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (d, J=8.2 Гц, 2H).

Стадия 2. К раствору метил 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбоксилат (4.12 г, 9.44 моль) в диоксане (50 мл) добавляют сложный пинакоэфир изопропенилбороновой кислоты (2.5 г, 14.2 моль) с последующим добавлением K₂CO₃ (6.5 г) и воды (25 мл). Затем добавляют Pd(PPh₃)₄ (327 мг, 0.28 моль) и реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 15 ч. Добавляют воду при КТ и реакционную смесь экстрагируют с помощью EtOAc. Органический экстракт сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии (CombiFlash, Hept /EtOAc 9:1) с получением метил 1-бензгидрил-3-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)азетидин-3-карбоксилата в виде желтого масла (3.64 г, 97% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO D₆) δ: 7.40-7.38 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 7H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.82 (d, J=7.7 Гц, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.21 (d, J=7.7 Гц, 2H), 1.92 (s, 3H).

Стадия 3. К раствору метил 1-бензгидрил-3-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)азетидин-3-карбоксилата (3.64 г, 9.16 моль) в MeOH/ТГФ 1:1 (20 мл) добавляют водн. 2M LiOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 2 дней, затем охлаждают до 5°C и подкисляют до значения pH 4 с помощью 2M HCl. Реакционную смесь экстрагируют с помощью EtOAc. Органический экстракт сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают с получением 1-бензгидрил-3-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)азетидин-3-карбоновой кислоты в виде бежевого твердого вещества (3.35 г, 95% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO D₆) δ: 7.39 (d, J=7.3 Гц, 4H), 7.28 (t, J=7.4 Гц, 4H), 7.23-7.17 (m, 5H), 7.11-7.09 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.82 (d, J=7.6 Гц, 2H), 3.14 (d, J=7.5 Гц, 2H), 1.95 (s, 3H).

Стадия 4. Смесь 1-бензгидрил-3-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)азетидин-3-карбоновой кислоты (3.35 г, 8.74 моль), 25% HCl раствор (18 мл) и Pd(OH)₂/C 20% (1.6 г) в MeOH (100 мл) дегазируют и затем гидрируют при 1 бар в течение 18 ч (реакцию контролируют с помощью ЖХМС). Реакционную смесь затем дегазируют аргоном и фильтруют на подушке целита, который ополаскивают с помощью MeOH. Летучие вещества упаривают и остаток кристаллизуют в MeCN с получением гидрохлорида 3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (1.17 г, 61% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO D₆) δ: 13.55 (s br, 1H), 9.40 (s br, 1H), 9.15 (s br, 1H), 7.39 (d, J=6.9 Гц, 1H), 7.34 (t, J=7.2 Гц, 1H), 7.24 (t, J=7.0 Гц, 1H), 7.18 (d, J=7.6 Гц, 1H), 4.57-4.54 (m, 2H), 4.39-4.35 (m, 2H), 1.13 (d, J=6.7 Гц, 6H).

Стадия 5. К суспензии гидрохлорида 3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоновой кислоты (1.17 г, 4.57 моль) в ДХМ (25 мл) добавляют DIPEA (5.9 мл, 34.4 моль), с последующим добавлением Вос₂O (1.1 г, 5.02 моль). Смесь перемешивают при КТ в течение 24 ч. 1н. HCl добавляют при 5°C для того, чтобы установить значение pH на 1, и реакционную смесь экстрагируют с помощью ДХМ (4 раза). Объединенные органические экстракты сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают. Остаток очищают с помощью хроматографии (CombiFlash Hept/EtOAc 1.5:1) с получением 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоновой кислоты I-4 в виде белого твердого вещества (0.85 г, 58% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.36-7.31 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.18 (d, J=7.0 Гц, 1H), 4.64 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.37 (d, J=8.5 Гц, 2H), 2.61-2.51 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.19 (d, J=6.7 Гц, 6H).

Ссылочный пример 1: N-(6-фтор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

Стадия 1.

К раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоновой кислоты I-4 (110 мг, 0.34 моль) и ДМФА (0.3 мл) в пиридине (3 мл) по каплям добавляют POCl₃ (47 мкл, 0.52 моль) в течение 35 мин (полное превращение в его ацилхлорид контролируют с помощью ЖХМС с гашением MeOH). Далее, раствор 6-фтор-4-метоксипиридин-3-амин (50.5 мг, 0.34 моль) в пиридине (1 мл) добавляют к реакционной смеси. Через несколько часов, смесь гасят водой, а затем NaHCO₃. Водный раствор затем экстрагируют с помощью EtOAc дважды. Объединенные органические экстракты сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают. Сырой продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (условия преп.-ВЭЖХ-3) с получением трет-бутил 3-((6-фтор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксилата (77 мг, 50% выход) в виде бледно-желтого масла. ЖХМС-1: t_R=1.28 мин, [M+1]⁺ 444.20.

Стадия 2.

К трет-бутил 3-((6-фтор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксилата (76 мг, 0.17 моль) в диоксане (2 мл) добавляют HCl 4 н. в диоксане (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Летучие вещества упаривают с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения примера 1 в виде белого твердого вещества (70 мг, количественный выход). ЖХМС-1: $t_R=0.58$ мин, $[M+1]^+$ 344.28. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO D_6) δ : 8.58 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.34 (t, $J=7.3$ Гц, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.66 (d, $J=10.4$ Гц, 2H), 4.40 (d, $J=10.4$ Гц, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.12 (d, $J=6.5$ Гц, 6H).

Ссыл. прим. 2-6 получают по аналогии с методикой, описанной для ссыл. прим. 1, с использованием коммерчески доступного или синтезированного пиридин-3-амин и промежуточного соединения I-4.

Таблица 1

Ссылочные примеры 2-6

Пример	Название	Аналитика ЖХМС-1
Ссыл. Прим. 2	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 360.24 t_R 0.62
Ссыл. Прим. 3	N-(6-бром-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 404.22 и 406.22 t_R 0.64
Ссыл. Прим. 4	N-(6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 374.27 t_R 0.69
Ссыл. Прим. 5	N-(6-хлор-4-изопропоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 388.32 t_R 0.73
Ссыл. Прим. 6	3-(2-изопропилфенил)-N-(4-метокси-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид	$[M+1]^+$ 340.29 t_R 0.35

Ссылочный пример 7: 3-(2-изопропилфенил)-N-(2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид.

Стадия 1. К раствору 2-метокси-6-метилпиридин-3-амин I-1.D (191 мг, 1.38 моль) в ТГФ (10 мл) добавляют суспензию NaH (60% дисперсия в масле, 120 мг, 2.76 моль). После перемешивания смеси в течение 30 мин, по каплям добавляют суспензию бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбонилхлорида I-3 (608 мг, 1.38 моль) в ТГФ (10 мл) и перемешивание продолжают в течение 2 ч (реакцию контролируют с помощью ЖХМС). Реакционную смесь затем разбавляют с помощью ДХМ (50 мл) и промывают водой (20 мл). Органическую фазу сушат над $MgSO_4$, фильтруют и упаривают. Сырое соединение кристаллизуют в MeCN с получением 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)-N-(2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамида в виде беловатого твердого вещества (278 мг, 37% выход). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO D_6) δ : 11.10 (s, 1H), 8.42 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.62-7.57 (m, 5H), 7.40-7.34 (m, 5H), 7.28-7.18 (m, 4H), 6.88 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.01 (d, $J=7.0$ Гц, 2H), 3.52 (d, $J=7.3$ Гц, 2H), 2.42 (s, 3H).

Стадия 2. 1-Бензгидрил-N-(2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)азетидин-3-карбоксамид получают из 1-бензгидрил-3-(2-бромфенил)-N-(2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамида, следуя методике, описанной для I-4 - стадия 2 (216 мг, 84% выход). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- D_6) δ : 11.24 (s, 1H), 8.44 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.57 (d, $J=7.5$ Гц, 4H), 7.36 (t, $J=7.5$ Гц, 4H), 7.26-7.15 (m, 5H), 7.00 (d, $J=7.3$ Гц, 1H), 6.88 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.87 (d, $J=7.4$ Гц, 2H), 3.33 (d, $J=7.4$ Гц, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).

Стадия 3. Смесь 1-бензгидрил-N-(2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)азетидин-3-карбоксамида (216 мг, 0.43 моль), 25% HCl раствор (4.5 мл) и Pd(OH) $_2$ /C 20% масс.% (300 мг) в MeOH (25 мл) дегазируют и затем гидрируют при 1 бар в течение 18 ч (реакцию контролируют с помощью ЖХМС). Реакционную смесь затем дегазируют аргоном и фильтруют на подушке целита, которую ополаскивают с помощью MeOH (10 мл). Летучие вещества упаривают и остаток растворяют в EtOAc (60 мл). Органический раствор промывают водн. 5н. NaOH раствором (30 мл), сушат над $MgSO_4$, фильтруют и упаривают. Сырое вещество очищают с помощью препаративной ТСХ (элюент: ДХМ/MeOH 9/1) с получением 3-(2-изопропилфенил)-N-(2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамида ссыл. прим. 7 в виде белого твердого вещества (32 мг, 22% выход). ЖХМС-1: $t_R=0.68$ мин, $[M+1]^+$ 340.43; 1H ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD) δ : 8.34 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.46-7.35 (m, 4H), 6.78 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 4.31 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 4.17 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.13 (d, $J=6.7$ Гц, 6H).

Ссылочный пример 8: N-(2-изопропокси-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-изопропокси-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид получают из 2-изопропокси-6-метилпиридин-3-амин I-1.E (1.8 г) и бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбонилхлорида I-3 (4.36 г), следуя методике, описанной для ссыл. прим. 7 (1.29 г, белое твердое вещество). ЖХМС-1: $t_R=0.80$ мин, $[M+1]^+$ 368.34; 1H ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD) δ : 8.45 (d, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 2H), 6.74 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.18-5.11 (m, 1H), 4.38 (d, $J=8.2$ Гц, 2H), 4.21

(d, J=8.0 Гц, 2H), 2.37-2.44 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.13 (d, J=6.7 Гц, 7H), 1.02 (d, J=6.2 Гц, 6H).

Ссылочный пример 9: N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид получают из 2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-амина I-1.G (229 мг) и бензгидрил-3-(2-бромфенил)азетидин-3-карбонилхлорида I-3 (608 мг), следуя методике, описанной для ссыл. прим. 7 (110 мг, желтое масло). ЖХМС-1: $t_R=0.71$ мин, $[M+1]^+$ 376.22; 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО D_6) δ : 9.90 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.63 (t, J=72.6 Гц, 1H), 7.33 (dd, $J_1=1.3$ Гц, $J_2=7.8$ Гц, 1H), 7.28 (td, $J_1=1.2$ Гц, $J_2=7.3$ Гц, 1H), 7.19 (m, $J_1=1.4$ Гц, $J_2=7.7$ Гц, 1H), 7.14 (dd, $J_1=1.1$ Гц, $J_2=7.7$ Гц, 1H), 7.11 (d, J=8.4 Гц, 1H), 4.07 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.09 (d, J=6.7 Гц, 6H).

Ссылочный пример 10: N-(6-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

Стадия 1. К раствору I-4 (40 мг, 0.125 моль), коммерчески доступного 6-хлор-2-метоксипиридин-3-амина (25 мг, 0.15 моль) и пиридина (70 мкл, 0.07 моль) в EtOAc (1 мл) добавляют ТЗР 50% раствор в EtOAc (300 мкл, 0.5 моль). Реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение ночи. Затем добавляют воду (5 мл) и реакцию смесь экстрагируют с помощью EtOAc (3x10 мл). Объединенные органические экстракты сушат над $MgSO_4$, фильтруют и упаривают. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (условия преп.-ВЭЖХ-1) с получением трет-бутил 3-((6-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксилата в виде желтого масла (54 мг, 62% выход). ЖХМС-2: $t_R=1.22$ мин, $[M+1]^+$ 460.37. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 8.58 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 3H), 6.92 (d, J=8.2 Гц, 1H), 4.80-4.54 (m, 2H), 4.52-4.28 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.14 (d, J=6.6 Гц, 6H).

Стадия 2. Трет-бутил 3-((6-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-карбоксилат подвергают стандартным условиям снятия защиты Вос: к раствору Вос-защищенного предшественника (1.41 моль) в ДХМ (20 мл) добавляют ТФУ (1.1 мл, 14.1 моль) при 10°C. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч (контролируют с помощью ЖХМС) и затем упаривают. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (условия преп.-ВЭЖХ-3) с получением ссыл. прим. 10 в виде бесцветного масла (30 мг, 75% выход). ЖХМС-1: $t_R=0.72$ мин, $[M+1]^+$ 360.30. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 8.62 (d, J=8.2 Гц, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.17 (d, J=1.1 Гц, 1H), 6.92 (d, J=8.2 Гц, 1H), 4.27 (s br, 4H), 3.85 (s, 3H), 2.51-2.41 (m, 1H), 1.14 (d, J=6.7 Гц, 6H).

Ссылочный пример 11: N-(2-этокси-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид.

N-(2-этокси-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид получают из 2-этокси-6-метилпиридин-3-амина I-1.F по аналогии со ссылочным примером 8.

Примеры

Ссылочные примеры и примеры 2-1 - 2-11: Восстановительное аминирование.

Раствор соответствующего ссыл. прим. 1-11 (0.139 моль) и соответствующего альдегида (0.417 моль) в сухом MeOH (2 мл) перемешивают в инертной атмосфере в течение 2 ч. Затем добавляют цианоборгидрид (43 мг, 0.695 моль). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 2 ч (реакцию контролируют с помощью ЖХМС) и затем гасят водой (2 мл). Смесь разбавляют с помощью MeCN (2 мл) и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (условия преп. - ВЭЖХ-2) с получением желаемого продукта.

Ссылочные примеры и примеры 2-1 - 2-11 синтезируют из соответствующего ссыл. прим. 1-11 путем восстановительного аминирования. Функциональные группы, такие как кислота, могут быть защищены соответствующей сложнэфирной защитной группой. Например, сложные эфиры омыляют 2 н. LiOH после стадии восстановительного аминирования.

Таблица 2

Ссылочные примеры и примеры 2-1 - 2-11: Восстановительное аминирование

Пример	Название	Аналитика ЖХМС-1
Ссыл. Прим. 2-1	метил 4-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутаноат	$[M+1]^+$ 488.31 t_R 0.77
Прим. 2-2	4-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановая кислота	$[M+1]^+$ 474.34 t_R 0.71

Ссыл. Прим. 2-3	метил 4-(3-((6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутаноат	[M+1] ⁺ 502.37 t _R 0.83
Прим. 2-4	4-(3-((6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановая кислота	[M+1] ⁺ 488.34 t _R 0.77
Прим. 2-5	4-(3-((6-хлор-4-изопропоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановая кислота	[M+1] ⁺ 502.34 t _R 0.82
Прим. 2-6	4-(3-((6-бром-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановая кислота	[M+1] ⁺ 518.28 и 520.28 t _R 0.73
Ссыл. Прим. 2-7	этил 5-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпентаноат	[M+1] ⁺ 516.36 t _R 0.85
Прим. 2-8	5-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпентановая кислота	[M+1] ⁺ 488.36 t _R 0.73
Ссыл. Прим.-2-9	этил 5-(3-((6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпентаноат	[M+1] ⁺ 530.42 t _R 0.89
Прим. 2-10	5-(3-((6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпентановая кислота	[M+1] ⁺ 502.36 t _R 0.79
Прим. 2-11	4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановая кислота (СОЕДИНЕНИЕ В)	[M+1] ⁺ 490.01 t _R 0.78

Пример 3-1: Алкилирование.

Стадия 1. Смесь соответствующего аминного предшественника сссыл. прим. 1-11, например, гидрохлорида сссыл. прим. 3 (50 мг, 0.11 моль), соответствующего метил (бромалкил)карбоксилата (0.17 моль) и Cs₂CO₃ (150 мг, 0.46 моль) в MeCN (1 мл) перемешивают при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь упаривают и остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (условия преп. - ВЭЖХ-3) с получением желаемого сложного эфира.

Стадия 2. Сложный эфир (0.06 моль) растворяют в MeOH (2 мл) и обрабатывают с помощью 2M LiOH (1 мл, 2.0 моль). Раствор перемешивают при КТ в течение ночи (течение реакции контролируют с помощью ЖХМС). Реакционную смесь охлаждают до 0°C и медленно подкисляют до значения pH 4 раствором 2н. HCl. Водный раствор затем экстрагируют с помощью EtOAc дважды. Объединенные органические экстракты сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают с получением соли гидрохлорида желаемого продукта.

Таблица 3

Пример 3-1: Алкилирование

Пример	Название	Аналитика ЖХМС-1
Прим. 3-1	5-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпентановая кислота	[M+1] ⁺ 504.4 2 t _R 0.81

Ссылочные примеры и примеры 4-1 - 4-7: Амидное сочетание.

К раствору соответствующего сссыл. прим. 1-11, например N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-3-карбоксамид сссыл. прим. 2 (30 мг, 0.08 моль) и соответствующей кислоты (0.12 моль) в DMFA (2 мл), добавляют EDC (21 мг, 0.11 моль), HOBT (17 мг, 0.11 моль) и DIPEA (43 мкл, 0.25 моль). Смесь перемешивают при КТ в течение 18 ч перед тем, как её разбавляют с помощью насыщ. водн. NaHCO₃ и экстрагируют дважды с помощью EtOAc. Объединенные орг. экстракты сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (условия преп.-ВЭЖХ-3) с получением желаемого продукта.

Ссылочные примеры и примеры 4-1 - 4-7 синтезируют из соответствующих сссыл. прим. 1-11 путем амидного сочетания с помощью ацилхлорида или карбоновой кислоты в присутствии EDC/HOBT, HATU,

или ТЗР и органического основания (например, DIPEA, или пиридин). Функциональные группы, такие как карбоновая кислота, могут быть защищены соответствующей сложноэфирной защитной группой. Например, сложные эфиры омыляют с помощью 2 н. LiOH после стадии восстановительного аминирования.

Омыление. Соответствующий сложный эфир (0.044 моль) растворяют в MeOH/ТГФ 1:1 (1 мл) и обрабатывают с помощью 2М LiOH (45 мкл, 18.4 моль). Раствор перемешивают при КТ в течение 2 ч (течение реакции контролируют с помощью ЖХМС). Реакционную смесь затем разбавляют водой, подкисляют при 5°C до значения pH 1 с помощью 6н. HCl и экстрагируют дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают с получением желаемого продукта.

Таблица 4

Ссылочные примеры и примеры 4-1 - 4-7: Амидное сочетание

Пример	Название	Аналитика ЖХМС-1
Ссыл. Прим. 4-1	метил 4-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутаноат	[M+1] ⁺ 502.33 t _R 1.17
Прим. 4-2	4-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	[M+1] ⁺ 488.34 t _R 1.07
Прим. 4-3	4-(3-((6-бром-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	[M+1] ⁺ 532.26 и 534.26 t _R 1.09
Ссыл. Прим. 4-4	метил 4-(3-((6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутаноат	[M+1] ⁺ 516.36 t _R 1.25
Прим. 4-5	4-(3-((6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота	[M+1] ⁺ 484.32 t _R 1.15
Прим. 4-6	4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановая кислота (СОЕДИНЕНИЕ С)	[M+1] ⁺ 504.19 t _R 1.20
Прим. 4-7	5-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-5-оксопентановая кислота	[M+1] ⁺ 518.07 t _R 1.18

Примеры 5-1 - 5-10.

Пример 5-1: N-(6-фтор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфоамидазетидин-3-карбоксамид.

К раствору ссыл. прим. 1 (35 мг, 0.09 моль) и ТЭА (39 мкл, 0.28 моль) в диоксане (1 мл) добавляют сульфамид (18 мг, 0.18 моль). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 18 ч и затем упаривают. Сырое соединение очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (условия преп.-ВЭЖХ-2) с получением указанного в заголовке соединения прим. 5-1 в виде белого твердого вещества (15 мг, 39% выход). ЖХМС-1: t_R=0.94 мин, [M+1]⁺ 423.29. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO D₆) δ: 8.69 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.42-7.32 (m, 3H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.41 (d, J=7.6 Гц, 2H), 4.14 (d, J=7.6 Гц, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.75-2.64 (m, 1H), 1.11 (d, J=6.6 Гц, 6H).

Примеры 5-2 - 5-10.

Примеры 5-2 - 5-10 синтезируют, исходя из соответствующих ссыл. прим. 1-11 по аналогии с методикой, описанной для прим. 5-1.

Примеры 5-1 - 5-10

Пример	Название	Аналитика ЖХМС-1
Прим. 5-2	N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид (СОЕДИНЕНИЕ А)	[M+1] ⁺ 439.29 t _R 1.00
Прим. 5-3	N-(6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	[M+1] ⁺ 453.26 t _R 1.08
Прим. 5-4	N-(6-хлор-4-изопропоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	[M+1] ⁺ 467.28 t _R 1.13
Прим. 5-5	N-(6-бром-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	[M+1] ⁺ 483.18 и 485.18 t _R 1.03
Прим. 5-6	3-(2-изопропилфенил)-N-(4-метокси-6-метилпиридин-3-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	[M+1] ⁺ 419.31 t _R 0.57
Прим. 5-7	N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	[M+1] ⁺ 455.39 t _R = 1.14
Прим. 5-8	3-(2-изопропилфенил)-N-(2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	[M+1] ⁺ 419.05 t _R 1.13
Прим. 5-9	N-(2-этокси-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	[M+1] ⁺ 433.34 t _R 1.21
Прим. 5-10	N-(2-изопропокси-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид	[M+1] ⁺ 447.14 t _R 1.28

Биологические анализы.

Анализ рекрутирования бета-аррестина для определения значений IC₅₀ для LPA₁ человека.

Клетки Tango™ EDG2-bla U2OS получают от Invitrogen. Эти клетки содержат кДНК рецепторов LPA₁ человека, связанную с сайтом протеазы TEV, и фактор транскрипции Gal4-VP16, интегрированный в родительскую клеточную линию Tango™ GPCR-bla U2OS. Эта родительская клеточная линия стабильно экспрессирует слитый белок бета-аррестин/протеаза TEV и репортерный ген бета-лактамазы (bid) под контролем ответного элемента UAS. При связывании LPA (агониста) рецепторы LPA₁ активируются, что приводит к рекрутированию аррестин-протеазы и протеолитическому высвобождению фактора транскрипции: фактор транскрипции затем регулирует транскрипцию репортерной конструкции бета-лактамазы, которая измеряется при добавлении субстрата живых клеток.

10'000 клеток Tango™ EDG2-bla U2OS высевают в 384-луночный черный планшет с прозрачным дном в 30 мкл экспрессионной среды Freestyle 293 (Invitrogen) и инкубируют в течение 20 ч при 37°C, 5% CO₂. Для анализов на антагонисты 5 мкл тестируемого соединения (серия разведений в ДМСО/экспрессионная среда Freestyle 293/0,1% BSA, не содержащий жирных кислот (Sigma)) или контрольный буфер добавляют в каждую лунку и инкубируют в течение 30 мин при 37°C, 5% CO₂. 5 мкл LPA 18:1 (500 нМ конечный) (раствор в экспрессионной среде Freestyle 293/0,1% BSA, не содержащий жирных кислот (Sigma)) добавляют в каждую лунку и планшет инкубируют в течение 16 ч при 37°C, 5% CO₂. Затем клетки загружают субстратом LiveBLazer- FRET™ B/G (Invitrogen) на 2 ч в темноте и измеряют эмиссию флуоресценции при 460 и 530 нм с помощью ридера SynergyMx (BioTek). После вычитания фона из обоих каналов рассчитывается коэффициент эмиссии 460/530 нм для каждой лунки, затем строится график и применяется к 4-параметрической логистической функции для получения значений IC₅₀. IC₅₀ - концентрация антагониста, подавляющая 50% максимального ответа.

Была измерена антагонистическая активность (значения IC₅₀) приведенных в качестве примера соединений, и антагонистическая активность отображена в табл. 6. Где было измерено несколько значений, приведены средние геометрические значения.

Таблица 6

IC ₅₀					
Пример	IC ₅₀ LPAR ₁ [нМ]	Пример	IC ₅₀ LPAR ₁ [нМ]	Пример	IC ₅₀ LPAR ₁ [нМ]
2-2	27	4-2	79	5-4	1
2-4	20	4-3	21	5-5	2
2-5	16	4-5	12	5-6	37
2-6	56	4-6	6	5-7	2
2-8	47	4-7	19	5-8	51
2-10	21	5-1	19	5-9	31
2-11	7	5-2	3	5-10	14
3-1	13	5-3	3		

Оценка эффективности *in vivo*.

Активность соединений формулы (I) *in vivo* можно определить с использованием модели LPA-индуцированной трансудации через кожу у мышей. Самкам мышей Balb/c вводили либо носитель, либо тестируемое соединение (п.о.) в течение по меньшей мере 1 ч до введения маркера альбумина синего Эванса (50 мг/кг, в.в., 0,9% NaCl) и последующего заражения LPA (5 мкг, в.д.). Через 30 мин мышей умерщвляют ингаляцией CO₂. Диски кожи с мест инъекций удаляют, обрабатывают формамидом (500 мкл, 37°C, 24 ч) и определяют содержание синего Эванса колориметрическим методом. Результаты выражены в экстравазации синего Эванса на кожный диск (мкг/диск).

Как пример, выбранное соединение согласно настоящему изобретению, прим. 5-2, способно эффективно уменьшать LPA-индуцированную трансудацию после перорального введения 30 мг/кг мышам по сравнению с группой животных, получавших только носитель. Снижение трансудации по сравнению с группой, получавшей носитель, составило ≥60%.

Пример антифибротического эффекта соединений формулы (I) в комбинации с пирфенидоном.

Антифибротический эффект соответствующих примеров-соединений А-С или ссылочного соединения D (BMS-986020) и пирфенидона отдельно или в комбинации можно определить *in vitro* в анализе TGFβ-индуцированной дифференцировки миофибробластов.

Эксперимент по эффективности комбинации: Индуцированная трансформирующим фактором роста бета (TGFβ) экспрессия α-актина гладких мышц (αSMA) в фибробластах человека:

Нормальные фибробласты легких человека (NHLF) были получены от Lonza. 10'000 клеток высевали в 24-луночные планшеты в 300 мкл среды Fibroblast Growth Medium-2 (FGMTM-2, Lonza) и инкубировали в течение 20 ч при 37°C, 5% CO₂. Среду заменяли на 300 мкл среды Fibroblast Basal Medium (FBMTM, Lonza), дополненной 0,1% BSA, не содержащей жирных кислот (Sigma), и планшет инкубировали в течение 20 ч при 37°C, 5% CO₂. В каждую лунку добавляли по 100 мкл соединения, пирфенидона или их комбинации (раствор в FBMTM/0.1% BSA без жирных кислот) и инкубировали в течение 30 мин, после чего добавляли 100 мкл TGFβ (5 нг/мл конечный) (раствор в FBMTM/0.1% BSA без жирных кислот) и инкубировали в течение 48 ч при 37°C, 5% CO₂. Клетки промывали ледяным PBS и лизировали в буфере RIPA (Sigma) с добавлением NaF, Na-ортованадата, фенолметилсульфонилфторида (PMSF), дитиотреитола (DTT) и бензоазы. Образцы разделяли методом SDS-PAGE на 4-12% готовых гелях NovEx Bis-Tris (Thermo Fischer Scientific) и анализировали вестерн-блоттингом с использованием αSMA (Sigma) и вторичных антител, связанных с HRP. Мембраны обрабатывали с помощью Western Lighting Enhanced Chemiluminescence Substrate (Perkin Elmer) и регистрировали сигнал хемилюминесценции с помощью считывателя Fusion FX6 (Viber Lourmat). Сигналы количественно определяли с использованием денситометрического анализа в программном обеспечении Fusion.% ингибирования TGFβ-индуцированной экспрессии αSMA рассчитывали для каждого соединения, пирфенидона и их комбинации. Аддитивный эффект рассчитывали путем сложения значений % ингибирования только соединением отдельно и только пирфенидоном отдельно и выражали как "ожидаемое комбинированное ингибирование". Измеренный % ингибирования комбинацией соединения и пирфенидона выражали как "измеренное комбинированное ингибирование". Эффективность пирфенидона определяли с помощью программного обеспечения GraphPad Prism с использованием следующих настроек: минимум определяли контролем носителя без стимуляции TGFβ, максимум определяли реакцией TGFβ в отсутствие или в присутствии соединения, без взвешивания и с переменным наклоном.

Результаты экспериментов по эффективности комбинации показаны на фиг. 1-4 и фиг. 5.

Фиг. 1-4: 10 нМ соединений А-D, соответственно, и 2 мМ пирфенидона минимально ингибировали TGFβ-индуцированную экспрессию αSMA в NHLF. Когда любое из соединений А-D объединяли с пирфенидоном, комбинация проявляла синергетический эффект, сильно снижая экспрессию αSMA.

На фиг. 5 показана доза-реакция пирфенидона на TGFβ-индуцированную экспрессию αSMA в NHLF в отсутствие и в присутствии 10 нМ, 100 нМ и 1000 нМ соединения А. Пирфенидон усиливает активность при объединении с соединением А, на что указывает снижение его IC₅₀ (мМ).

Пример антифибротического эффекта соединений формулы (I) в комбинации с нинтеданибом.

Антифибротический эффект соответствующего примера соединения А-С и нинтеданиба по отдельности или в комбинации можно определить *in vitro* в анализе дифференцировки миофибробластов, индуцированной TGFβ.

Эксперимент по эффективности комбинации: TGFβ-индуцированная экспрессия αSMA в фибробластах человека:

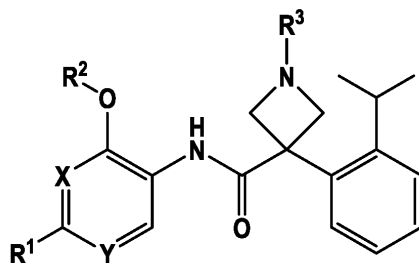
NHLF были получены от Lonza. 10'000 клеток высевали в 24-луночные планшеты в 300 мкл FGM TM-2 и инкубировали в течение 20 ч при 37°C, 5% CO₂. Среду заменяли на 300 мкл FBM™ с добавлением 0,1% BSA, не содержащего жирных кислот (Sigma), и планшет инкубировали в течение 20 ч при 37°C, 5% CO₂. 100 мкл соответствующего соединения, нинтеданиба или их комбинации (раствор в FBM™/0,1% BSA без жирных кислот) добавляли в каждую лунку и инкубировали в течение 30 мин, после чего добавляли 100 мкл TGFβ (5 нг/мл, конечный результат) (раствор в FBM™/0,1% BSA без жирных кислот) и инкубировали в течение 48 ч при 37°C, 5% CO₂. Клетки промывали ледяным PBS и лизировали в буфере RIPA (Sigma) с добавлением NaF, Na-ортованадата, фенолметилсульфонилфторида (PMSF), дитиотреитола (DTT). Образцы разделяли методом SDS-PAGE на 4-12% готовых гелях NovEx. Bis-Tris (Thermo Fischer Scientific) и анализировали вестерн-блоттингом с использованием αSMA (Sigma) и вторичных антител, связанных с HRP. Мембраны обрабатывали с помощью Western Lighting Enhanced Chemiluminescence Substrate (Perkin Elmer) и регистрировали сигнал хемилюминесценции с помощью считывателя Fusion FX6 (Viber Lourmat). Сигналы количественно определяли с использованием денситометрического анализа в программном обеспечении Fusion. % ингибирования TGFβ-индуцированной экспрессии αSMA рассчитывали для каждого соединения, нинтеданиба и их комбинации. Аддитивный эффект рассчитывали путем сложения значений % ингибирования одним соединением отдельно и одним нинтеданибом отдельно и выражали как "ожидаемое комбинированное ингибирование". Измеренный % ингибирования комбинацией соединения и нинтеданиба выражали как "измеренное комбинированное ингибирование".

Результаты экспериментов по эффективности комбинации показаны на фиг. 6-8.

Фиг. 6-8: 10 нМ соединений А-С, соответственно, и 1 мкМ нинтеданиба минимально ингибировали TGFβ-индуцированную экспрессию αSMA в NHLF. Когда любое из соединений А-С объединяли с нинтеданибом, комбинация проявляла по меньшей мере аддитивный эффект, сильно снижая экспрессию αSMA.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения формулы (I):



Формула (I)

где X представляет собой CH; Y представляет собой N; и R² представляет собой метил, этил, или изопропил; или

X представляет собой N; Y представляет собой CH; и R² представляет собой метил, этил, или изопропил, или дифторметил;

R¹ представляет собой фтор, хлор, бром, или метил; и

R³ представляет собой

-(CH₂)₂₋₃-C(CH₃)₂-COOH;

-CO-(CH₂)₁₋₂-C(CH₃)₂-COOH; или

-SO₂-NH₂;

или его фармацевтически приемлемой соли;

для предотвращения или лечения фиброзных заболеваний;

где указанное соединение формулы (I) вводят

в комбинации с пирфенидоном или его фармацевтически приемлемой солью;

в комбинации с нинтеданибом или его фармацевтически приемлемой солью; или

в комбинации как с пирфенидоном или его фармацевтически приемлемой солью, так и с нинтеданибом или его фармацевтически приемлемой солью.

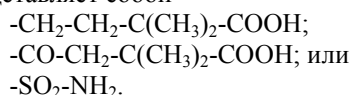
2. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п.1, где X представляет собой CH; Y представляет собой N; и R² представляет собой метил, этил, или изопропил.

3. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п.2, где R¹ представляет собой фтор, хлор, или бром.

4. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п.1, где X представляет собой N; Y представляет собой CH; и R² представляет собой дифторметил.

5. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п.4, где R¹ представляет собой метил.

6. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п.1, где R³ представляет собой



7. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п.3, где R³ представляет собой -SO₂-NH₂.

8. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п.1, где соединение представляет собой:

4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановую кислоту;

5-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпентановую кислоту;

4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановую кислоту;

5-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-5-оксопентановую кислоту;

N-(2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

3-(2-изопропилфенил)-N-(2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N-(2-изопропокси-6-метилпиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

4-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановую кислоту;

4-(3-((6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановую кислоту;

4-(3-((6-хлор-4-изопропоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановую кислоту;

4-(3-((6-бром-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановую кислоту;

5-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпентановую кислоту;

5-(3-((6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилпентановую кислоту;

4-(3-((6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановую кислоту;

4-(3-((6-бром-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановую кислоту;

4-(3-((6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановую кислоту;

N-(6-фтор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-этоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N-(6-хлор-4-изопропоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

N-(6-бром-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид; или

3-(2-изопропилфенил)-N-(4-метокси-6-метилпиридин-3-ил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемую соль.

9. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п.1, где соединение представляет собой:

4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметилбутановую кислоту;

4-(3-((2-(дифторметокси)-6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-3-(2-изопропилфенил)азетидин-1-ил)-2,2-диметил-4-оксобутановую кислоту; или

N-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилазетидин-3-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по одному из пп.1-9, где указанное соединение формулы (I) вводят в комбинации с пирфенидоном или его фармацевтически приемлемой солью.

11. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п.10, где пирфенидон или его фармацевтически приемлемую соль вводят в фармацевтической единичной дозированной форме, пригодной для перорального введения в общем количестве приблизительно 2403 мг в день или ниже.

12. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по одному из пп.1-11, где указанное соединение предназначено для предотвращения или лечения следующих заболеваний:

фиброза легких; где в особенности указанный фиброз легких выбран из идиопатического фиброза легких, фиброза легких на фоне системного воспалительного заболевания, фиброза легких на фоне саркоидоза, ятрогенного фиброза легких, вызванного силикозом фиброза легких, вызванного асбестом фиброза легких, плеврального фиброза и фиброза легких, связанного с COVID-19;

фиброза почек; где в особенности указанный фиброз почек выбран из фиброза почек, связанного с хронической болезнью почек (ХБП), хронической почечной недостаточности, тубулоинтерстициального нефрита и хронических нефропатий, выбранных из первичного гломерулонефрита и гломерулонефрита на фоне системного воспалительного заболевания, диабета, фокально-сегментарного гломерулосклероза, IgA-нефропатии, гипертонии, почечного аллотрансплантата и синдрома Альпорта; или

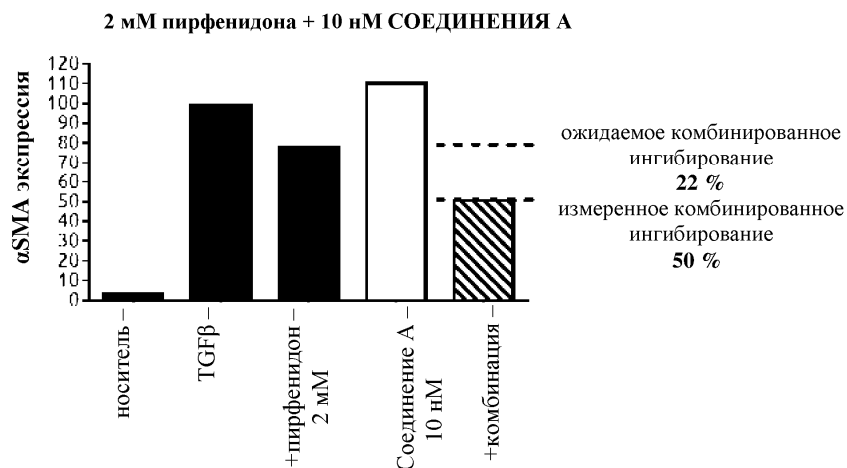
фиброза печени; где в особенности указанный фиброз печени выбран из цирроза, алкогольного фиброза печени, неалкогольного стеатогепатита, повреждения желчных протоков, первичного билиарного цирроза, инфекционного или вирусного фиброза печени и аутоиммунного гепатита.

13. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по одному из пп.1-11, где указанное соединение предназначено для предотвращения или лечения следующих заболеваний:

идиопатического фиброза легких;
фиброза легких на фоне системного воспалительного заболевания;
фиброза легких на фоне саркоидоза;
радиационно-индуцированного фиброза;
вызванного силикозом фиброза легких;
вызванного асбестом фиброза легких; или
фиброза легких, связанного с COVID-19.

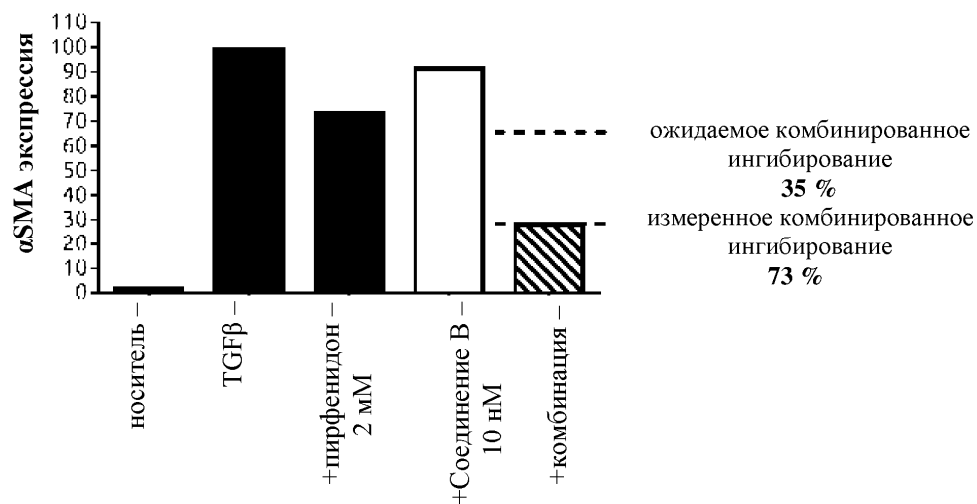
14. Фармацевтическая композиция, действующая как антифибротическое средство, которая содержит в качестве активных компонентов соединение формулы (I), как определено в одном из пп.1-9, или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с одним или несколькими терапевтически активными ингредиентами, действующими как антифибротические средства; где указанные антифибротические средства представляют собой пирфенидон и/или нинтеданиб, или их фармацевтически приемлемую соль; а также по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

15. Фармацевтическая композиция по п.14, где указанное антифибротическое средство представляет собой пирфенидон или его фармацевтически приемлемую соль, где пирфенидон или его фармацевтически приемлемая соль включена в фармацевтическую единичную дозированную форму, пригодную для перорального введения в общем количестве приблизительно 2403 мг в день или ниже.



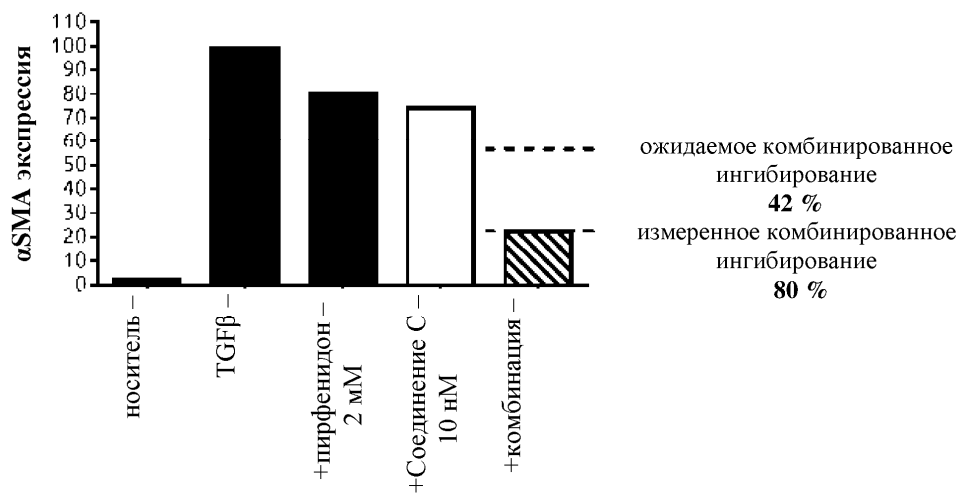
Фиг. 1

2 мМ пирфенидона + 10 нМ СОЕДИНЕНИЯ В



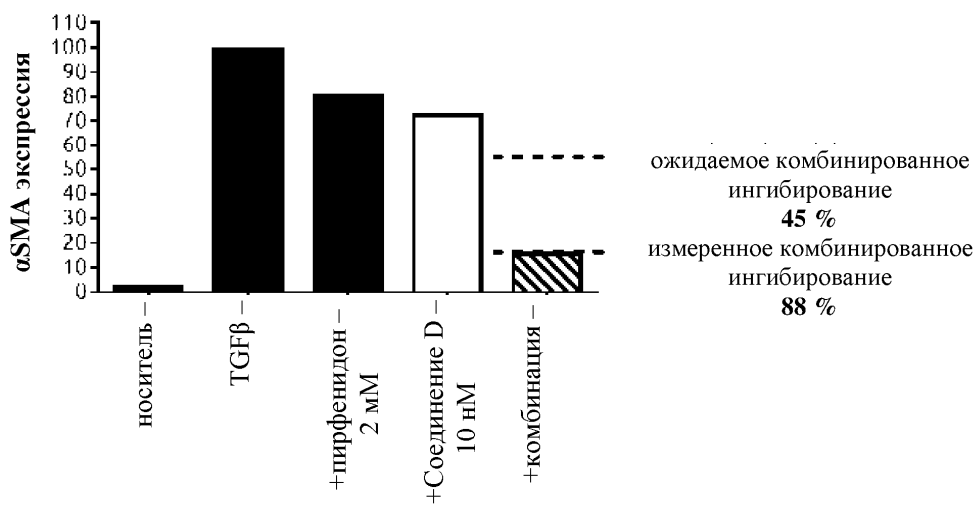
Фиг. 2

2 мМ пирфенидона + 10 нМ СОЕДИНЕНИЯ С

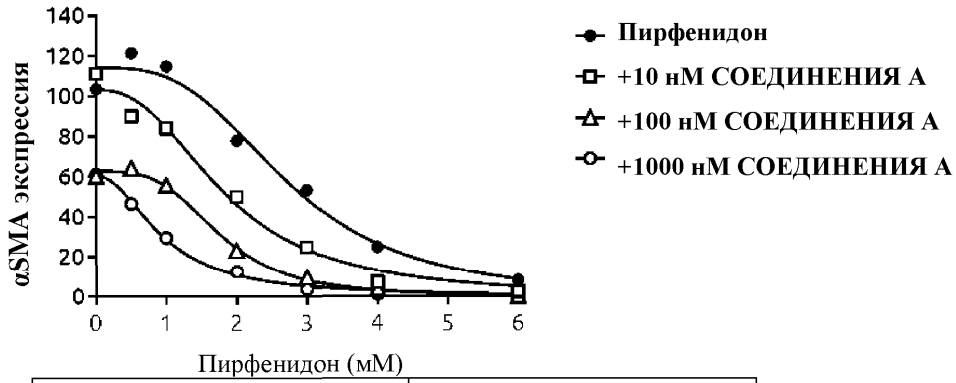


Фиг. 3

2 мМ пирфенидона + 10 нМ СОЕДИНЕНИЯ D



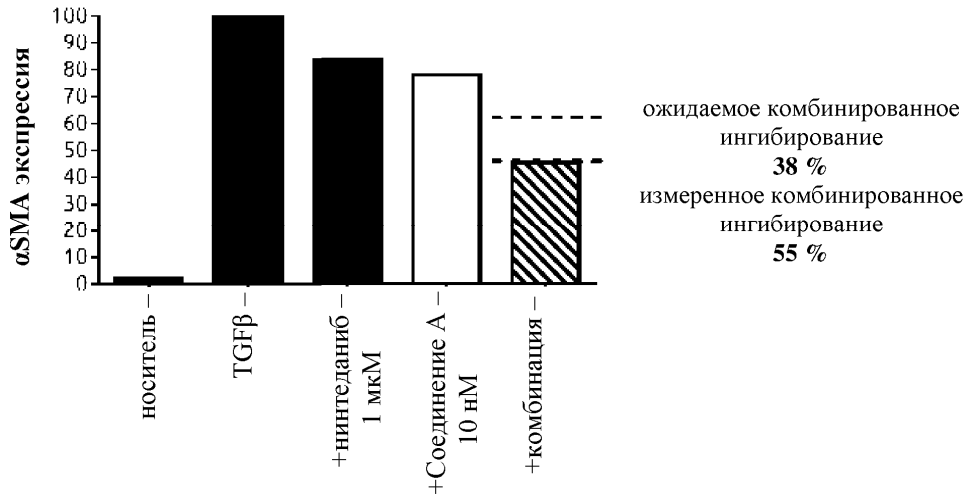
Фиг. 4



	IC50
Пирфенидон	3
+10 нМ СОЕДИНЕНИЯ А	2
+100 нМ СОЕДИНЕНИЯ А	2
+1000 нМ СОЕДИНЕНИЯ А	1

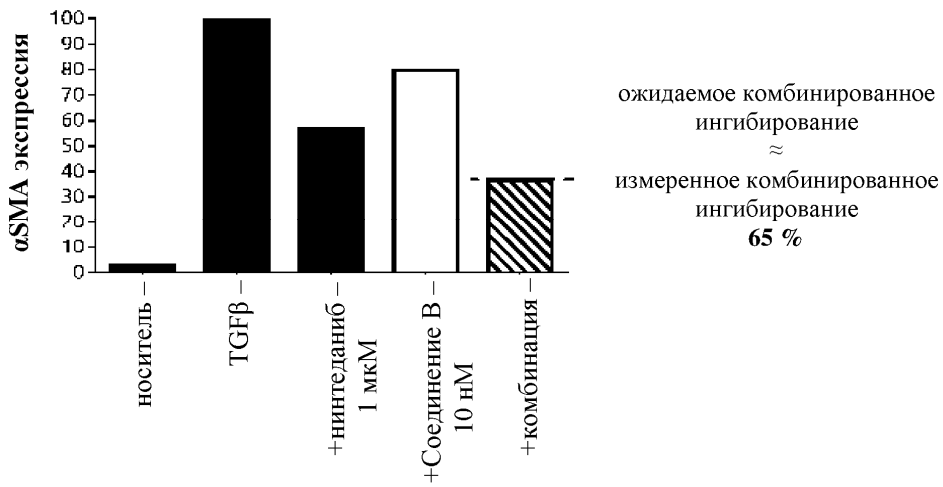
Фиг. 5

1 мкМ нинтеданиба + 10 нМ СОЕДИНЕНИЯ А

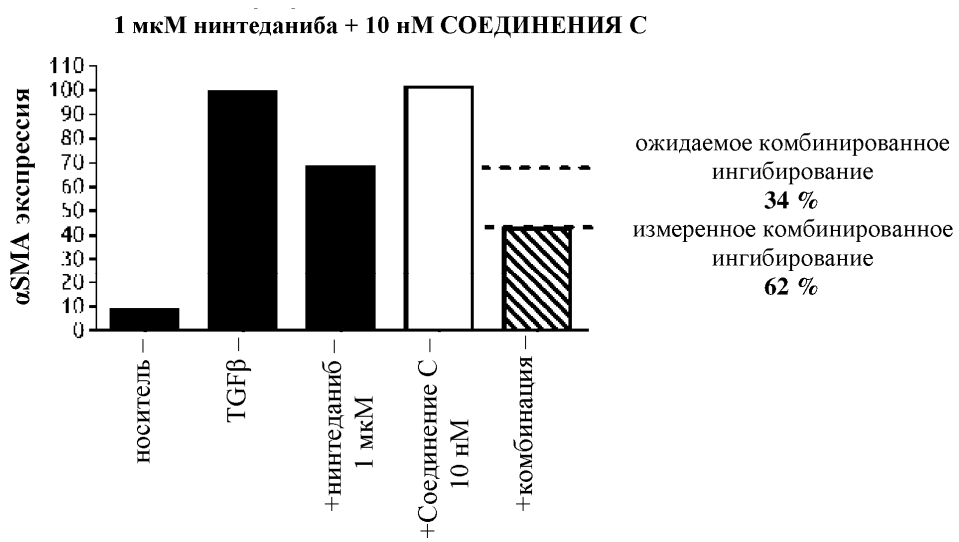


Фиг. 6

1 мкМ нинтеданиба + 10 нМ СОЕДИНЕНИЯ В



Фиг. 7



Фиг. 8

