

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291678 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.02(22) Дата подачи заявки
2021.01.22(51) Int. Cl. A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61K 8/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ,
СОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ ИМИДАЗО[1,2-*b*]ПИРИДИНА

(31) 62/964,518

(32) 2020.01.22

(33) US

(86) PCT/GB2021/050149

(87) WO 2021/148805 2021.07.29

(71) Заявитель:

БЕНЕВОЛЕНТАИ БАЙО ЛИМИТЕД
(GB)

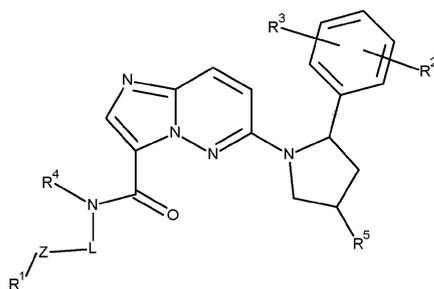
(72) Изобретатель:

Робэс Никола, Стивенсон Камерон
Роберт, Протеро Эмили Энн Гэйнор,
Эванс Чарльз Родни Гринэвей (GB)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к фармацевтическим композициям, таким как фармацевтические композиции для местного применения, содержащим определенные соединения имидазо[1,2-*b*]пиридазина и фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты таких соединений. Также изобретение относится к способам получения фармацевтических композиций и к применению таких композиций для лечения заболеваний или состояний, ассоциированных с активностью тропомиозин-родственной киназы (Trk). Более конкретно, изобретение относится к фармацевтическим композициям для местного применения, содержащим соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты, которые являются пригодными для ингибирования Trk.



A1

202291678

202291678

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 574922EA/23

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ ИМИДАЗО[1,2-В]ПИРИДИНА

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, таким как фармацевтические композиции для местного применения, содержащим определенные соединения имидазо[1,2-в]пиридазина и фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты таких соединений. Также изобретение относится к способам получения фармацевтических композиций и к применениям таких композиций для лечения заболеваний и состояний, ассоциированных с активностью тропомиозин-родственной киназы (Trk). Более конкретно, изобретение относится к фармацевтическим композициям для местного применения, содержащим соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты, которые пригодны для ингибирования Trk.

Тропомиозин-родственные киназы (Trk) представляют собой семейство рецепторных тирозинкиназ, активируемых нейротрофинами - группой растворимых факторов роста, включающих фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и нейротрофин-3 (NT-3) и нейротрофин-4/5 (NT-4/5). Рецепторы Trk включают три представителя семейства: TrkA, TrkB и TrkC, которые связывают нейротрофины и опосредуют передачу их сигнала. NGF активирует TrkA, BDNF и NT-4/5 активирует TrkB и NT3 активирует TrkC.

Тропомиозин-родственные киназы вовлечены в следующие заболевания: атопический дерматит, псориаз, экзема и узловатая чесуха, острый и хронический зуд, пруриг, воспаление, злокачественная опухоль, рестеноз, атеросклероз, тромбоз, пруриг, нарушение нижних мочевыводящих путей, воспалительные заболевания легких, такие как астма, аллергический ринит, рак легкого, псориазический артрит, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, такие как язвенный колит, болезнь Крона, фиброз, нейродегенеративное заболевание, заболевания нарушения и состояния, связанные с дисмиелинизацией или демиелинизацией, определенные инфекционные заболевания, такие как инфекция *Trypanosoma cruzi* (болезнь Шагаса), обусловленная злокачественной опухолью боль, хроническая боль, нейробластома, рак яичника, рак ободочной и прямой кишки, меланома, рак головы и шеи, карцинома желудка, карцинома легкого, рак молочной железы, глиобластома, медуллобластома, секреторный рак молочной железы, рак слюнных желез, папиллярная карцинома щитовидной железы, взрослый миелоидный лейкоз, рост и метастазирование опухоли и интерстициальный цистит. (C. Potenzieri and B. J. Udem, *Clinical & Experimental Allergy*, 2012 (42) 8-19; Yamaguchi J, Aihara M, Kobayashi Y, Kambara T, Ikezawa Z, *J Dermatol Sci*. 2009;53:48-54; Dou YC, Hagstromer L, Emtestam L, Johansson O., *Arch Dermatol Res*. 2006;298:31-37; Johansson O, Liang Y, Emtestam L., *Arch Dermatol Res*. 2002;293:614-619; Grewe M, Vogelsang K, Ruzicka T, Stege H, Krutmann J., *J Invest Dermatol*. 2000;114:1108-1112; Urashima R, Mihara M. *Virchows Arch*. 1998;432:363-370; Kinkelin I, Motzing S,

Koltzenburg M, Brocker EB., Cell Tissue Res. 2000;302:31-37; Tong Liu & Ru-Rong Ji, Pflugers Arch - Eur J Physiol, DOI 10,1007/s00424-013-1284-2, опубликованная онлайн 1 мая 2013 года); публикации международных патентных заявок номер WO2012/158413, WO2013/088256, WO2013/088257 и W02013/161919, (Brodeur, G. M., Nat. Rev. Cancer 2003, 3, 203-216), (Davidson. B., et al., Clin. Cancer Res. 2003, 9, 2248-2259), (Bardelli, A., Science 2003, 300, 949), (Truzzi, F., et al., Dermato-Endocrinology 2008, 3 (I), pp. 32-36), Yilmaz, T., et al., Cancer Biology and Therapy 2010, 10 (6), pp. 644-653), (Du, J. et al., World Journal of Gastroenterology 2003, 9 (7), pp. 1431-1434), (Ricci A, et al., American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology 25 (4), pp. 439-446), (Jin, W., et al., Carcinogenesis 2010, 31 (11), pp. 1939-1947), (Wadhwa, S., et al., Journal of Biosciences 2003, 28 (2), pp. 181-188), (Gruber-Olipitz, M., et al., Journal of Proteome Research 2008, 7 (5), pp. 1932-1944), (Euthus, D. M. et al., Cancer Cell 2002, 2 (5), pp. 347-348), (Li, Y.-G., et al., Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment 2009, 16 (6), pp. 428-430), (Greco, A., et al., Molecular and Cellular Endocrinology 2010, 321 (I), pp. 44-49), (Eguchi, M., et al., Blood 1999, 93 (4), pp. 1355-1363), (Nakagawara, A (2001) Cancer Letters 169: 107-114; Meyer, J. et al. (2007) Leukemia, 1-10; Pierottia, M. A and Greco A, (2006) Cancer Letters 232:90-98; Eric Adriaenssens, E., et al. Cancer Res (2008) 68:(2) 346-351), (Freund Michel, V; Frossard, N. Pharmacology and Therapeutics (2008) 117(1), 52-76), (Hu Vivian Y; et. al. The Journal of Urology (2005), 173(3), 1016-21), (Di Mola, F. F, et. al. Gut (2000) 46(5), 670-678) (Dou, Y. - C., et. al. Archives of Dermatological Research (2006) 298(1), 31-37), (Raychaudhuri, S. P., et al., J. Investigative Dermatology (2004) 122(3), 812-819) и (de Melo-Jorge, M. et al., Cell Host and Microbe (2007) 1 (4), 251-261).

Проблемы с существующими фармацевтическими композициями могут состоять в том, что они не могут быть составлены в качестве мазей, водных гелей, неводных гелей и/или кремов, в зависимости от конкретного применения. Их недостатком также может быть низкая химическая стабильность активного фармацевтического ингредиента и/или низкая физическая стабильность композиции. Кроме того, они могут доставлять активную фармацевтическую композицию пероральным или в/в путем и, таким образом, могут быть непригодными для местного дозирования. Местное дозирование предпочтительно может быть предназначено для лечения определенных заболеваний или состояний, таких как дерматит.

Таким образом, существует потребность в новых фармацевтических композициях для местного применения, содержащих ингибитор Trk, которые могут быть составлены в качестве различных типов составов для местного применения, которые являются стабильными при хранении в течение длительных периодов времени с точки зрения химической и физической стабильности, не вызывают раздражения кожи при применении у индивидуума, нуждающегося в этом, и которые могут доставлять терапевтические количества АРІ в дерму и эпидермис. Другие преимущества заявленных в формуле изобретения фармацевтических композиций также станут очевидными.

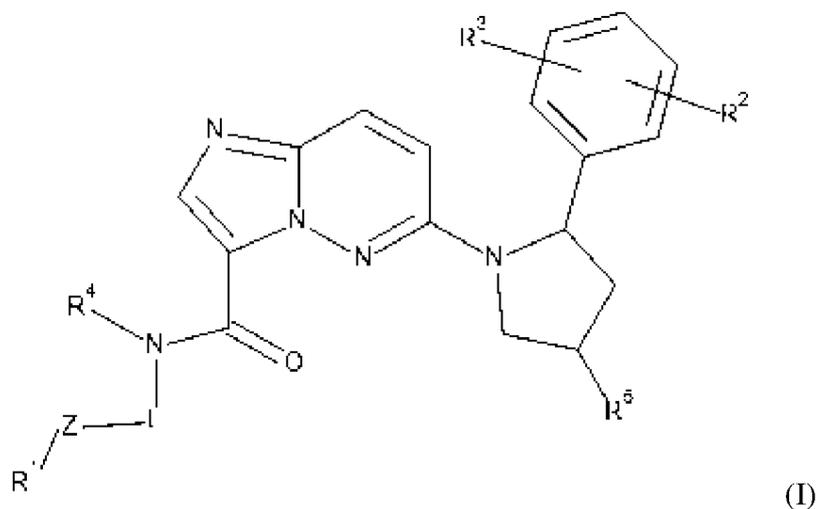
В первом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции для

местного применения, содержащей

(а) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват; и

(б) систему эксципиентов,

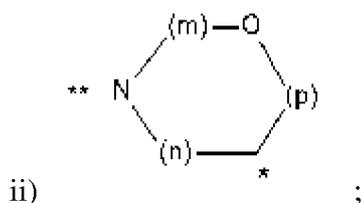
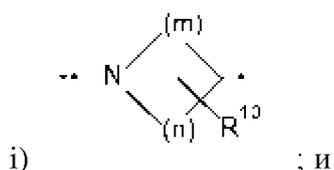
где соединение формулы (I) представляет собой



где:

L представляет собой $(CR^6R^7)_x$;

Z отсутствует или выбран из:



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

m равен 1 или 2;

n равен 1 или 2;

p равен 0 или 1;

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

r равен 0 или 1;

R^1 представляет собой $-XR^9$;

X выбран из $-CH_2-$, $-C(O)-$ и $-S(O_2)-$;

R^2 выбран из H и $-SR^8$;

R^3 выбран из H и галогена;

R⁴ выбран из H и (C₁-C₃)алкила;

R⁵ выбран из H, гидроксила и галогена;

каждый из R⁶ и R⁷ независимо выбран из H и (C₁-C₃)алкила;

R⁸ представляет собой метил;

R⁹ представляет собой фенил, замещенный группой, выбранной из гидрокси, -OS(O)(C₁-C₆)алкила, C(O)ОН и -C(O)O(C₁-C₆)алкила, где фенильное кольцо необязательно дополнительно замещено галогеном;

R¹⁰ выбран из H и (C₁-C₃)алкокси.

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват могут быть названы в настоящем описании "активным фармацевтическим ингредиентом" (API). Фармацевтическая композиция для местного применения может быть названа "композицией для местного применения", или для краткости "композицией".

Фармацевтическая композиция для местного применения по настоящему изобретению представляет собой дозированную форму, которая предназначена для местного применения для доставки API индивидууму, нуждающемуся в этом, такому как человек или другое млекопитающее. Композицию для местного применения можно наносить на кожу или слизистую оболочку (например, кожу, поверхность глаза) или применять назально, вагинально или ректально. Композиция для местного применения может использоваться для локальных и/или системных фармацевтических эффектов, однако предпочтительно, чтобы композиция по настоящему изобретению применялась для локальных эффектов.

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват может присутствовать в композиции для местного применения в количестве от приблизительно 0,008% до приблизительно 30% по массе композиции. Система эксципиентов может присутствовать в композиции для местного применения в количестве менее чем приблизительно 99,99% по массе композиции.

Как используют в рамках изобретения, термины "приблизительно" означают +/-10%, предпочтительно +/-5%, более предпочтительно +/-2%, наиболее предпочтительно +/-1% от ассоциированной с ними величины.

Количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата в композиции для местного применения может зависеть от количества, требуемого для доставки индивидууму для эффективного лечения или предупреждения конкретного заболевания или состояния. Количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата в композиции для местного применения предпочтительно составляет от приблизительно 0,01% до приблизительно 20%, более предпочтительно от приблизительно 0,05% до приблизительно 5%, по массе композиции. Это может доставлять индивидууму подходящее количество соединения формулы (I), которое требуется для лечения или предупреждения большинства заболеваний или состояний.

Фармацевтическая композиция для местного применения может иметь любую

подходящую форму, такую как мазь, водный гель, неводный гель, крем, раствор (такой как водный раствор), суспензия, эмульсия (такая как микроэмульсия), присыпка, повязка, пена, пленка, кожный пластырь, капсула-имплантат, имплантат, волокно, бинт, распыляемый состав, например, для доставки посредством аэрозоля и т.п. Точная форма может зависеть от предполагаемого применения. Компоненты, которые составляют систему эксципиентов, определяют форму композиции для местного применения. Система эксципиентов включает один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. Типы компонентов, которые приводят к образованию каждого из типов композиции для местного применения, хорошо известны специалистам в данной области. Предпочтительно, чтобы фармацевтическая композиция для местного применения по изобретению представляла собой мазь, водный гель, неводный гель или крем.

Система эксципиентов может включать один или несколько носителей, пригодных для трансдермальной доставки соединения формулы (I), включая всасывающиеся фармакологически приемлемые растворители (такие как растворители, определенные ниже), способствующие доставке в терапевтически значимые отделы кожи, такие как эпидермис и дерма. Например, фармацевтическая композиция для местного применения может быть частью трансдермальных устройств в форме повязки, содержащих подкладку, резервуар, содержащий фармацевтическую композицию для местного применения, необязательно контролирующей скорость барьер для доставки соединения в кожу реципиента с контролируемой и заданной скоростью на протяжении длительного периода времени, и средства для прикрепления устройства на коже.

Признаком первого аспекта изобретения является то, что система эксципиентов содержит полиэтиленгликоль (ПЭГ). Предпочтительно, чтобы ПЭГ был выбран из от ПЭГ 100 до ПЭГ 900, и более предпочтительно ПЭГ 400. Включение ПЭГ в качестве части системы эксципиентов может помочь повысить нагрузку API в композиции. ПЭГ также может повышать химическую стабильность API в композиции и физическую стабильность композиции по сравнению с другими основами композиции, в частности, когда используют ПЭГ 400 высокой степени чистоты, такой как суперочищенный ПЭГ 400, такой как поставляется Croda. Также в композицию для местного применения может быть включен ВНТ или аскорбиновая кислота (предпочтительно ВНТ) для дальнейшего повышения стабильности композиции, в частности, стабильности API.

ПЭГ может присутствовать в любом подходящем количестве, таком как от приблизительно 1% до приблизительно 60%, более предпочтительно от приблизительно 5% до приблизительно 50%, по массе композиции.

Система эксципиентов может включать гликоль, многоатомный спирт, моноалкиловый эфир диалкилгликоля или их комбинацию. Предпочтительно, чтобы гликоль, многоатомный спирт, моноалкиловый эфир диалкилгликоля и их комбинация присутствовали в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 70%, более предпочтительно от приблизительно 20% до приблизительно 60%, по массе композиции.

Как используют в рамках изобретения, "гликоль" означает химическое соединение,

которое содержит две гидроксильных группы. Такие соединения включают, но не ограничиваются ими, этиленгликоль, пропиленгликоль (пропан-1,2-диол) и пропан-1,3-диол, бутенгликоль (такой как 1,2-бутандиол, 1,3-бутандиол, 1,4-бутандиол, 2,3-бутандиол, 2-метил-1,2-пропандиол и 2-метил-1,3-пропандиол). Предпочтительно, чтобы гликоль представлял собой пропиленгликоль, т.е. пропан-1,2-диол.

Как используют в рамках изобретения, "многоатомный спирт" означает химическое соединение, которое содержит три или более гидроксильных групп. Такие соединения включают, но не ограничиваются ими, глицерин, бутантриол, пентантриол и полиэтиленгликолы, в частности, содержащие от 4 до 8 элементов оксида этилена, и их смеси.

Как используют в рамках изобретения, "моноалкиловый эфир диалкилгликоля" включает, но не ограничивается ими, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (Transcutol P).

Без связи с теорией, полагают, что комбинация ПЭГ (предпочтительно ПЭГ 400), Transcutol P и пропиленгликоля (пропан-1,2-диол) в системе эксципиентов приводит к композициям для местного применения, преимуществом которых может быть более высокая нагрузка API до того, как произойдет насыщение. Например, такие композиции могут содержать соединение формулы (I) в количествах более 5% по массе композиции без кристаллизации API. Это имеет преимущество предоставления композиций для местного применения, которые способны доставлять более высокие дозировки API индивидууму, нуждающемуся в этом.

Ввиду вышеуказанного, конкретный признак первого аспекта изобретения состоит в том, что система эксципиентов включает

(A) ПЭГ, выбранный из от ПЭГ 100 до ПЭГ 900, предпочтительно ПЭГ 400, и предпочтительно где ПЭГ присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 60%, более предпочтительно от приблизительно 5% до приблизительно 50%, по массе композиции;

(B) гликоль в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 30%, предпочтительно от приблизительно 5% до приблизительно 25%, по массе композиции, предпочтительно гликоль представляет собой пропиленгликоль; и/или

(C) моноалкиловый эфир диалкилгликоля в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 30%, предпочтительно от приблизительно 5% до приблизительно 25%, по массе композиции, предпочтительно моноалкиловый эфир диалкилгликоля представляет собой моноэтиловый эфир диэтилгликоля.

Особенно соединение формулы (I) может быть растворено в этих композициях для местного применения с особенно высокой нагрузкой до того, как указанное соединение кристаллизуется.

Следующий признак состоит в том, что система эксципиентов необязательно может содержать, в дополнение к компонентам (A) и (C), дополнительный компонент

(D) многоатомный спирт в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 30%, предпочтительно от приблизительно 5% до приблизительно 25%, по массе

композиции.

Когда он присутствует, предпочтительно, чтобы многоатомный спирт представлял собой глицерин.

Как упоминалось, композиция для местного применения по настоящему изобретению может представлять собой мазь, водный гель, неводный гель или крем, в зависимости от компонентов, которые составляют систему эксципиентов, и специалисту в данной области известны типы эксципиентов, добавляемых для получения каждого из этих составов. Несмотря на это, особенно преимущественные композиции для местного применения на основе мази могут включать в качестве части системы эксципиентов масляную основу, такую как вазелиновое масло, ПЭГ, выбранный из от ПЭГ 1000 до ПЭГ 10000, желтый воск (такой как желтый воск, очищенный из медовых сот пчел) и/или белый воск (т.е. очищенный из желтого воска). Масляная основа может присутствовать в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 30% по массе композиции. В этом отношении предпочтительно, чтобы был включен ПЭГ и чтобы он представлял собой ПЭГ 3350 и/или ПЭГ 4000.

Особенно преимущественные композиции для местного применения на основе неводного геля могут включать в качестве части системы эксципиентов гелеобразующее вещество в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 5%, предпочтительно от приблизительно 1% до приблизительно 3%, по массе композиции. Можно использовать любое подходящее гелеобразующее вещество, такое как гидроксипропилцеллюлоза MF (HPC MF) и/или гидроксипропилцеллюлоза (HPC GF). Если необходима композиция для местного применения на основе водного геля, тогда, в дополнение к гелеобразующему веществу, можно добавлять воду в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 30% по массе композиции. В таких случаях является необязательным и предпочтительным, чтобы в систему эксципиентов добавляли консервант, такой как бензиловый спирт. Консервант может присутствовать в любом подходящем количестве, однако типичным является количество от приблизительно 0,1% до приблизительно 5% по массе композиции.

Особенно преимущественные композиции для местного применения на основе крема могут содержать в качестве части системы эксципиентов воду, масляную фазу, смягчительное средство, эмульгатор и необязательно консервант. Предпочтительно, вода может присутствовать в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 35% по массе композиции, масляная фаза может присутствовать в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 25% по массе композиции, смягчительное средство может присутствовать в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по массе композиции, эмульгатор предпочтительно может присутствовать в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 10% по массе композиции. Когда он присутствует, консервант может присутствовать в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 5% по массе композиции.

Особенно подходящими смягчительными средствами являются цетостеариловый

спирт и/или Span 60. Особенно подходящим эмульгатором является Tween, такой как Tween 80. Особенно подходящим консервантом является бензиловый спирт.

Специалисту в данной области будет понятно многообразие соединений, которые могут образовывать масляную фазу. Типичными масляными фазами, пригодными в композициях по изобретению, являются масляные фазы, которые содержат один или несколько триглицеридов, такие как кродамол GTCC; вазелиновое масло или их комбинация.

Композиции для местного применения по изобретению могут иметь повышенную стабильность (как химическая, так и физическая стабильность), по сравнению с композициями уровня техники. Мази, водные гели и неводные гели могут демонстрировать дополнительно повышенную стабильность. Таким образом, конкретным признаком первого аспекта изобретения является то, что композиция для местного применения содержит систему эксципиентов, которая содержит

(a) масляную основу, такую как вазелиновое масло и/или ПЭГ, выбранный из от ПЭГ 1000 до ПЭГ 10000, в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 30% по массе композиции, предпочтительно ПЭГ представляет собой ПЭГ 3350 или ПЭГ 4000; или

(b) гелеобразующее вещество в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 5%, предпочтительно от приблизительно 1% до приблизительно 3%, по массе композиции, предпочтительно гелеобразующее вещество представляет собой НРС MF или НРС GF, и необязательно где система эксципиентов дополнительно содержит

(i) воду в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 30% по массе композиции; и

(ii) бензиловый спирт в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 5% по массе композиции.

Система эксципиентов, в частности система эксципиентов композиций на основе неводных гелей может содержать низкомолекулярный спирт, т.е. C₁-C₅ спирт, такой как метанол, этанол, пропанол, бутанол, пентанол или их комбинацию. Предпочтительно, чтобы низкомолекулярный спирт представлял собой этанол. Когда он присутствует, низкомолекулярный спирт может присутствовать в системе эксципиентов в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 8% по массе композиции.

Система эксципиентов может содержать антиоксидант, предпочтительно ВНТ или аскорбиновую кислоту. Он может присутствовать в любом подходящем количестве, таком как от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,5%, предпочтительно от приблизительно 0,05% до приблизительно 0,2%, по массе композиции. Кроме того, антиоксидант может повышать стабильность композиции для местного применения, в частности, химическую стабильность композиции.

Система эксципиентов может содержать УФ-фильтр. Можно использовать любой подходящий УФ-фильтр, такой как октисалат. УФ-фильтр может присутствовать в любых подходящих количествах, таких как от приблизительно 4% до приблизительно 8% по

массе композиции.

Конкретная композиция на основе мази для местного применения по настоящему изобретению содержит

(А) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, присутствующие в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 5% по массе композиции;

(В) систему эксципиентов, которая содержит

(i) ПЭГ 400 в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 35% по массе композиции;

(ii) глицерин в количестве от приблизительно 12% до приблизительно 22% по массе композиции;

(iii) пропиленгликоль в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по массе композиции;

(iv) моноэтиловый эфир диэтилгликоля в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 25% по массе композиции;

(v) ПЭГ, выбранный из от ПЭГ 1000 до ПЭГ 10000, в количестве приблизительно от 20% до 30% по массе композиции, предпочтительно ПЭГ представляет собой ПЭГ 3350 или ПЭГ 4000; и

(vi) антиоксидант, предпочтительно ВНТ, в количестве от приблизительно 0,05% до приблизительно 0,5% по массе композиции.

Конкретные композиции на основе водного геля и неводного геля для местного применения по настоящему изобретению содержат

(А) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, присутствующие в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 4% по массе композиции;

(В) система эксципиентов, которая содержит

(i) ПЭГ 400, предпочтительно SR ПЭГ 400, в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 45% по массе композиции;

(ii) глицерин в количестве от приблизительно 17% до приблизительно 23% по массе композиции;

(iii) пропиленгликоль в количестве от приблизительно 17% до приблизительно 23% по массе композиции;

(iv) моноэтиловый эфир диэтилгликоля в количестве от приблизительно 7% до приблизительно 13% по массе композиции; и

(v) либо

(a) низкомолекулярный спирт, предпочтительно этанол, в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 8% по массе композиции; либо

(b) воду в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 30% по массе композиции; и

бензиловый спирт в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 5% по

массе композиции;

(vi) гелеобразующее вещество в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 3%, по массе композиции, предпочтительно гелеобразующее вещество представляет собой НРС MF и/или НРС GF; и

(vii) необязательно антиоксидант, предпочтительно ВНТ, в количестве от приблизительно 0,05% до приблизительно 0,5% по массе композиции.

Конкретная композиция на основе крема для местного применения по настоящему изобретению содержит

(А) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, присутствующие в количестве от приблизительно 0,3% до приблизительно 1,5% по массе композиции;

(В) систему эксципиентов, которая содержит

(i) ПЭГ 400, предпочтительно SR ПЭГ 400, в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по массе композиции;

(ii) глицерин в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по массе композиции;

(iii) пропиленгликоль в количестве от приблизительно 7% до приблизительно 13% по массе композиции;

(iv) моноэтиловый эфир диэтилгликоля в количестве от приблизительно 12% до приблизительно 17% по массе композиции;

(v) воду в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 35% по массе композиции;

(vi) масляную фазу, содержащую один или несколько триглицеридов, таких как кродамол GTCC; вазелиновое масло, или их комбинацию, в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 25%, предпочтительно от приблизительно 3% до приблизительно 9%, по массе композиции;

(vii) цетостеариловый спирт в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по массе композиции; и

(viii) Span 60 в количестве от приблизительно 0,2% до приблизительно 1% по массе композиции; и

(ix) необязательно Tween 80 в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 10% по массе композиции;

(x) необязательно антиоксидант, предпочтительно ВНТ или аскорбиновую кислоту, в количестве от приблизительно 0,05% до приблизительно 0,5% по массе композиции;

(xi) необязательно бензиловый спирт в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 5% по массе композиции; и

(xii) необязательно УФ-фильтр, такой как октисалат, предпочтительно в количестве от приблизительно 4% до приблизительно 8% по массе композиции.

Специалисту в данной области будут понятны способы, которые можно использовать для получения фармацевтических композиций для местного применения по

изобретению. Композиции для местного применения могут быть получены любым подходящим способом, таким как объединение ингредиентов в смесителе и перемешивание их до формирования однородной композиции. Один из предпочтительных способов получения фармацевтической композиции для местного применения по изобретению вовлекает комбинирование соединения формулы (I) с одним или несколькими из компонентов системы эксципиентов для растворения указанного соединения, а затем добавление оставшихся компонентов системы эксципиентов в смеситель. Может быть предпочтительным смешение соединения формулы (I) со смесью, содержащей ПЭГ, выбранный из от ПЭГ 100 до ПЭГ 900, такого как ПЭГ 400, для растворения указанного соединения перед добавлением остальных компонентов системы эксципиентов. В более предпочтительном способе соединение формулы (I) можно смешивать со смесью, содержащей ПЭГ 400, пропиленгликоль, глицерин и моноалкиловый эфир диалкилгликоля, для растворения указанного соединения перед смешением с остальными компонентами системы эксципиентов. Определенные эксципиенты, такие как ПЭГ 3350, могут требовать нагревания (например, до 65°C) для разжижения эксципиента таким образом, чтобы его можно было комбинировать с другими компонентами. Точный способ получения фармацевтической композиции для местного применения будет без труда определен специалистом в данной области.

Фармацевтическая композиция для местного применения по изобретению может содержать дополнительное терапевтическое средство в дополнение к соединению формулы (I).

Ниже приводятся конкретные варианты осуществления соединения формулы (I).

В одном варианте осуществления изобретения, как определено где-либо выше, R^1 представляет собой $-CH_2R^9$.

В другом варианте осуществления изобретения, как определено где-либо выше, R^2 представляет собой $-SR^8$.

В другом варианте осуществления изобретения, как определено где-либо выше, R^3 представляет собой H или фтор.

В другом варианте осуществления изобретения, как определено где-либо выше, R^4 представляет собой H.

В другом варианте осуществления изобретения, как определено где-либо выше, R^5 представляет собой H или фтор.

В другом варианте осуществления изобретения, как определено где-либо выше, R^5 представляет собой H.

В другом варианте осуществления изобретения, как определено где-либо выше, R^6 представляет собой H.

В другом варианте осуществления изобретения, как определено где-либо выше, R^9 представляет собой фенил, замещенный гидроксигруппой, где гидроксифенил необязательно дополнительно замещен фтором.

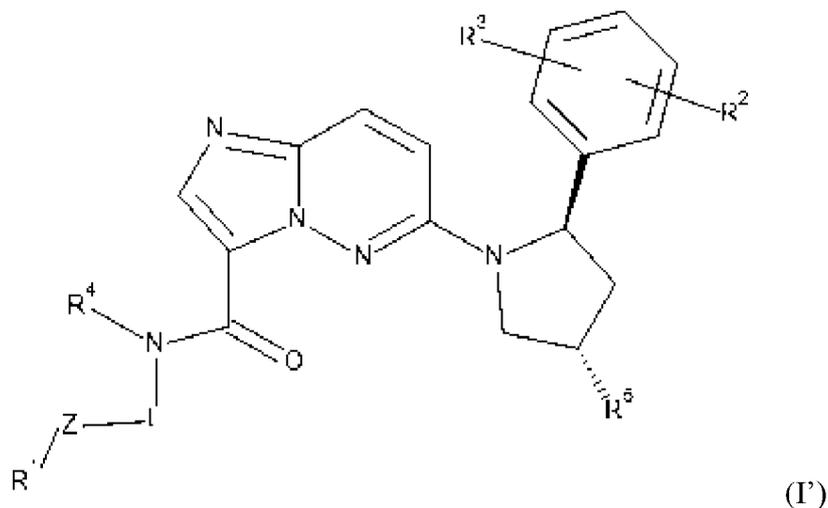
В другом варианте осуществления изобретения, как определено где-либо выше, R^{10}

представляет собой H.

В другом варианте осуществления изобретения, как определено где-либо выше, r равен 0.

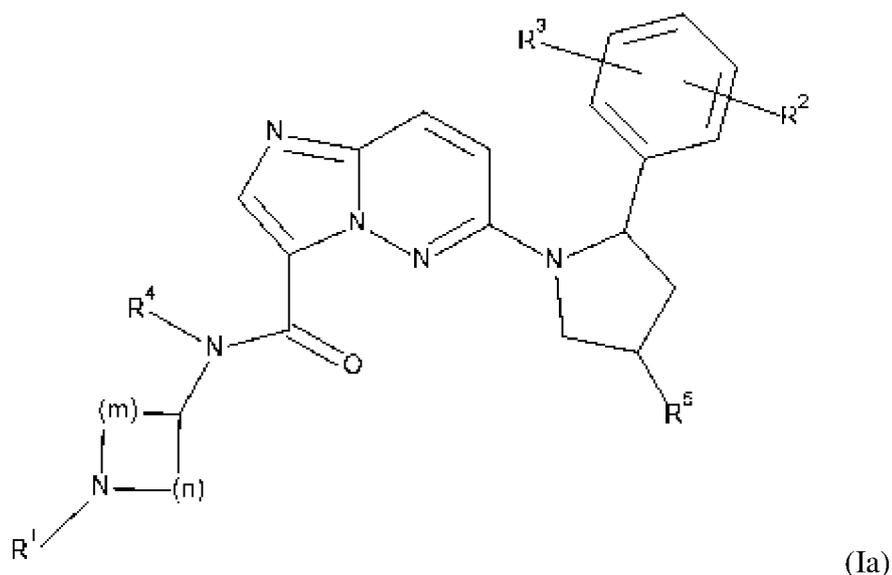
В другом варианте осуществления изобретения, как определено где-либо выше, Z отсутствует.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение формулы (I')



или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L и Z, являются такими, как определено в настоящем описании где-либо выше в отношении соединения формулы (I).

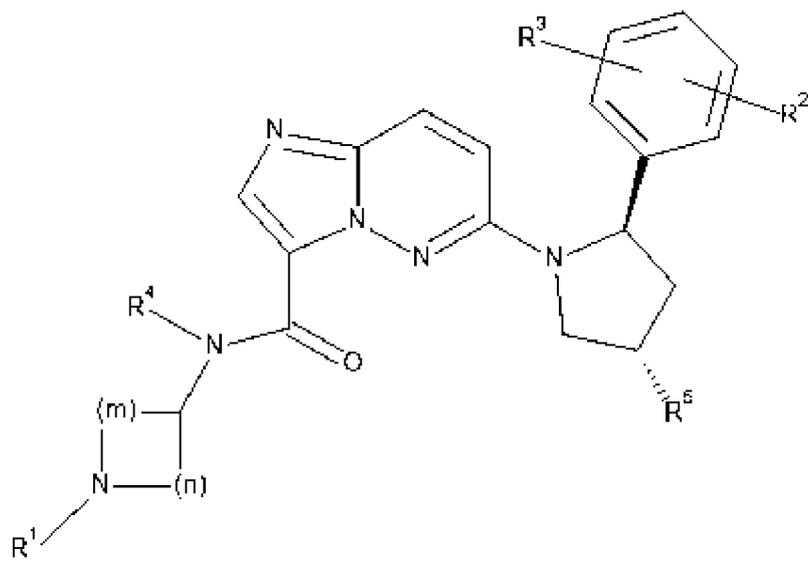
В другом варианте осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia)



или его фармацевтически приемлемую соль и/или его сольват, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m и n, являются такими, как определено в настоящем описании где-либо выше в отношении соединения формулы (I).

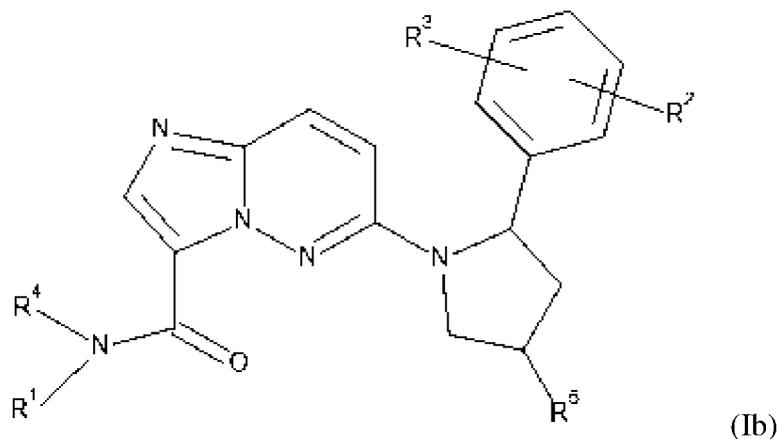
В следующем варианте осуществления соединения формулы (I) представляет собой

соединение формулы (Ia')



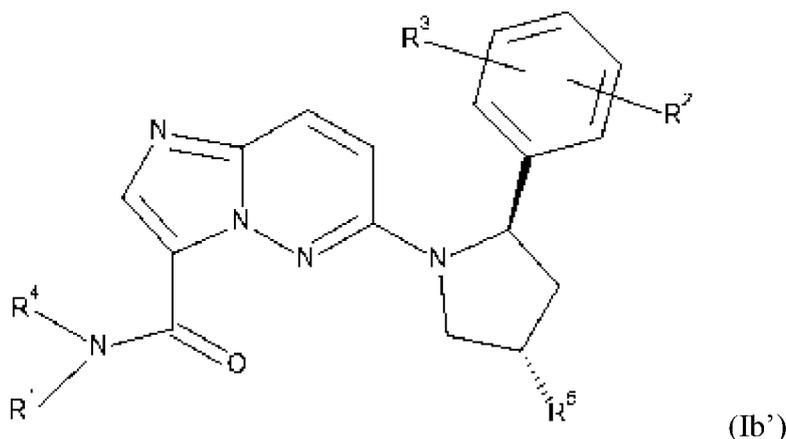
или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m и n , являются такими, как определено в настоящем описании где-либо выше в отношении соединения формулы (I).

В альтернативном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib)



или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m и n , являются такими, как определено в настоящем описании где-либо выше в отношении соединения формулы (I).

В следующем варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib')



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m и n , являются такими, как определено в настоящем описании где-либо выше в отношении соединения формулы (I).

В другом варианте осуществления индивидуальные соединения формулы (I) представляют собой соединения, приведенные в разделе "Примеры" ниже.

В другом варианте осуществления изобретения предусматривается фармацевтическая композиция для местного применения согласно изобретению, которая содержит соединение формулы (I), выбранное из соединений примеров 1-31, или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват.

В другом варианте осуществления изобретения предусматривается фармацевтическая композиция для местного применения, содержащая соединение формулы (I), которое выбрано из:

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

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

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

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

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

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

карбоксамид;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

В другом варианте осуществления изобретения предусматривается фармацевтическая композиция для местного применения, содержащая соединение формулы (I), которое выбрано из:

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

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

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

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

в]пиридазин- 3- карбоксамида;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ил]- N- [(3S)- 1- [(4- фтор- 3- гидроксифенил)метил]пирролидин- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамида;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3- карбоксамида;

или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В вариантах осуществления, упомянутых в настоящем описании, где определены только определенные переменные, подразумевается, что остальные переменные являются такими, как определено в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем описании. Таким образом, изобретение относится к комбинации ограниченных или необязательных определений переменных.

Подразумевается, что следующие термины, как используют в настоящем описании, имеют следующие значения:

"Необязательно замещенный", как используют в рамках изобретения, означает, что указанная группа может быть незамещенной или замещена в одном, или двух, или трех положениях любым одним или комбинацией заместителей, приведенных далее.

Как используют в рамках изобретения, термин "галоген" или "гало" относится к фтору, хлору, бром и йоду.

Как используют в рамках изобретения, термин "алкил" относится к полностью насыщенной разветвленной или неразветвленной углеводородной части, имеющей вплоть до 20 атомов углерода. Если не предусматривается иное, алкил относится к углеводородным частям, имеющим от 1 до 16 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 7 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода. Репрезентативные примеры алкила включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, н-гептил, н-октил, н-нонил, н-децил и т.п.

"C₁-C₃ алкил", "C₁-C₆ алкил", "C₁-C₈ алкил" и т.п., как используют в рамках изобретения, обозначает алкильную группу, которая содержит от одного до трех, шести или восьми (или соответствующее количество) атомов углерода.

Как используют в рамках изобретения, термин "циклоалкил" относится к насыщенным или ненасыщенным неароматическим моноциклическим, бициклическим или трициклическим углеводородным группам из 3-12 атомов углерода. Если не указано иное, циклоалкил относится к циклическим углеводородным группам, имеющим от 3 до 9 атомов углерода в кольце или от 3 до 7 атомов углерода в кольце. Иллюстративные моноциклические углеводородные группы включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил и циклогексенил и т.п. Иллюстративные бициклические углеводородные группы включают борнил, индил, гексагидроиндил, тетрагидронафтил, декагидронафтил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.1]гептенил, 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептил, 2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил и т.п.

"C₃-C₈-циклоалкил" означает циклоалкильную группу, имеющую от 3 до 8 атомов углерода в кольце, например, моноциклическую группу, такую как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или

циклодещил, или бициклическую группу, такую как бициклогептил или бициклооктил. Могут быть указаны разные количества атомов углерода, и определение изменится соответствующим образом.

Как используют в рамках изобретения, термин "алкокси" относится к алкил-О-, где алкил определен в настоящем описании выше. Репрезентативные примеры алкокси включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси, гексилокси, циклопропилокси, циклогексилокси и т.п. Как правило, алкоксигруппы имеют приблизительно 1-7, более предпочтительно приблизительно 1-4 атома углерода.

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

На протяжении настоящего описания и в формуле изобретения, которая следует далее, если контекстом не требуется иное, следует понимать, что слово "содержать", или его варианты, такие как "содержит" или "содержащий", подразумевает включение указанного целого числа, или стадии, или группы чисел или стадий, но не исключение любого другого целого числа, или стадии, или группы чисел или стадий.

Фармацевтические композиции для местного применения по изобретению включают соединения формулы (I) и их соли, как определено в настоящем описании ниже, их полиморфы, изомеры и сольваты (включая оптические, геометрические и таутомерные изомеры), как определено в настоящем описании далее, и изотопно меченные соединения формулы (I).

Изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединения формулы (I). Под "фармацевтически приемлемой солью" подразумевают соль свободной кислоты или основания соединения, соответствующего формуле (I), которая является нетоксичной, биологически переносимой или иным образом биологически пригодной для введения индивидууму. См., главным образом, G.S. Paulekuhn, et al., "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database", J. Med. Chem., 2007, 50:6665-72, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J Pharm Sci., 1977, 66:1 -19, и Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and

Wermuth, Eds., Wiley-VCH и VHCA, Zurich, 2002.

Примерами фармацевтически приемлемых солей являются соли, которые являются фармакологически эффективными и пригодными для контактирования с тканями индивидуумов без чрезмерной токсичности, раздражений или аллергического ответа. Соединение формулы (I) может иметь достаточно кислотную группу, достаточно основную группу или оба типа функциональных групп и, таким образом, реагировать с рядом неорганических или органических оснований, и неорганических и органических кислот, с образованием фармацевтически приемлемой соли.

Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами, как например, соли: ацетат, аспарат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфат, фумарат, глицерат, глюконат, глюкуронат, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, миндалят, мезилат, метилсульфат, нафтоат, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактоуронат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, тартрат, тозилат, трифторацетат и трифторметилсульфонат.

Неорганические кислоты, из которых могут быть образованы соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п.

Органические кислоты, из которых могут происходить соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, виннокаменную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, трифторметилсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т.п. Фармацевтически приемлемые основано-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями.

Неорганические основания, из которых могут быть образованы соли, включают, например, соли аммония и металлов из столбцов I-XII периодической таблицы. В определенных вариантах осуществления соли образованы из натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; особенно подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Органические основания, из которых могут происходить соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включающие встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т.п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтанолламин, диэтиламин, лизин, меглумин, пиперазин и трометамин.

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

Кроме того, также подразумевается, что любая формула, приведенная в настоящем описании, также относится к гидратам, сольватам и полиморфам таких соединений, и к их смесям, даже если такие формы не приведены прямо. Соединение формулы (I), или фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) могут быть получены в качестве сольвата. Сольваты включают сольваты, образованные в результате взаимодействия или образования комплексов соединений по изобретению с одним или несколькими растворителями, либо в растворе, либо в качестве твердой или кристаллической формы. В некоторых вариантах осуществления растворителем является вода, и тогда сольваты представляют собой гидраты. Кроме того, определенные кристаллические формы соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I), могут быть получены в качестве сокристаллов. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) могут быть получены в кристаллической форме. В других вариантах осуществления соединения формулы (I) может быть получено в одной из нескольких полиморфных форм, в качестве смеси кристаллических форм, в качестве полиморфной формы или в качестве аморфной формы. В других вариантах осуществления соединения формулы (I) может конвертироваться в растворе между одной или несколькими кристаллическими формами и/или полиморфными формами.

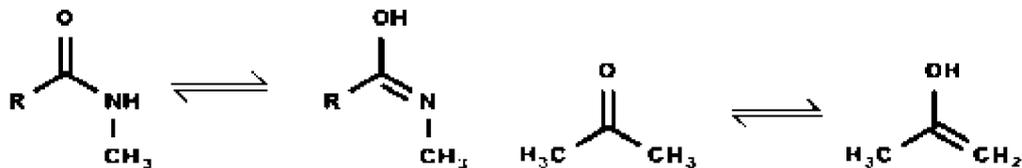
Соединения по изобретению, которые содержат группы, способные выступать в качестве доноров и/или акцепторов водородных связей, могут быть способными образовывать сокристаллы с подходящими формирователями сокристаллов. Эти сокристаллы могут быть получены из соединений формулы (I) известными способами получения сокристаллов. Такие методики включают растирание, нагревание, совместную сублимацию, совместное плавление или приведение в контакт в растворе соединения формулы (I) с формирователем сокристалла, в условиях кристаллизации, и выделение образовавшихся таким образом сокристаллов. Подходящие формирователи сокристаллов включают формирователи сокристаллов, описанные в WO 2004/078163. Таким образом изобретение, кроме того, относится к сокристаллам, содержащим соединения формулы (I).

Любая формула, приведенная в настоящем описании, предназначена для указания на соединения, имеющие структуры, изображенные структурной формулой, а также

определенные варианты или формы. В частности, соединения любой формулы, приведенной в настоящем описании, могут иметь центры асимметрии и, таким образом, существовать в разных энантиомерных формах. Все оптические изомеры и стереоизомеры соединений общей формулы и их смеси считаются входящими в объем формулы. Таким образом, подразумевается, что любая формула, приведенная в настоящем описании, отражает рацемат, одну или несколько энантиомерных форм, одну или несколько диастереомерных форм, одну или несколько атропизомерных форм, и их смесей. Более того, определенные структуры могут существовать в качестве геометрических изомеров (т.е. цис- и транс-изомеров), в качестве таутомеров или в качестве атропизомеров.

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

Когда соединение формулы (I) содержит, например, кетогруппу или группу гуанидина, или ароматическую часть, может возникать таутомерная изомерия ("таутомерия"). Следовательно, одно соединение может демонстрировать более одного типа изомерии. Примеры типов потенциальной таутомерии, которые демонстрируют соединения по изобретению, включают; таутомерию амид \rightleftharpoons гидросилимин и кето \rightleftharpoons енольную таутомерию:



Цис/транс-изомеры могут быть разделены общепринятыми способами, хорошо известными специалистам в данной области, например, хроматографией и фракционной кристаллизацией.

Общепринятые способы получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или другого производного) с использованием, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Хиральные соединения по изобретению (и их хиральные предшественники) могут быть получены в энантиомерно обогащенной форме с использованием хроматографии, как правило, ВЭЖХ, на смоле с асимметричной стационарной фазой и с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, как правило, гептана или гексана, содержащей от 0 до 50% этанола, как правило, от 2 до 20%. Концентрирование элюата обеспечивает обогащенную смесь.

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

Как используют в рамках изобретения, термин "изомеры" относится к различным соединениям, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но различаются расположением и конфигурацией атомов. Также, как используют в рамках изобретения, термин "оптический изомер" или "стереоизомер" относится к любой из различных стереоизомерных конфигураций, которые могут существовать для данного соединения по настоящему изобретению, и включает геометрические изомеры. Понятно, что заместитель может быть присоединен к атому углерода хирального центра. Таким образом, изобретение включает энантиомеры, диастереомеры или рацематы соединения. "Энантиомеры" представляют собой пару стереоизомеров, которые не являются совпадающими при наложении зеркальными изображениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров является "рацемической" смесью. Термин используют для указания на рацемическую смесь, когда это целесообразно. "Диастереоизомеры" представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но которые не являются совпадающими при наложении зеркальными изображениями друг друга. Абсолютная стереохимия указывается в соответствии с системой R-S Кана-Ингольда-Прелога. Когда соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия каждого хирального атома углерода может быть указана как либо R, либо S. Разделенные соединения, чья абсолютная конфигурация неизвестна, могут быть обозначены как (+) или (-) в зависимости от направления (правовращающие или левовращающие), в котором они вращают плоскополяризованный свет при длине волны D-линии натрия. Определенные соединения, описанные в настоящем описании, содержат один или несколько центров или осей асимметрии и, таким образом, могут давать начало энантиомерам, диастереомерам и другим стереоизомерным формам, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R) или (S). Подразумевается, что настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, включая рацемические смеси, оптически чистые формы и смеси промежуточных соединений. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделены с использованием общепринятых способов. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь E- или Z-конфигурацию. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Подразумевается, что все таутомерные формы также включены. Таутомеры представляют собой один из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и легко конвертируются из одной изомерной формы в другую. Примеры таутомеров включают, но не ограничиваются ими, соединения, определенные в формуле изобретения.

Любой асимметричный атом (например, углерод и т.п.) соединения(й) по настоящему изобретению может быть рацемическим или энантиомерно обогащенным,

например, в (R)-, (S)- или (R, S)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления, такой асимметричный атом имеет по меньшей мере 50% энантиомерный избыток, по меньшей мере 60% энантиомерный избыток, по меньшей мере 70% энантиомерный избыток, по меньшей мере 80% энантиомерный избыток, по меньшей мере 90% энантиомерный избыток, по меньшей мере 95% энантиомерный избыток или по меньшей мере 99% энантиомерный избыток в (R)- или (S)-конфигурации. Заместители на атомах с ненасыщенными связями могут, если это возможно, присутствовать в *цис*- (Z)- или *транс*- (E)-форме.

Таким образом, как используют в рамках изобретения, соединение может иметь форму одного из возможных изомеров, ротамеров, атропизомеров, таутомеров или их смесей, например, в качестве по существу чистых геометрических (*цис*- или *транс*-) изомеров, диастереомеров, оптических изомеров (антиподы), рацематов или их смесей.

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

Любые полученные рацематы конечных продуктов или промежуточных соединений могут быть разделены на оптические антиподы известными способами, например, путем разделения их диастереомерных солей, полученных с оптически активной кислотой или основанием, и высвобождения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, основную часть можно применять таким образом для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, посредством фракционной кристаллизации соли, образованной с оптически активной кислотой, например, виннокаменной кислотой, дибензоилвиннокаменной кислотой, диацетилвиннокаменной кислотой, ди-О, О'-п-толуолвиннокаменной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфоновой кислотой. Рацемические продукты также можно разделять посредством хиральной хроматографии, например, высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием хирального адсорбента.

Поскольку соединения предназначены для применения в фармацевтических композициях для местного применения, будет хорошо понятно, что каждое из них предпочтительно предоставляют в по существу чистой форме, например по меньшей мере на 60% чистой, в более подходящем случае по меньшей мере на 75% чистой и предпочтительно по меньшей мере на 85%, особенно по меньшей мере на 98% чистой (% приведены на основе массы на массу). Для получения более чистых форм могут использоваться нечистые препараты соединений, используемых в фармацевтических композициях для местного применения; эти менее чистые препараты соединений должны содержать по меньшей мере 1%, в более подходящем случае по меньшей мере 5% и предпочтительно от 10 до 59% соединения формулы (I).

Когда как основная группа, так и кислотная группа, присутствуют на одной

молекуле, соединения по настоящему изобретению также могут образовывать внутренние соли, например, цвиттерионные молекулы.

Фармацевтически приемлемые пролекарства соединения формулы (I) также могут использоваться в композиции для местного применения и могут использоваться в способах лечения с использованием таких фармацевтически приемлемых пролекарств. Термин "пролекарство" означает предшественника указанного соединения, который после введения индивидууму обеспечивает соединение *in vivo* посредством химического или физиологического процесса, такого как сольволиз или ферментативное расщепление, или в физиологических условиях (например, пролекарство при доведении до физиологического pH конвертируется в соединение формулы (I)). "Фармацевтически приемлемое пролекарство" представляет собой пролекарство, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически пригодным для введения индивидууму. Иллюстративные методики выбора и получения подходящих пролекарственных производных описаны, например, в "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Пролекарство представляет собой активное или неактивное соединение, которое модифицировано химически посредством физиологического действия *in vivo*, такого как гидролиз, метаболизм и т.п., в соединение формулы (I) после введения пролекарства индивидууму. Соединения по настоящему изобретению сами по себе могут быть активными и/или выступать в качестве пролекарств, которые конвертируются *in vivo* в активные соединения. Пригодность и способы, вовлеченные в получение и применение пролекарств, хорошо известны специалистам в данной области. Пролекарства могут быть концептуально подразделены на две неисключающих категории, пролекарства-биопредшественники и пролекарства-переносчики. См. *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Как правило, пролекарства-биопредшественники представляют собой соединения, которые являются неактивными или имеют низкую активность по сравнению с соответствующим активным лекарственным соединением, которые содержат одну или несколько защитных групп и конвертируются в активную форму посредством метаболизма или сольволиза. Как форма активного лекарственного средства, так и любые высвободившиеся метаболические продукты должны иметь приемлемо низкую токсичность. Пролекарства-переносчики представляют собой лекарственные соединения, которые содержат транспортирующую часть, например, которая усиливает захват и/или локализованную доставку в область(и) действия.

Желательно для такого пролекарства-переносчика, связь между частью лекарственного средства и транспортирующей частью представляет собой ковалентную связь, пролекарство является неактивным или менее активным, чем лекарственное соединение, и любая высвободившаяся транспортирующая часть является приемлемо нетоксичной. Для пролекарств, когда транспортирующая часть предназначена для усиления захвата, как правило, высвобождение транспортирующей части должно быть

быстрым. В других случаях желательно использовать часть, которая обеспечивает медленное высвобождение, например, определенные полимеры или другие части, такие как циклодекстрины. Пролекарства-переносчики можно использовать, например, для улучшения одного или нескольких из следующих свойств: повышение липофильности, повышение длительности фармакологических эффектов, повышение специфичности к области, снижение токсичности и неблагоприятных реакций и/или улучшение состава лекарственного средства (например, стабильность, растворимость в воде, подавление нежелательного органолептического или физико-химического свойства). Например, липофильность может быть повышена путем этерификации (а) гидроксильных групп липофильными карбоновыми кислотами (например, карбоновая кислота, имеющая по меньшей мере одну липофильную часть), или (b) групп карбоновых кислот липофильными спиртами (например, спирт, имеющий по меньшей мере одну липофильную часть, например, алифатические спирты).

Иллюстративными пролекарствами являются, например, сложные эфиры свободных карбоновых кислот и S-ацильные производные тиолов и O-ацильные производные спиртов или фенолов, где ацил имеет значение, как определено в настоящем описании. Подходящими пролекарствами часто являются фармацевтически приемлемые сложноэфирные производные, конвертируемые путем сольволиза в физиологических условиях в исходную карбоновую кислоту, например, низшие алкильные сложные эфиры, циклоалкильные сложные эфиры, низшие алкенильные сложные эфиры, бензильные сложные эфиры, моно- или дизамещенные низшие алкильные сложные эфиры, такие как ω -(амино, моно- или ди-низший алкиламино, карбокси, низший алкоксикарбонил)-низшие алкильные сложные эфиры, α -(низший алканоилокси, низший алкоксикарбонил или ди-низший алкиламинокарбонил)-низшие алкильные сложные эфиры, такие как пивалоилоксиметилловый сложный эфир и т.п., обычно используемые в данной области. Кроме того, амины маскируют в качестве арилкарбонилоксиметил-замещенных производных, которые расщепляются эстеразами *in vivo* с высвобождением свободного лекарственного средства и формальдегида (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)). Более того, лекарственные средства, содержащие кислотную NH-группу, такие как имидазол, имид, индол и т.п., маскируют N-ацилоксиметильными группами (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Гидроксигруппы маскируют в качестве сложных эфиров и простых эфиров. В EP 039051 (Sloan and Little) описаны пролекарства гидроксамовой кислоты с основанием Манниха, их получение и применение.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтически активным метаболитам соединения формулы (I), которые также можно использовать в способах по изобретению. "Фармацевтически активный метаболит" означает фармакологически активный продукт метаболизма в организме соединения формулы (I) или его соли. Пролекарства и активные метаболиты соединения могут быть определены с использованием стандартных способов, известных и доступных в данной области. См., например, Bertolini, et al., J Med Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan, et al., J Pharm Sci. 1997,

86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv Drug Res. 1984, 13, 224-331 ; Bundgaard, Design of Prodrug (Elsevier Press, 1985); и Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen, et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Также подразумевается, что любая формула, приведенная в настоящем описании, соответствует немеченым формам, а также изотопно меченым формам соединений. Изотопно меченные соединения имеют структуры, изображенные формулами, приведенными в настоящем описании, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим определенную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода и фтора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , соответственно. Такие изотопно меченные соединения являются пригодными в метаболических исследованиях (предпочтительно с ^{14}C), исследованиях кинетики реакций (например, с ^2H или ^3H), способах детекции или визуализации (таких как позитронная эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT)), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в радиоактивном лечении индивидуумов. Замещение позитронно-активными изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть пригодным в исследованиях PET для изучения занятости рецептора субстратом. В частности, меченное ^{18}F или ^{11}C соединение может быть особенно предпочтительным для исследований PET. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^2H) может обеспечить определенные терапевтические преимущества в результате более высокой метаболической стабильности, например, повышения времени полужизни *in vivo*, или снижения требуемых дозировок. Определенные изотопно меченные соединения формулы (I), например, соединения, включающие радиоактивный изотоп, являются пригодными в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы трития, т.е. ^3H и углерод-14, т.е. ^{14}C , являются особенно пригодными для этой цели с учетом простоты их включения и готовых средств детекции.

Изотопно меченные соединения формулы (I) и их пролекарства, как правило, можно получать путем выполнения методик, описанных на схемах или в примерах и способах получения, описанных ниже, путем замены легко доступным изотопно меченым реагентом не изотопно меченого реагента.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности, дейтерием (т.е. ^2H или D), может обеспечить определенные терапевтические преимущества в результате более высокой метаболической стабильности, например, повышения времени полужизни *in vivo*, или снижения требуемых дозировок или повышения терапевтического индекса. Понятно, что дейтерий в этом контексте считается заместителем соединения формулы (I). Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности, дейтерия, может определяться коэффициентом изотопного обогащения. Термин "коэффициент изотопного обогащения",

как используют в рамках изобретения, означает соотношение между содержанием изотопа и природным содержанием конкретного изотопа. Если заместитель в соединении по настоящему изобретению обозначается как дейтерий, такое соединение имеет коэффициент изотопного обогащения для каждого указанного атома дейтерия по меньшей мере 3500 (включение дейтерия 52,5% для каждого указанного атома дейтерия), по меньшей мере 4000 (включение дейтерия 60%), по меньшей мере 4500 (включение дейтерия 67,5%), по меньшей мере 5000 (включение дейтерия 75%), по меньшей мере 5500 (включение дейтерия 82,5%), по меньшей мере 6000 (включение дейтерия 90%), по меньшей мере 6333,3 (включение дейтерия 95%), по меньшей мере 6466,7 (включение дейтерия 97%), по меньшей мере 6600 (включение дейтерия 99%) или по меньшей мере 6633,3 (включение дейтерия 99,5%).

Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с изобретением включают сольваты, где растворитель кристаллизации может быть изотопно замещенным, например D₂O, d₆-ацетон, d₆-DMSO.

Иллюстративные соединения, пригодные в композиции для местного применения по изобретению, и связанные с ними способы далее описаны с помощью иллюстративных схем синтеза для их общего получения ниже и конкретных примеров, которые следуют далее. Специалистам в данной области будет понятно, что для получения различных соединений, описанных в настоящем описании, исходные материалы могут быть в подходящем случае выбраны так, чтобы желаемые в конечном итоге заместители проходили через схему реакции с защитой или без защиты в зависимости от ситуации для получения требуемого продукта. Альтернативно, может быть необходимым или желательным использование вместо желаемого в конечном итоге заместителя подходящей группы, которая может проходить через схему реакции и заменена соответствующим образом желаемым заместителем. Если нет иных указаний, переменные являются такими, как определено выше для формулы (I). Реакции могут быть проведены между температурой плавления и температурой кипения с обратным холодильником растворителя, и предпочтительно между 0°C и температурой кипения с обратным холодильником растворителя. Реакционные смеси можно нагревать с использованием традиционного нагревания или микроволнового нагревания. Реакции также можно проводить в закрытых емкостях под давлением выше нормальной температуры кипения с обратным холодильником растворителя.

Все производные формулы (I) могут быть получены посредством методик, описанных в общих способах, приведенных ниже, или посредством их стандартных модификаций. Настоящее изобретение также охватывает любой один или несколько из этих способов получения производных формулы (I), в дополнение к любым новым промежуточным соединениям, используемым в них.

На схемах ниже, включая схемы, упоминаемые в примерах и способах получения, иллюстрируются способы синтеза соединения формулы (I). Специалисту в данной области будет понятно, что соединение по изобретению и его промежуточные соединения

могут быть получены способами, отличными от способов, конкретно описанных в настоящем описании, например, посредством адаптации способов, описанных в настоящем описании, например, посредством способов, известных в данной области. Подходящими руководствами по синтезу, взаимопревращениям функциональных групп, применению защитных групп, и т.д., являются, например: "Comprehensive Organic Transformations", RC Larock, VCH Publishers Inc. (1989); "Advanced Organic Chemistry", J. March, Wiley Interscience (1985); "Designing Organic Synthesis", S Warren, Wiley Interscience (1978); "Organic Synthesis - The Disconnection Approach", S Warren, Wiley Interscience (1982); "Guidebook to Organic Synthesis", RK Mackie and DM Smith, Longman (1982); "Protective Groups in Organic Synthesis", TW Greene and PGM Wuts, Fifth Ed, John Wiley and Sons, Inc. (2014); и "Protective groups", PJ, Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994); и любые переизданные версии этих стандартных работ.

Кроме того, специалисту в данной области будет понятно, что может быть необходимым или желательным на любой стадии синтеза соединений по изобретению защитить одну или несколько чувствительных групп, так чтобы предотвратить нежелательные побочные реакции. В частности, может быть необходимым или желательным защитить фенольные группы или группы карбоновых кислот. Защитные группы, используемые для получения соединений по изобретению, можно использовать общепринятым образом. См., например, защитные группы, описанные в "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W Greene and Peter G M Wuts, пятое издание, (John Wiley and Sons, 2014), в частности, в главе 3 ("Protection for Phenols"), главе 5 ("Protection for the Carboxy Group"), и главе 7 ("Protection for the Amino Group"), включенной в настоящее описание в качестве ссылки, где также описаны способы удаления таких групп.

В общих способах синтеза ниже, если нет иных указаний, заместители являются такими, как определено выше в отношении соединений формулы (I), выше.

Когда приведены соотношения растворителей, соотношения представляют собой соотношения по объему.

Специалисту в данной области будет понятно, что экспериментальные условия, указанные на схемах, которые приведены ниже, иллюстрируют подходящие условия для осуществления представленных преобразований, и что может быть необходимым или желательным варьирование конкретных условий, используемых для получения соединения (I). Кроме того, будет понятно, что может быть необходимым или желательным проведение преобразований в порядке, отличном от порядка, который описан на схемах, или модификация одного или нескольких из преобразований, для получения желаемого соединения по изобретению.

Соединения, полученные в соответствии со схемами, описанными выше, могут быть получены в качестве единичных энантиомеров, диастереомеров или региоизомеров, посредством энантио-, диастеро- или региоспецифического синтеза, или посредством разделения. Альтернативно, соединения, полученные согласно схемам выше, могут быть

получены в качестве рацемических (1:1) или нерацемических (не 1:1) смесей или в качестве смесей диастереомеров или региоизомеров. Когда получают рацемические и нерацемические смеси энантиомеров, единичные энантиомеры могут быть выделены с использованием общепринятых способов разделения, известных специалисту в данной области, таких как хиральная хроматография, перекристаллизация, образование диастереомерной соли, дериватизация в диастереомерные аддукты, биотрансформация или ферментативная трансформация. Когда получают региоизомерные или диастереомерные смеси, единичные изомеры можно разделять с использованием общепринятых способов, таких как хроматография или кристаллизация.

Соединения формулы (I) могут быть получены любым способом, известным в данной области, для получения соединений аналогичной структуры. В частности, соединение по изобретению можно получать посредством методик, описанных с помощью схем, которые следуют далее, или посредством конкретных способов, описанных в примерах, или посредством сходных процессов с любым из них.

Специалисту в данной области будет понятно, что условия эксперимента, указанные на схемах, которые следуют далее, иллюстрируют подходящие условия осуществления представленных преобразований, и что может быть необходимым или желательным варьирование точных условий, используемых для получения соединения формулы (I). Будет понятно, что может быть необходимым или желательным проведение преобразований в порядке, отличном от порядка, описанного на схемах, или модификация одного или нескольких преобразований, для получения желаемого соединения формулы (I).

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

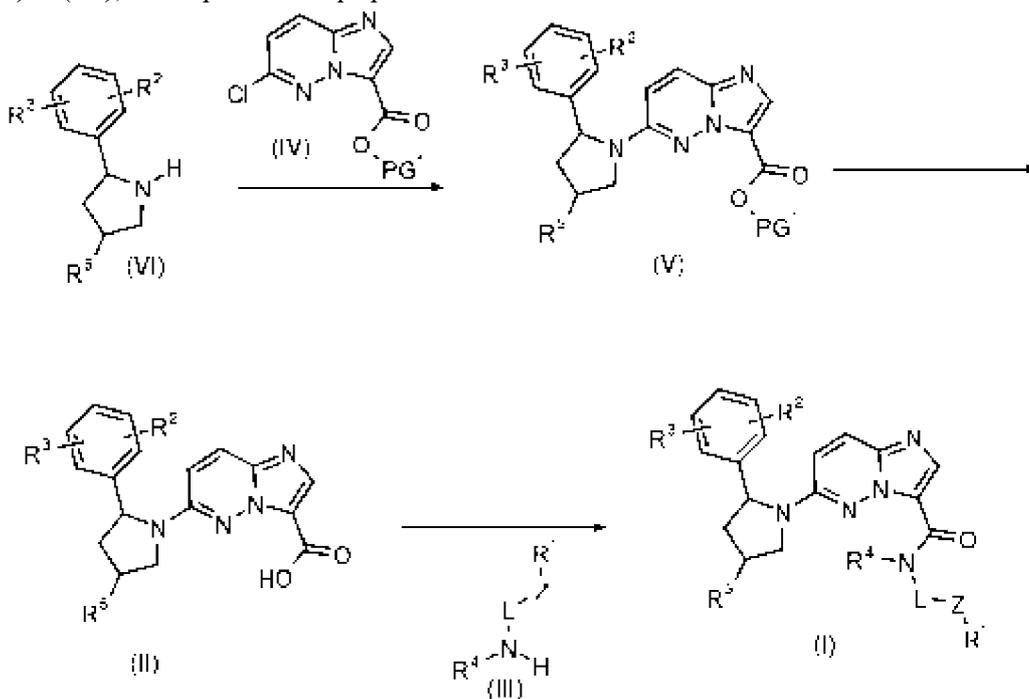


Схема 1

PG¹ представляет собой C1-C4 алкил, предпочтительно Me или Et. Амин формулы (III) является коммерчески доступным или может быть получен аналогично способам, известным в литературе, или как проиллюстрировано на **схеме 6**. Хлорид формулы (IV) является коммерчески доступным или может быть получен по аналогии со способами, известными в литературе. Соединения формулы (VI) являются коммерчески доступными или могут быть получены в хиральной форме по аналогии со способами, описанными Brinner et. al. (Org. Biomol. Chem., 2005,3, 2109-2113) или Fan et.al. (WO2012 034091). Альтернативно соединения формулы (VI) могут быть получены по аналогии со способами, описанными Huihui et. al. (J.A.C.S., 2016, 138, 5016-5019). Соединение формулы (V) может быть получено посредством обработки амина формулы (VI) хлоридом формулы (IV) в присутствии неорганического основания в полярном апротонном растворителе при повышенной температуре. Предпочтительные условия включают обработку соединения формулы (IV) амином формулы (VI) в присутствии KF в растворителе, таком как DMSO, при повышенной температуре, как правило, 130°C. Соединение формулы (II) может быть получено путем гидролиза соединения формулы (V) в подходящих кислых или основных условиях в подходящем водном растворителе. Предпочтительные условия включают обработку сложного эфира формулы (V) посредством КОН в водном EtOH при комнатной температуре. Соединение формулы (I) можно получать путем образования амидной связи между кислотной формулы (II) и амином формулы (III) в присутствии подходящего агента реакции сочетания и органического основания в подходящем полярном апротонном растворителе. Предпочтительные условия включают реакцию кислоты формулы (II) с амином формулы (III) в присутствии NATU или TPTU, в присутствии подходящего органического основания, как правило, DIPEA, в подходящем растворителе, таком как DMF, при комнатной температуре. Когда R⁹ представляет собой гидроксил-замещенную фенильную группу, можно использовать подходящую стратегию защитных групп фенола, которую выберет специалист в данной области, например, такую как силильная защитная группа.

Альтернативно соединение формулы (I) можно получать из соединений формул (II), (III) и (VII), как проиллюстрировано на **схеме 2**.

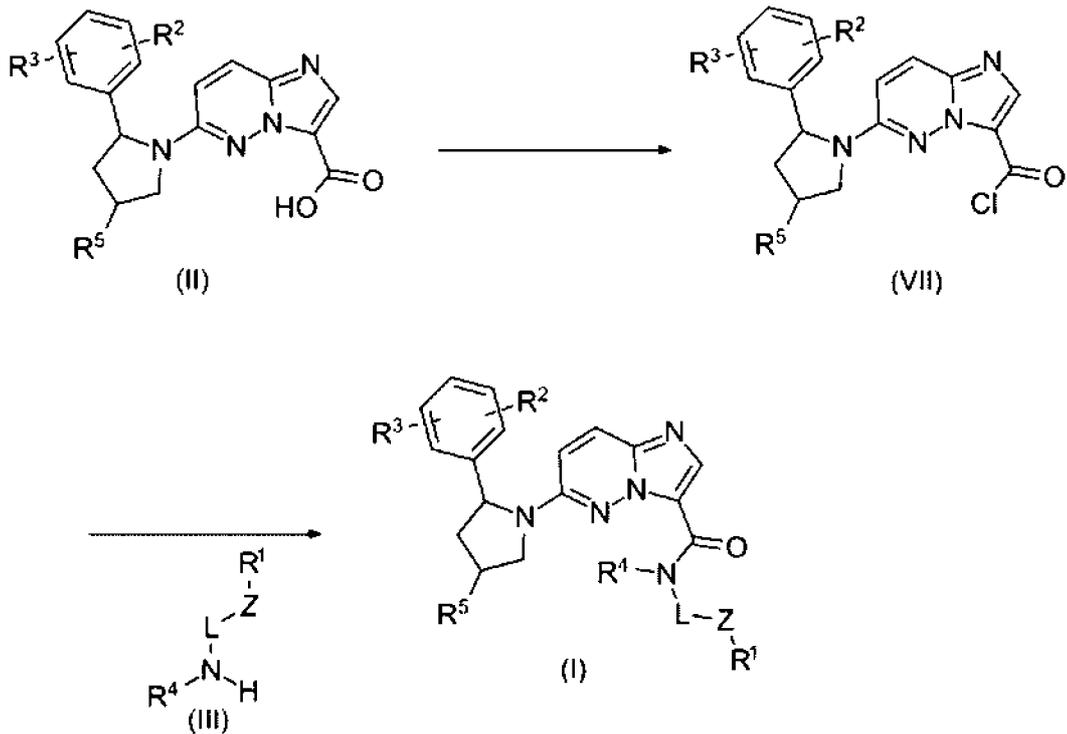


Схема 2

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

Альтернативно соединения формулы (I), где Z присутствует, могут быть получены из соединений формул (VIII), (IX), (X) и (XI) с использованием реакции либо восстановительного аминирования (а), либо амидирования (b), либо образования сульфонамида, как проиллюстрировано на **схеме 3**.

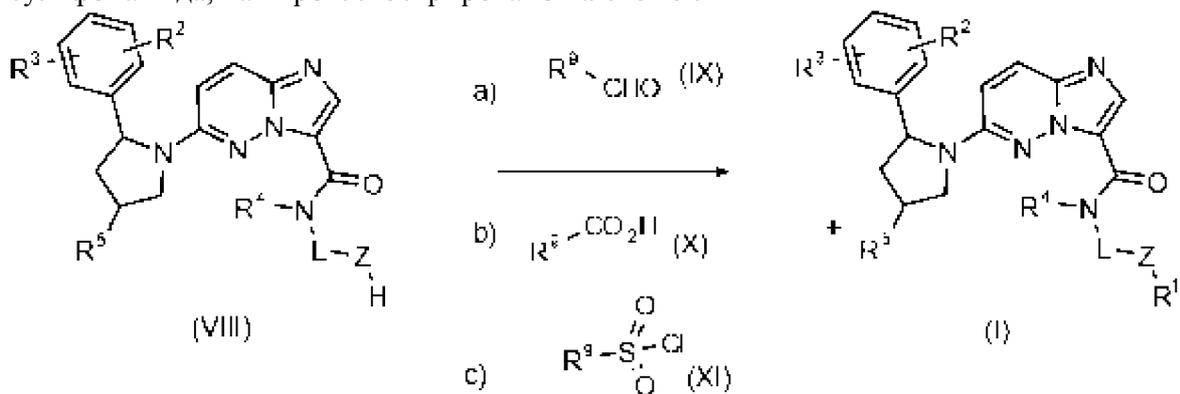


Схема 3

Когда Z присутствует и X представляет собой -CH₂-, соединение формулы (I) может быть получено посредством восстановительного аминирования (альтернативно известного как восстановительное алкилирование) амина формулы (VIII) альдегидом формулы (IX) с использованием подходящего восстановителя, такого как

триацетоксиборгидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как DCM, при подходящей температуре, такой как комнатная температура. Когда Z присутствует и X представляет собой $-C(O)-$, амид формулы (I) может быть получен посредством образования амидной связи между кислотой формулы (X) и амином формулы (VIII) в присутствии подходящего агента реакции сочетания и органического основания, как описано выше на **схеме 1**. Предпочтительные условия включают реакцию кислоты формулы (X) с амином формулы (X) в присутствии NaH , в присутствии подходящего органического основания, как правило, DIPEA в DMF, при комнатной температуре. Когда Z присутствует и X представляет собой $-S(O)_2-$, сульфонамид формулы (I) может быть получен посредством реакции амина формулы (VIII) с сульфонилхлоридом формулы (XI) в присутствии органического основания, такого как Et_3N или DIPEA, в подходящем растворителе, таком как DCM, при комнатной температуре. Когда R^9 представляет собой гидрокси-замещенную фенильную группу, можно использовать соответствующую стратегию защитных групп фенола, как выберет специалист в данной области. Когда R^9 представляет собой карбоксил-замещенную фенильную группу, можно использовать соответствующую стратегию защитных групп для кислот, как выберет специалист в данной области. Предпочтительно, защитная группа представляет собой алкиловый сложный эфир, такой как метил.

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

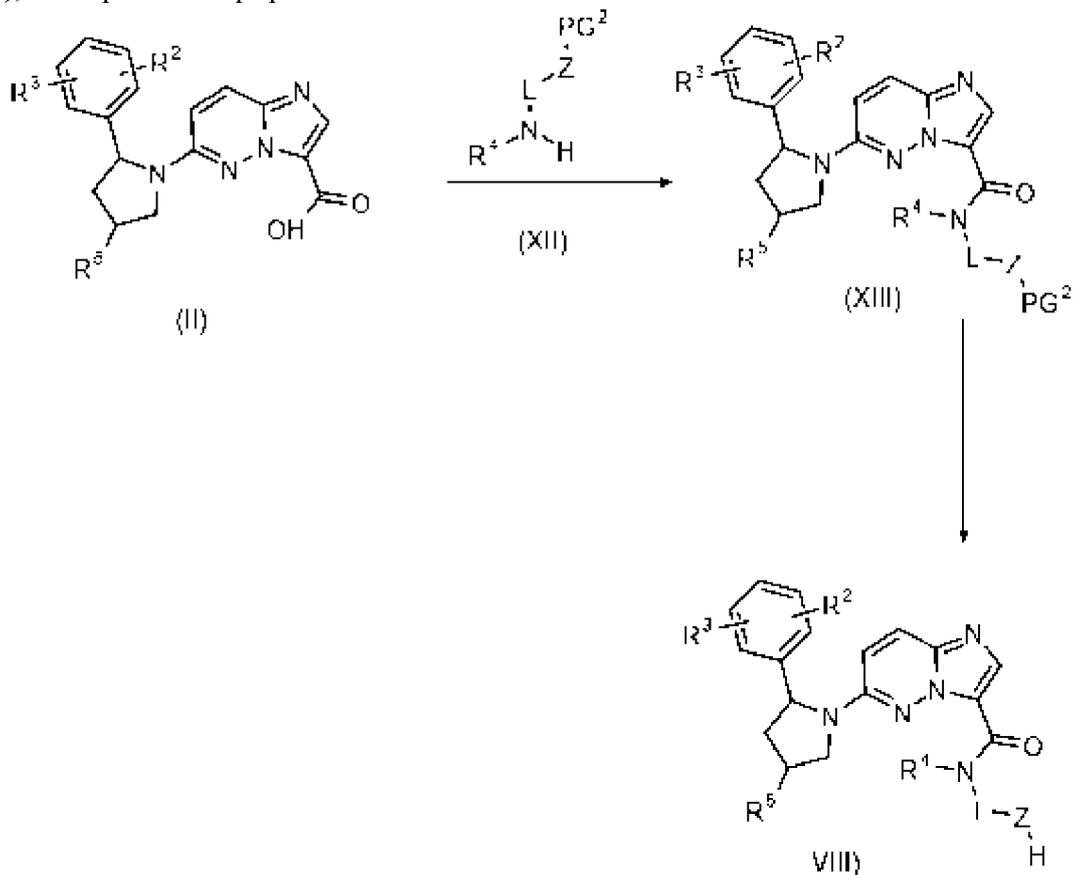


Схема 4

PG² представляет собой защитную группу N, как правило, карбамат и предпочтительно Boc. Амин формулы (XII) является коммерчески доступным или может быть получен по аналогии со способами, известными в литературе, или как проиллюстрировано на схеме 6. Амид формулы (XIII) может быть получен путем образования амидной связи между кислотой формулы (II) и амином формулы (XII) в присутствии подходящего агента реакции сочетания и органического оснований, как описано выше на **схеме 1**. Предпочтительные условия включают реакцию кислоты формулы (II) с амином формулы (XII) в присутствии NATU, в присутствии подходящего органического основания, как правило, DIPEA в DMF, при комнатной температуре. Амин формулы (VIII) может быть получен путем подходящей реакции удаления защитной группы, как правило, вовлекающей обработку соединения формулы (XIII) кислотой, такой как HCl или TFA, в подходящем апротонном растворителе, таком как DCM или диоксан, при подходящей температуре, такой как от 0°C до температуры кипения с обратным холодильником, предпочтительно при комнатной температуре.

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

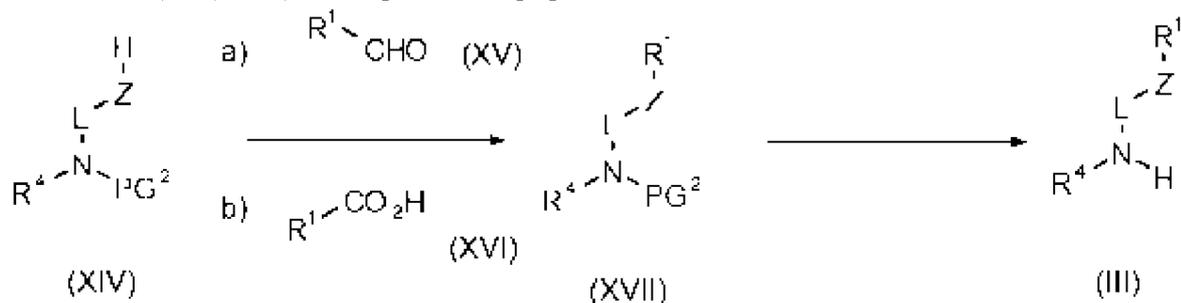


Схема 5

PG² представляет собой подходящую защитную группу амина, как правило, карбамат и предпочтительно Boc. Соединения формул (XIV), (XV) и (XVI) являются коммерчески доступными и могут быть получены по аналогии со способами, известными из литературы. Амин формулы (XVII) может быть получен с использованием методики либо восстановительного аминирования (a), либо амидирования (b) соединений формулы (XV) и (XVI), как описано выше на **схеме 3**. Амин формулы (III) может быть получен путем подходящей реакции удаления защитной группы амина, как описано выше на **схеме 4**.

В следующем варианте осуществления соединения формулы (I) можно конвертировать в альтернативные соединения формулы (I) с использованием стандартных химических преобразований, как проиллюстрировано на **схеме 6** и **схеме 7**. Соединения формулы (IB), где R⁹ представляет собой фенил, замещенный -OC-(O)(C₁-C₆)алкилом, могут быть получены из соединений формулы (IA), где R⁹ представляет собой фенил, замещенный OH, посредством обработки подходящим (C₁-C₆)COCl или ангидридом в присутствии органического основания, такого как пиридин, при комнатной температуре.

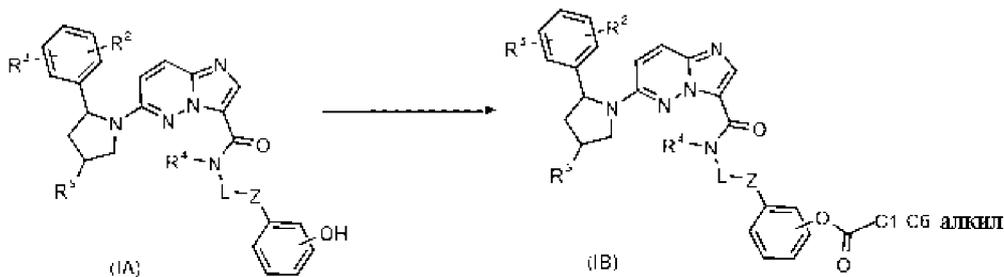


Схема 6

Соединения формулы (ID), где R^9 представляет собой фенил, замещенный $-(O)O(C_1-C_6)$ алкилом, могут быть получены из соединений формулы (IC), где R^9 представляет собой фенил, замещенный $-C(O)_2H$, посредством обработки подходящим $(C_1-C_6)OH$ в присутствии подходящего агента реакции сочетания, такого как DMAP и EDC.HCl, при комнатной температуре, как проиллюстрировано на **схеме 7**.

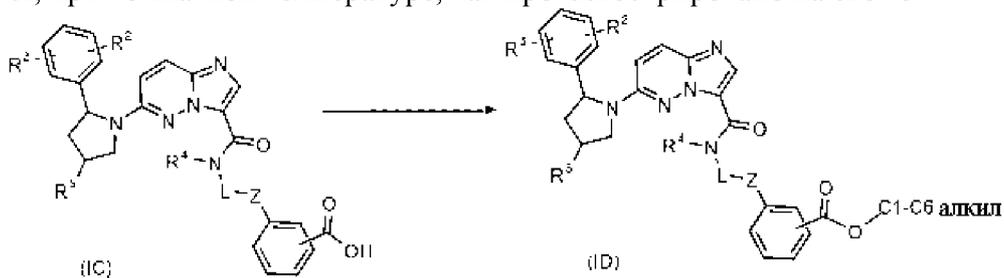


Схема 7

Приведенные выше общие схемы можно использовать для получения соединений формулы (I). Желаемые конкретные соединения могут быть получены путем выбора соответствующих исходных материалов, реагентов и условий реакции.

Все из исходных материалов и реагентов на приведенной выше схеме либо являются коммерчески доступными, либо могут быть получены в соответствии с литературными данными.

В пределах объема этого текста, только без труда удаляемая группа, которая не является компонентом конкретного желаемого конечного продукта соединений по настоящему изобретению, обозначается как "защитная группа", если контекст не указывает на иное. Защита функциональных групп посредством таких защитных групп, сами защитные группы и реакции их отщепления описаны, например, в стандартных справочниках, таких как "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W Greene and Peter G M Wuts, пятое издание, (John Wiley and Sons, 2014), в частности, глава 3 ("Protection for Phenols") и глава 5 ("Protection for the Protection for the Carboxy Group"), включенная в настоящее описание в качестве ссылки, где также описаны способы удаления таких групп, J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London и New York 1973, "The Peptides"; Volume 3 (редакторы: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and

Basel 1982, и Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Отличительной чертой защитных групп является то, что они могут быть без труда удалены (т.е. без возникновения нежелательных вторичных реакций), например, посредством сольволиза, восстановления, фотолиза, или альтернативно в физиологических условиях (например, посредством ферментативного расщепления).

Соли соединений по настоящему изобретению, имеющих по меньшей мере одну солеобразующую группу, могут быть получены способом, известным специалистам в данной области. Например, соли соединений по настоящему изобретению, имеющие кислотные группы, могут быть образованы, например, посредством обработки соединений соединениями металлов, такими как соли щелочных металлов и подходящих органических карбоновых кислот, например, соль натрия и 2-этилгексановой кислоты, с органическими соединениями щелочных металлов или щелочноземельных металлов, такими как соответствующие гидроксиды, карбонаты или гидрокарбонаты, такие как гидроксид, карбонат или гидрокарбонат натрия или калия, с соответствующими соединениями кальция или с аммиаком, или с подходящим органическим амином, причем предпочтительно используются стехиометрические количества или только небольшой избыток солеобразующего агента. Кислотно-аддитивные соли соединений по настоящему изобретению получают традиционными способами, например, посредством обработки соединений кислотой или подходящим анионообменным реагентом. Внутренние соли соединений по настоящему изобретению, содержащие кислотные или основные солеобразующие группы, например, свободную карбоксигруппу и свободную аминогруппу, могут быть получены, например, посредством нейтрализации солей, таких как кислотно-аддитивные соли, до изоэлектрической точки, например, посредством слабых оснований или посредством обработки ионообменными веществами. Соли могут быть конвертированы в свободные соединения в соответствии со способами, известными специалистам в данной области. Соли металлов и соли аммония можно конвертировать, например, посредством обработки подходящими кислотами и кислотно-аддитивными солями, например, посредством обработки подходящим основным средством.

Смеси изомеров, которые могут быть получены в соответствии с изобретением, могут быть разделены способом, известным специалистам в данной области, на индивидуальные изомеры; диастереомеры могут быть разделены, например, посредством распределения между полифазными смесями растворителей, перекристаллизации и/или хроматографического разделения, например, через силикагель, или посредством, например, жидкостной хроматографии среднего давления через обращенно-фазовую колонку, и рацематы могут быть разделены, например, путем образования солей с оптически чистыми солеобразующими реагентами и разделения смесей диастереомеров, которые могут быть получены таким образом, например, посредством фракционной кристаллизации или посредством хроматографии через оптически активные материалы колонки.

Промежуточные соединения и конечные продукты могут быть использованы и/или очищены с помощью стандартных способов, например, с использованием хроматографических способов, способов распределения, (пере-)кристаллизации и т.п.

Нижеуказанное применимо, в целом, ко всем процессам, упомянутым в настоящем описании выше и далее.

Все из вышеупомянутых стадий способов могут быть проведены в условиях реакции, которые известны специалистам в данной области, включая способы, упоминаемые прямо, в отсутствии или, обычно, в присутствии растворителей или разбавителей, включая, например, растворители или разбавители, которые являются инертными в отношении используемых реагентов и растворяют их, в отсутствии или в присутствии катализаторов, конденсирующих или нейтрализующих агентов, например, ионообменных агентов, таких как катионообменные агенты, например, в H^+ форме, в зависимости от природы реакции и/или реагентов при пониженной, нормальной или повышенной температуре, например, в диапазоне температур от приблизительно $-100^{\circ}C$ до приблизительно $190^{\circ}C$, в том числе, например, от приблизительно $-80^{\circ}C$ до приблизительно $150^{\circ}C$, например, при от -80 до $-60^{\circ}C$, при комнатной температуре, при от -20 до $40^{\circ}C$ или при температуре кипения с обратным холодильником, в атмосферном давлении или в закрытой емкости, когда это целесообразно, под давлением и/или в инертной атмосфере, например, в атмосфере аргона или азота.

На всех стадиях реакций смеси изомеров, которые образуются, могут быть разделены на индивидуальные изомеры, например, диастереоизомеры или энантиомеры, или на любые желаемые смеси изомеров, например, рацематы, или смеси диастереоизомеров, например, аналогично способам, описанным в "Дополнительные стадии способа".

Растворители, из которых могут быть выбраны растворители, которые являются пригодными для какой-либо конкретной реакции, включают растворители, упоминаемые прямо или, например, воду, сложные эфиры, такие как низший алкил-низшие алканоаты, например этилацетат, простые эфиры, такие как алифатические простые эфиры, например диэтиловый эфир, или циклические простые эфиры, например тетрагидрофуран или диоксан, жидкие ароматические углеводороды, такие как бензол или толуол, спирты, такие как метанол, этанол или 1- или 2-пропанол, нитрилы, такие как ацетонитрил, галогенированные углеводороды, такие как метиленхлорид или хлороформ, амиды кислот, такие как диметилформаид или диметилацетаид, основания, такие как гетероциклические азотные основания, например, пиридин или N-метилпирролидин-2-он, ангидриды карбоновых кислот, такие как ангидриды низшей алкановой кислоты, например уксусный ангидрид, циклические, линейные или разветвленные углеводороды, такие как циклогексан, гексан или изопентан, метилциклогексан или смеси этих растворителей, например, водные растворы, если нет иных указаний в описании способов. Такие смеси растворителей также могут использоваться в обработке, например, посредством хроматографии или разделения.

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

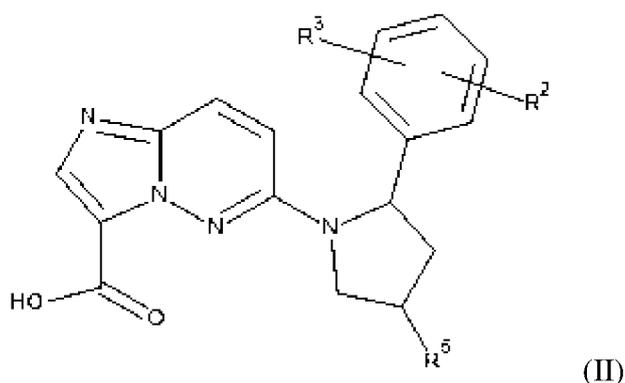
Изобретение также относится к тем формам способа, в которых соединение, получаемое в качестве промежуточного соединения на какой-либо стадии способа используют в качестве исходного материала, и проводят остальные стадии способа, или в которых исходный материал образуется в условиях реакции или используется в форме производного, например, в защищенной форме или в форме соли, или соединение, получаемое посредством способа согласно изобретению, получают в условиях способа и далее обрабатывают в реакционной смеси.

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

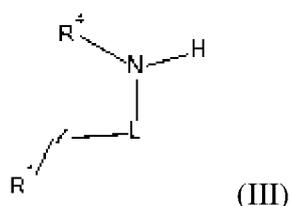
В качестве следующего аспекта настоящего изобретения также предусматривается способ получения соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

В соответствии со следующим аспектом изобретения предусматривается способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, которые предназначены для включения в заявленную в формуле изобретения композицию для местного применения, включающий стадию:

образования амидной связи посредством реакции сочетания кислота-амин между кислотой формулы (II)



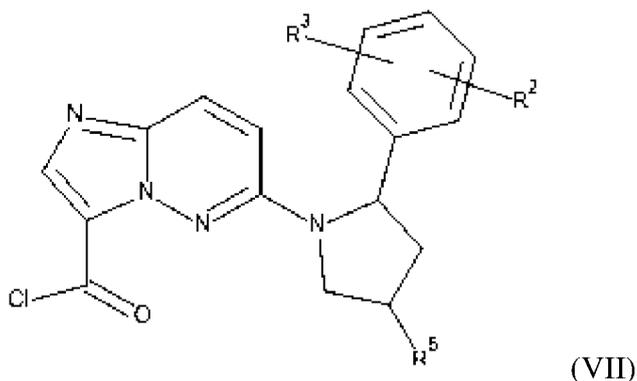
и амином формулы (III)



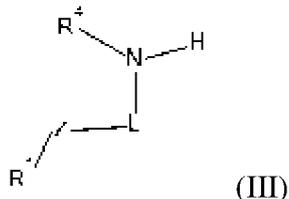
в присутствии подходящего агента реакции сочетания и органического основания в подходящем полярном апротонном растворителе, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 , L и Z являются такими, как определено в настоящем описании где-либо выше в отношении соединения формулы (I).

В соответствии со следующим аспектом изобретения предусматривается способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, которые предназначены для включения в заявленную композицию для местного применения, включающий стадию:

образование амидной связи между хлорангидридом формулы (VII)



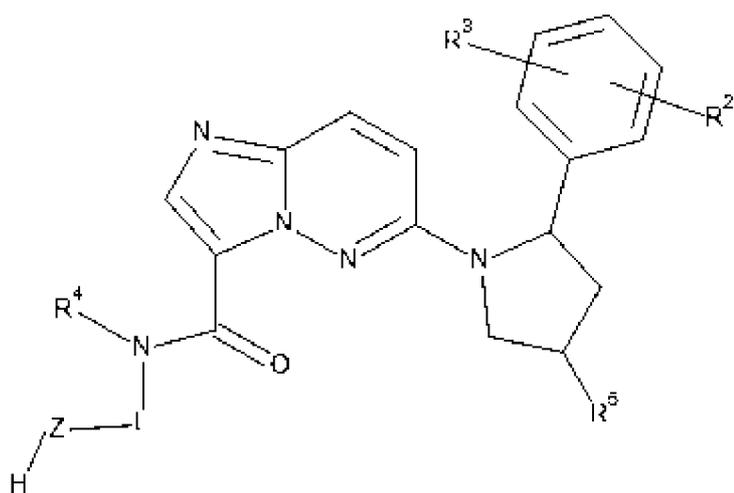
и амином формулы (III)



в присутствии подходящего агента реакции сочетания и органического основания в подходящем полярном апротонном растворителе, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 , L и Z являются такими, как определено в настоящем описании где-либо выше в отношении соединения формулы (I).

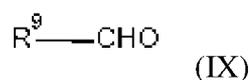
В соответствии со следующим аспектом изобретения предусматривается способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, предназначенных для включения в заявленную композицию для местного применения, где Z присутствует и X представляет собой $-CH_2-$, включающий стадию:

восстановительного аминирования амина формулы (VIII)



(VIII)

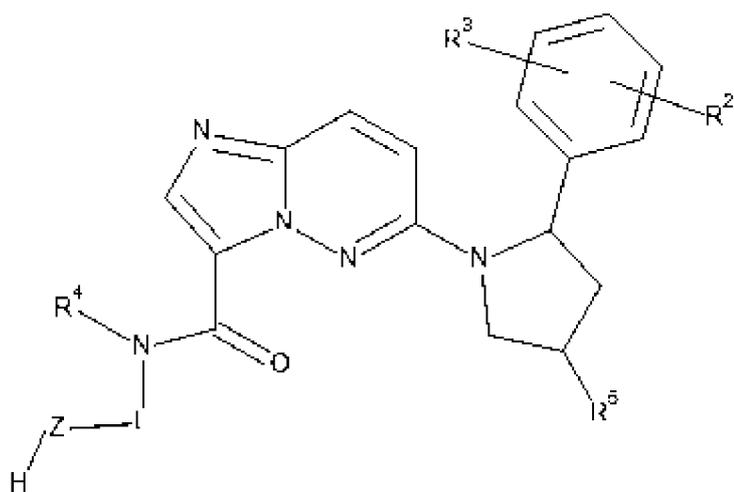
с альдегидом формулы (IX)



в присутствии подходящего восстановителя в подходящем растворителе, таком как DCM, при подходящей температуре, такой как комнатная температура, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^9 , L и Z являются такими, как определено в настоящем описании где-либо выше в отношении соединения формулы (I).

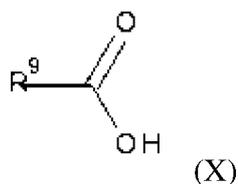
В соответствии с следующим аспектом изобретения предусматривается способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, которые предназначены для включения в заявленную композицию для местного применения, где Z присутствует и X представляет собой -C(O)- , включающий стадию:

образования амидной связи посредством реакции сочетания кислота-амин между амином формулы (VIII)



(VIII)

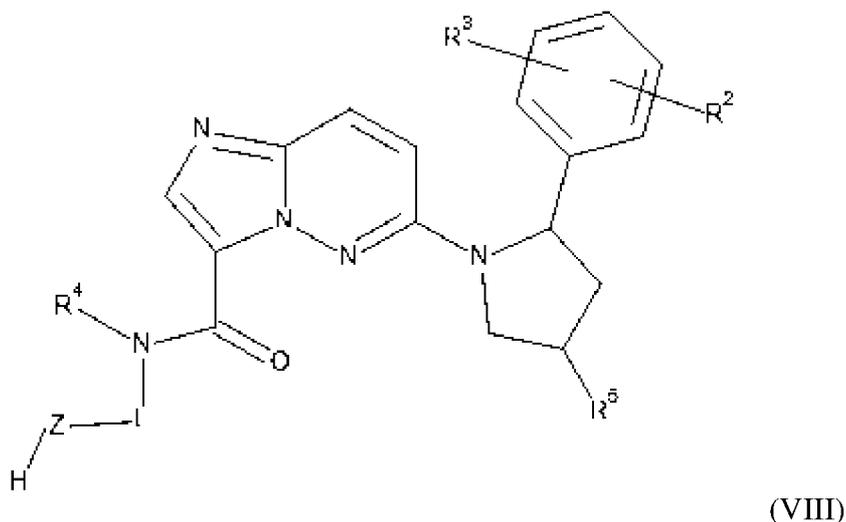
и кислотой формулы (X)



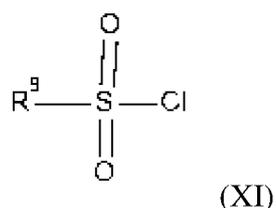
в присутствии подходящего агента реакции сочетания и органического основания в подходящем полярном апротонном растворителе, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^9 , L и Z являются такими, как определено в настоящем описании где-либо выше в отношении соединения формулы (I).

В соответствии со следующим аспектом изобретения предусматривается способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, которые предназначены для включения в заявленную в формуле изобретения композицию для местного применения, где Z присутствует и X представляет собой $-S(O)_2-$, включающий стадию:

образование сульфонамидной связи между амином формулы (VIII)



и сульфонилхлоридом формулы (XI)



в присутствии подходящего агента реакции сочетания и органического основания в подходящем полярном апротонном растворителе, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^9 , L и Z являются такими, как определено в настоящем описании где-либо выше в отношении соединения формулы (I).

Наиболее предпочтительное соединение формулы (I) представляет собой соединение примера 7.

Кроме того, изобретение относится к любому варианту настоящих способов, в котором промежуточный продукт, получаемый на любой его стадии, используют в

качестве исходного материала, и проводят остальные стадии, или в котором исходные материалы получают в реакционной смеси в условиях реакции, или в котором компоненты реакции используют в форме их солей или оптических чистых антиподов.

Соединения формулы (I) и промежуточные соединения также можно конвертировать друг в друга в соответствии со способами, общеизвестными специалистам в данной области.

В соответствии со следующим аспектом, настоящее изобретение относится к новым промежуточным соединениям, описанным в настоящем описании, которые могут быть пригодными в заявленных композициях для местного применения.

Соединения формулы (I) демонстрируют благоприятные фармакологические свойства, например, свойства модулирования Trk, например, как показано в тестах *in vitro* и *in vivo*, приведенных в следующих разделах и, таким образом, показаны для терапии.

Что касается способности ингибировать активность Trk, соединения формулы (I), далее альтернативно называемые "средствами", являются пригодными для лечения или предупреждения состояния или нарушения, которое опосредуется Trk.

В частности, соединения формулы (I), и, таким образом, заявленные в формуле изобретения композиции для местного применения, являются пригодными для лечения нарушения или состояний, опосредуемых высокоаффинными рецепторами нейротрофинов TrkA, TrkB и TrkC, и действием их когнатных лигандов-нейротрофинов - NGF, BDNF/NT-4/5, NT-3 - на эти рецепторные тирозинкиназы. В частности, соединения формулы (I) являются пригодными для лечения или предупреждения состояний воспаления кожи (дермальное) и зуда (прурит), которые опосредуются высокоаффинными рецепторами нейротрофинов TrkA, TrkB и TrkC, и ассоциированы с воспалением и гиперчувствительностью нервов, в частности, атопического дерматита.

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

Уровни NGF, BDNF, NT-3 и NT-4/5 являются более высокими в клетках пораженных областей кожи и плазме пациентов с атопическим дерматитом по сравнению с

нормальными индивидуумами, и их уровни коррелируют с тяжестью заболевания (Yamaguchi et al, *J Dermatol Sci.* 2009, 53(1):48-54; Toyoda et al, *Br J Dermatol* 2002, 147:71-79; Raap et al, *J Allergy Clin Immunol.* 2005, 115:1268-75; Raap et al, *Allergy.* 2006, 61(12):1416-8). Уровни Trk также повышаются в клетках пораженных областей кожи при atopическом дерматите (Dou et al, *Arch Dermatol Res.* 2006, (1):31-7; Raap et al, *Clin Exp Allergy.* 2008, 38(9):1493-8). Кроме того, было показано, что высокоаффинные рецепторы нейротрофинов и их эндогенные лиганды, в частности, Trk A/NGF сенсibiliзируют первичные афферентные нервы и опосредуют гипериннервацию кожи, тем самым внося вклад в ощущение периферического зуда и прурит, в частности, при atopическом дерматите (Tominaga et al, *J Dermatol.* 2014, 41(3):205-12; Roggenkamp D et al, *J Invest Dermatol* 2012, 132: 1892-1900; Grewe et al, *J Invest Dermatol* 2000, 114:1108-1112). В доклинических моделях atopического дерматита на мышах ингибирование передачи сигнала Trk низкомолекулярными соединениями, которые обладают активностью ингибирования Trk, снижало дерматит и расчесывание с сопутствующим снижением уровня нервных волокон в эпидермисе (Takano et al, *Br J Dermatol.* 2007, 156(2):241-6; Narayanan et al, *PLoS One.* 2013, 26;8(12)).

Соединения формулы (I), и, таким образом, заявленные в формуле изобретения композиции для местного применения, могут использоваться для лечения или предупреждения патологий или состояний кожи, включающих заболевание дерматит, такой как atopический дерматит (экзема), контактный дерматит, аллергический дерматит; заболевание прурит, такой как крапивница (Rössing et al, *Clin Exp Allergy.* 2011, 41(10):1392-9), ассоциированный с Т-клеточной лимфомой кожи (CTCL) прурит, включая синдром Сезари (Suga et al, *Acta Derm Venereol.* 2013, 93(2):144-9; Saulite et al, *Biomed Res Int.* 2016 doi: 10,1155/2016/9717530); псориаз (Raychaudhuri et al, *Prog Brain Res.* 2004, 146:433-7); заболевания кожную боль и невропатию (Hirose et al, *Pain Pract.* 2016, 16(2):175-82; Wang et al, *J Neurosci.* 2009, 29(17):5508-15).

В частности, состояния или нарушения, которые опосредуются Trk, в частности, Trk A, B, и C, включают, но не ограничиваются ими: заболевания прурит и зуд; аутоиммунные заболевания кожи; заболевания кожную боль и невропатию; и заболевание дерматит.

Заболевания прурит и зуд включают, но не ограничиваются ими: кожные заболевания, экзематозные; дерматит, atopический; экзему; дерматит, контактный; дерматит, аллергический контактный; дерматит, раздражающий; дерматит, фотоаллергический; дерматит, фототоксический; псориаз; прурит; прурит анального прохода; прурит, наследственный локализованный; ассоциированный с синдромом Шегрена прурит; идиопатический прурит; прурит при рассеянном склерозе; узловатую почесуху; плечелучевой прурит; острый зуд; хронический зуд; диабетический прурит; прурит на фоне железодефицитной анемии; прурит на фоне истинной полицитемии; реакцию "трансплантат против хозяина"; уремический прурит; холестатический прурит; зудящие уртикарные папулы и бляшки беременных; пемфигоид гестационный; старческий

прурит; ВИЧ-ассоциированный прурит; опоясывающий лишай; синдром коленчатого узла; ларвальные гельминтозы; трихофитию гладкой кожи; тунгиоз; экзантему; болезнь Фокса-Фордайса; кожные заболевания, паразитарные; кожные заболевания, бактериальные; кожный ассоциированный с Т-клеточной лимфомой зуд; синдром Сезари; фунгоидный микоз; рак ободочной и прямой кишки; меланому; рак головы и шеи; обусловленный лекарственной сыпью прурит (ятрогенный); реакции на лекарственные средства; крапивницу; вибрационную крапивницу; физическую крапивницу; семейную холодовую крапивницу; аллергическую крапивницу; дерматографию; герпетиформный дерматит; болезнь Гровера.

Аутоиммунные заболевания кожи включают, но не ограничиваются ими: аутоиммунное заболевание кожи и соединительной ткани; аутоиммунное заболевание с вовлечением кожи; аутоиммунное буллезное кожное заболевание; пемфигоид, буллезный.

Заболевания кожная боль и невралгия включают, но не ограничиваются ими: диабетические нейропатии; невралгию; болезненную невралгию; компрессионную невралгию; неврит; сенсорную периферическую невралгию; алкогольную невралгию; радикулопатию; комплексные регионарные болевые синдромы; полиневралгию вследствие лекарственных средств; повреждение подошвенных нервов; полирадикулопатию; невралгию седалищного нерва; невралгию тройничного нерва.

Заболевания дерматиты включают, но не ограничиваются ими: кожные заболевания, экзематозные; дерматит, атопический; экзему; дерматит, контактный; дерматит, аллергический контактный; дерматит, раздражающий; дерматит, фотоаллергический; дерматит, фототоксический; хронический раздражающий дерматит рук; дерматит, профессиональный; дерматит из-за стекловолокна; дерматит из-за токсикодендрона; экзему, дизгидрозную; экзематозный дерматит века; аллергический контактный дерматит века; дерматит рук и ступней; пальцевый дерматит; дерматит, эксфолиативный; радиодерматит; герпетиформный дерматит; ювенильный герпетиформный дерматит; аутоиммунный прогестероновый дерматит; дерматит, себоррейный; лихеноидный педириаз; блефарит; монетовидный дерматит; себоррея-подобный дерматит с псориазоподобными элементами; неэффективный дерматит, ассоциированный с HTLV-1; псориаз; генерализованный пустуллезный псориаз; кожные заболевания, папулосквамозные; парапсориаз; кератоз; гиперкератоз, эпидермолитический; кожный саркоидоз; кожную атрофию; эритемо-сквамозный дерматоз; пойкилодерму с нейтропенией; полиформную эритему; ангиолимфоидную гиперплазию с эозинофилиями; кератоз ладонно-подошвенный полосатый 3; обыкновенные угри; ламеллярный ихтиоз; лишай; красный плоский лишай; актинический плоский лишай; плоский лишай, оральный; плоский лишай фолликулярный; склероатрофический лишай; лишай блестящий; склерозирующий лишай; простой хронический лишай; склеродермию, ограниченную; кератоз лентовидный с десквамативной эритродермой новорожденных и склерозирующей кератодермой; эритрокератодерму, ретикулярную; кератоз ладонно-подошвенный папулезный; кожные заболевания, генетические;

аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз; аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз 1; аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз 2; аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз 3; аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз 4А; аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз 5; аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз 6; аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз 7; аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз 8; аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз 9; аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз 10; аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз 11.

Более конкретно, состояние или нарушение, которое опосредуется Trk, в частности, Trk А, В и С, может представлять собой атопический дерматит.

Лечение в соответствии с изобретением может быть симптоматическим или профилактическим.

Таким образом, в соответствии со следующим аспектом, изобретение относится к фармацевтической композиции для местного применения для лечения или предупреждения состояния или нарушения, которое опосредуется Trk, в частности, Trk А, В и С. Предпочтительно, чтобы состояние или нарушение представляло собой дерматит, предпочтительно атопический дерматит.

В соответствии со следующим аспектом, изобретение относится к применению соединения формулы (I) для производства лекарственного средства для предупреждения или лечения состояния или нарушения, которое опосредуется Trk, в частности, Trk А, В и С, где лекарственное средство содержит фармацевтическую композицию для местного применения по изобретению. Предпочтительно, чтобы состояние или нарушение представляло собой дерматит, предпочтительно атопический дерматит.

В соответствии со следующим аспектом, изобретение относится к способу предупреждения или лечения состояния или нарушения, которое опосредуется Trk, в частности, Trk А, В и С, который включает введение индивидууму (т.е. человеку), нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции для местного применения по изобретению. Предпочтительно, чтобы состояние или нарушение представляло собой дерматит, предпочтительно атопический дерматит.

Как указано в настоящем описании, "нарушение" или "заболевание" относится к основному патологическому нарушению в организме, имеющему симптомы или не имеющему симптомов, относительно нормального организма, которое может быть результатом, например, инфекции, или приобретенного или врожденного генетического дефекта.

"Состояние" относится к состоянию психики или тела организма, которое возникло не в результате заболевания, например, присутствия такого вещества в организме, как токсин, лекарственное средство или загрязняющее вещество.

Как используют в рамках изобретения, термин "лечить", "проведение лечения" или "лечение" какого-либо заболевания или нарушения в одном варианте осуществления относится смягчению заболевания или нарушения (т.е. замедление или остановка, или

снижение развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления "лечить", "проведение лечения" или "лечение" относится к облегчению или смягчению по меньшей мере одного физического параметра, включая параметры, которые могут не быть заметны для пациента. В другом варианте осуществления "лечить", "проведение лечения" или "лечение" относится к модулированию заболевания или нарушения, либо физически, (например, стабилизация заметного симптома), либо физиологически (например, стабилизация физического параметра), либо обоими путями. В другом варианте осуществления "лечить", "проведение лечения" или "лечение" относится к предупреждению или отсрочиванию возникновения, или развития, или прогрессирования заболевания или нарушения.

"Предупреждение" состояния или нарушения относится к отсрочиванию или предупреждению возникновения состояния или нарушения, или снижению его тяжести при оценке по появлению или степени одного или нескольких симптомов указанного состояния или нарушения.

Как используют в рамках изобретения, термин "индивидуум" относится к животному. Как правило, животным является млекопитающее. Индивидуум также относится, например, к приматам (например, людям), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и т.п. Предпочтительно, чтобы индивидуум был приматом или человеком, и более предпочтительно индивидуумом является человек.

Как используют в рамках изобретения, индивидуум является "нуждающимся" в лечении, если такому индивидууму было бы полезным такое лечение с биологической, медицинской точки зрения, или с точки зрения качества жизни.

Термин "терапевтически эффективное количество" фармацевтической композиции для местного применения относится к количеству композиции, которая индуцирует биологический или медицинский ответ у индивидуума, например, снижение или ингибирование активности фермента или белка, или облегчение симптомов, облегчение состояний, замедление или отсрочивание прогрессирования заболевания, или предупреждение заболевания и т.д. В одном неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству фармацевтической композиции для местного применения по изобретению, которое при введении индивидууму является эффективным для по меньшей мере частичного облегчения, ингибирования, предупреждения и/или смягчения состояния или нарушения, которое опосредуется TgK, в частности, Tgk A, B и C. В другом неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству фармацевтической композиции для местного применения по изобретению, которое при введении в клетку, или ткань, или неклеточный биологический материал, или среду, является эффективным для по меньшей мере частичного ингибирования активности Tgk, в частности, Tgk A, B и C.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения состояние или

нарушение, которое опосредуется Trk, в частности, Trk A, B и C, выбрано из заболеваний прурита или зуда; аутоиммунных заболеваний кожи; заболеваний кожной боли и невралгии; и заболеваний дерматитов.

В особенно предпочтительном варианте осуществления состояние или нарушение, которое опосредуется Trk, в частности, Trk A, B и C, представляет собой атопический дерматит.

Как описано выше, средства, которые ингибируют Trk, в частности, Trk A, B и C, имеют различные клинические применения и, таким образом, следующий аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим средства по изобретению. Применение фармацевтической композиции для местного применения, содержащей эти средства в качестве лекарственного средства, составляет следующий аспект изобретения.

Фармацевтические композиции для местного применения, как заявлено в формуле изобретения настоящего описания для применения в качестве лекарственного средства, в частности, для применения для лечения или предупреждения нарушений или состояний, опосредуемых Trk, в частности, Trk A, B и C, таких как состояния, описанные в настоящем описании, и способы лечения или профилактики с использованием таких композиций и применение указанных средств для получения лекарственного средства для лечения или предупреждения таких нарушений или состояний составляют следующие аспекты изобретения.

"Фармацевтически приемлемый", как упоминается в настоящем описании, относится к ингредиентам, которые совместимы с другими ингредиентами композиций, а также являются физиологически приемлемыми для реципиента.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты относятся к веществу, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически пригодным для введения индивидууму, такому как инертное вещество, добавленное в фармакологическую композицию или иным образом используемое в качестве переносчика, носителя или разбавителя для способствования введению средства и которое совместимо с ним. В дополнение к эксципиентам в системе эксципиентов, как определено выше, примеры дополнительных эксципиентов, которые могут быть включены в фармацевтическую композицию для местного применения по изобретению, включают карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

Несмотря на вышеуказанное, фармацевтические композиции для местного применения согласно изобретению могут быть составлены общепринятым образом с использованием легко доступных ингредиентов. Таким образом, фармацевтически активный ингредиент необязательно может быть включен вместе с другими активными веществами.

Фармацевтические композиции для местного применения по изобретению могут содержать одно или несколько дополнительных средств, которые снижают скорость, с

которой соединение по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента будет распадаться. Такие средства, которые называют в настоящем описании "стабилизаторами", включают, но не ограничиваются ими, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, рН-буферы или солевые буферы, и т.д. Они дополняют те, что упоминаются выше.

Фармацевтические композиции для местного применения по изобретению можно вводить либо одновременно с, либо до или после, одного или нескольких других терапевтических средств. Фармацевтические композиции для местного применения по изобретению могут быть введены отдельно от других средств, посредством того же или отличающегося пути введения, или вместе в одной фармацевтической композиции для местного применения.

В одном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции для местного применения по изобретению и по меньшей мере одному другому терапевтическому средству в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии. В одном варианте осуществления терапия представляет собой лечение состояния или нарушения, которое опосредуется Trk, в частности, Trk A, B и C. Продукты, предоставленные в качестве комбинированного препарата, включают композицию для местного применения по изобретению и другое терапевтическое средство(а) вместе в одной композиции, или фармацевтическую композицию для местного применения по изобретению и другое терапевтическое средство(а) в отдельной форме, например, в форме набора.

В одном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции для местного применения по изобретению и другому терапевтическому средству(ам).

В одном варианте осуществления изобретение относится к набору, содержащему две или более отдельных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых представляет собой фармацевтическую композицию для местного применения по изобретению. В одном варианте осуществления набор содержит средства для содержания по отдельности указанных композиций, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги.

Набор по изобретению может использоваться для введения различных дозированных форм, например, пероральных и местных, для введения отдельных различных композиций с различными интервалами между дозированиями, или для титрования отдельных композиций относительно друг друга. Для облегчения соблюдения режима лечения, набор по изобретению, как правило, содержит инструкции по введению.

В комбинированных способах терапии по изобретению, т.е. в способах терапии, которые включают введение фармацевтической композиции для местного применения и другого терапевтического средства, они могут быть произведены и/или составлены одним и тем же или разными производителями. Более того, фармацевтическая композиция для местного применения по изобретению и другое терапевтическое средство могут быть

объединены в комбинированную терапию: (i) до распределения комбинированного продукта врачам (например, в случае набора, содержащего фармацевтическую композицию для местного применения по изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самими врачами (или под руководством врача) непосредственно перед введением; (iii) самими пациентами, например, в ходе последовательного введения фармацевтической композиции для местного применения по изобретению и другого терапевтического средства.

Таким образом, изобретение относится к применению фармацевтической композиции для местного применения по изобретению для лечения состояния или нарушения, которое опосредуется Trk, в частности, Trk A, B и C, где лекарственное средство получено для введения с другим терапевтическим средством. Изобретение также относится к применению другого терапевтического средства для лечения состояния или нарушения, которое опосредуется Trk, в частности, Trk A, B и C, где лекарственное средство вводят с фармацевтической композицией для местного применения по изобретению.

Комбинация может служить для повышения эффективности (например, путем включения в комбинацию соединения, усиливающего действие или эффективность активного вещества согласно изобретению), снижения одного или нескольких побочных эффектов или снижения требуемой дозы активного вещества согласно изобретению.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции для местного применения по изобретению для применения в способе лечения состояния или нарушения, которое опосредуется Trk, в частности, Trk A, B и C, где фармацевтическая композиция для местного применения по изобретению получена для введения с другим терапевтическим средством. Изобретение также относится к другому терапевтическому средству для применения в способе лечения состояния или нарушения, которое опосредуется Trk, в частности, Trk A, B и C, где другое терапевтическое средство получено для введения с фармацевтической композицией для местного применения по изобретению. Изобретение также относится к фармацевтической композиции для местного применения по изобретению для применения в способе лечения состояния или нарушения, которое опосредуется Trk, в частности, Trk A, B и C, где фармацевтическую композицию для местного применения по изобретению вводят с другим терапевтическим средством. Изобретение также относится к другому терапевтическому средству для применения в способе лечения состояния или нарушения, которое опосредуется Trk, в частности, Trk A, B и C, где другое терапевтическое средство вводят с фармацевтической композицией для местного применения по изобретению.

Изобретение также относится к применению фармацевтической композиции для местного применения по изобретению для лечения состояния или нарушения, которое опосредуется Trk, в частности, Trk A, B и C, где индивидуума ранее (например, в пределах 24 часов) лечили другим терапевтическим средством. Изобретение также относится к применению другого терапевтического средства для лечения состояния или нарушения,

которое опосредуется Trk, в частности, Trk A, B и C, где индивидуума ранее (например, в пределах 24 часов) лечили фармацевтической композицией для местного применения по изобретению.

В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию для местного применения по изобретению вводят вместе с одним или несколькими другими терапевтически активными средствами. Например, фармацевтическую композицию для местного применения по изобретению, таким образом, можно использовать в комбинации с одним или несколькими другими средствами для лечения атопического дерматита, такими как один или несколько местных и/или пероральных кортикостероидов; один или несколько антигистаминов; один или несколько антибиотиков; один или несколько местных ингибиторов кальциневрина, таких как такролимус и/или пимекролимус; один или несколько системных иммунодепрессантов, таких как циклоспорин, метотрексат, интерферон гамма-1b, микофенолат мофетил и/или азатиоприн; один или несколько ингибиторов PDE4, таких как крисаборол; одно или несколько моноклональных антител, таких как дупилумаб.

Специалисту в данной области будет понятно, что фармацевтическую композицию для местного применения по изобретению можно вводить индивидууму, в частности, человеку, где индивидуума лечат посредством фототерапии от состояния или нарушения, которое опосредуется Trk, в частности, Trk A, B и C, такого как атопический дерматит. Фармацевтическую композицию для местного применения по изобретению также можно вводить индивидууму, в частности, человеку, где человека ранее (например, в пределах 24 часов) лечили посредством фототерапии от состояния или нарушения, которое опосредуется Trk, в частности, Trk A, B и C, такого как атопический дерматит. Индивидуума, в частности, человека, также можно лечить посредством фототерапии от состояния или нарушения, которое опосредуется Trk, в частности, Trk A, B и C, такого как атопический дерматит, где фармацевтическую композицию для местного применения по изобретению ранее (например, в пределах 24 часов) вводили индивидууму.

Таким образом, изобретение включает в качестве следующего аспекта комбинацию фармацевтической композиции для местного применения по изобретению с одним или несколькими дополнительными средствами для лечения атопического дерматита, таким как один или несколько местных и/или пероральных кортикостероидов; один или несколько антигистаминов; один или несколько антибиотиков; один или несколько ингибиторов кальциневрина для местного применения, таких как такролимус и/или пимекролимус; один или несколько системных иммунодепрессантов, таких как циклоспорин, метотрексат, интерферон гамма-1b, микофенолат мофетил и/или азатиоприн; один или несколько ингибиторов PDE4, таких как крисаборол; одно или несколько моноклональных антител, таких как дупилумаб; и фототерапию.

Способы анализа in vitro

Подходящий способ анализа для определения активности ингибирования Trk соединением формулы (I) подробно описан в настоящем описании ниже.

Для определения IC₅₀ низкомолекулярных соединений в отношении рецепторов TRK человека, использовали наборы с киназами HTRF® KinEASE™ от Cisbio. Анализы проводили в черных 384-луночных планшетах низкого объема.

Рекомбинантные ферменты TRK человека (Invitrogen) инкубировали в присутствии или в отсутствии соединения (ответ на дозу из 11 точек с 10 мкМ FАС) в течение 30 минут при 23°C. Киназную реакцию начинали добавлением АТР к смеси, содержащей фермент (NTRK1-4 нМ, NTRK2-1 нМ, NTRK3-10 нМ) и субстрат (1 мкМ). Киназной реакции позволяли протекать в течение 10-45 минут при 23°C, после чего ее останавливали добавлением смеси для детекции (предоставленной поставщиком), содержащей EDTA, ТК-Ab, меченное Eu³⁺-криплатом (разведения 1:200) и стрептавидин-XL665 (250 нМ). Планшеты для анализа инкубировали в этой смеси для детекции в течение 60 минут при 23°C. Полученный сигнал TR-FRET, вычисляемый в качестве соотношения флуоресценции при 665/620 нм, считывали на Envision, и он был пропорционален уровню фосфорилирования пептида в присутствии или в отсутствии соединения. Однородность содержимого планшета подтверждали с помощью величины Z' [1-3*(SDHPE+SDZPE)/(ZPE-HPE)]. Процентный (%) эффект, т.е. ингибирование соединения, вычисляли по сравнению с сигналом в лунках с положительным (HPE) и отрицательным контролем (ZPE) в каждом планшете для анализа. Конечную величину % ингибирования для стандартного соединения оценивали в каждом эксперименте в качестве показателя контроля качества. IC₅₀ определяли путем нанесения на график ингибирования соединения в соответствующей дозе в Graphpad prism5 с использованием четырехпараметрической логистической аппроксимации кривой.

С использованием описанного выше анализа все из соединений формулы (I) демонстрируют активность ингибирования Trk, выраженную в качестве величины IC₅₀, менее 1 мкМ. Предпочтительные примеры имеют величины IC₅₀ менее 200 нМ и особенно предпочтительные примеры имеют величины IC₅₀ менее 50 нМ. Величины IC₅₀ для соединений примеров 1-31 приведены ниже в таблице 1.

Номер примера	TrkA Enz (нМ)	TrkB Enz (нМ)	TrkC Enz (нМ)
1	1,77	2,06	2,81
2	1,78	3,33	3,36
3	0,92	0,79	1,19
4	1,75	1,05	1,93
5	1,90	1,19	2,11
6	1,47	0,81	1,56
7	0,90	0,49	1,25
8	0,79	1,51	1,64
9	3,81	8,76	8,43
10	1,18	2,15	2,12

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

ПРИМЕРЫ

Что касается примеров, которые следуют далее, соединения согласно предпочтительным вариантам осуществления синтезируют с использованием способов, описанных в настоящем описании, или других способов, которые известны в данной области.

Следует понимать, что органические соединения согласно предпочтительным вариантам осуществления могут демонстрировать явление таутомерии. Поскольку химические структуры в настоящем описании могут соответствовать только одной из возможных таутомерных форм, следует понимать, что предпочтительные варианты осуществления охватывают любую таутомерную форму изображенной структуры.

Понятно, что изобретение не ограничивается вариантами осуществления, приведенными в настоящем описании для иллюстрации, а охватывает все такие его формы в качестве входящих в объем описанного выше изобретения.

Общие условия:

Приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации изобретения, и их не

следует истолковывать как их ограничения. Температуры приведены в градусах Цельсия. Если не упоминается иное, выпаривание во всех случаях проводили при стандартном давлении. Структуру конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных материалов подтверждали стандартными способами анализа, например, посредством микроанализа и спектроскопических характеристик, например, MS, IR, ЯМР. Сокращенные обозначения представляют собой обозначения, общепринятые в данной области. Если не определено, термины имеют их общепризнанные значения.

Сокращенные обозначения и акронимы, используемые в настоящем описании, включают следующие:

Сокращенное обозначение/акроним	Термин
AcOH	Уксусная кислота
AgOAc	Ацетат серебра
Водн.	водный
Bn	бензил
Ушир.	Уширенный
°C	Градусы Цельсия
CDCl ₃	дейтеро-хлороформ
Cs ₂ CO ₃	Карбонат цезия
Cy	циклогексан
δ	Химический сдвиг
Д	Дублет
Дд	Двойной дублет
ддд	Дублет дублетов дублетов
DCM	дихлорметан
DIPEA	N-этилдиизопропиламин или N, N-диизопропилэтиламин
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
DMF	N, N-диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
DMSO-d ₆	гексадейтеродиметилсульфоксид
Et	Этил
Et ₃ N	Триэтиламин
EtOH	Этанол
EtOAc	этилацетат
г	Грамм

HCl	хлористоводородная кислота
HATU	(гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксида)
H ₂ O	Вода
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ч	Час
IPA	Изопропиловый спирт
KF	Фторид калия
KOH	Гидроксид калия
Л	литр
Реагент Лавессона	2,4-бис(4-метоксифенил)-2,4-дитиоксо-1,3,2,4-дитиадифосфетан
LCMS	Жидкостная хроматография масс-спектрометрия
м	Мультиплет
М	Молярный
мБар	миллибар
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
MeOD-d ₄	дейтерометанол
2-MeTHF	2-метилтетрагидрофуран
мг	Миллиграмм
МГц	Мегагерц
мин	Минуты
мл	Миллилитры
Ммоль	миллимоль
MS m/z	Пик масс-спектра
MsCl	метансульфонилхлорид
MTBE	Метил трет-бутиловый эфир
M/V	Соотношение масса/объем
N ₂	Азот
NaBH ₄	Боргидрид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия

NH ₃	Аммиак
NH ₄ Cl	хлорид аммония
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
PtO ₂	оксид платины (IV)
Кв.	Квартет
К.т.	комнатная температура
RT	время удержания
с	Синглет
насыщ.	Насыщенный
раств.	Раствор
т	Триплет
TBDMS	трет-бутилдиметилсилил
TBDMSCl	трет-бутилдиметилсилилхлорид
TEAF	фторид тетраэтиламмония
THF	тетрагидрофуран
TMS	триметилсилил
мкл	микролитры
Об./об.	Процент объем/объем
Масс./масс.	Процент масса/масса

Ссылаясь на примеры, которые следуют далее, соединения согласно предпочтительным вариантам осуществления синтезировали с использованием способов, описанных в настоящем описании, или других способов, которые известны в данной области.

Различные исходные материалы, промежуточные соединения и соединения согласно предпочтительным вариантам осуществления можно выделять и очищать, когда это целесообразно, с использованием общепринятых способов, таких как преципитация, фильтрация, кристаллизация, выпаривание, перегонка и хроматография. Если нет иных указаний, все исходные материалы получают от коммерческих поставщиков и используют без дальнейшей очистки. Соли можно получать из соединений известными способами образования солей.

Следует понимать, что органические соединения согласно предпочтительным вариантам осуществления могут демонстрировать явление таутомерии. Поскольку химические структуры в рамках настоящего изобретения могут отражать только одну из возможных таутомерных форм, следует понимать, что предпочтительные варианты осуществления охватывают любую таутомерную форму изображенной структуры.

Спектры ¹H ядерного магнитного резонанса (ЯМР) во всех случаях соответствовали предполагаемым структурам. Характеристические химические сдвиги (δ)

приведены в частях на миллион в сторону слабого поля от тетраметилсилана (для ^1H -ЯМР) с использованием общепринятых сокращенных обозначений для обозначения основных пиков: например с, синглет; д, дублет; т, триплет; кв, квартет; м, мультиплет; ушир., уширенный. Следующие сокращенные обозначения использовались для обычных растворителей: CDCl_3 , дейтерохлороформ; DMSO-d_6 , гексадейтеродиметилсульфоксид; и MeOD-d_4 , дейтерометанол. Когда это целесообразно, таутомеры могут быть зарегистрированы пределах данных ЯМР; и некоторые способные к обмену протоны могут не быть видимыми.

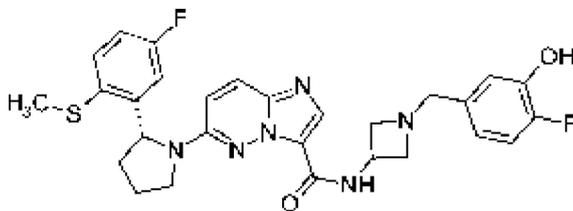
Спектры масс, MS (m/z), регистрировали с использованием либо электрораспылительной ионизации (ESI), либо химической ионизации при атмосферном давлении (APCI). Когда это имеет значение и если нет иных указаний, приведенные данные m/z представлены для изотопов ^{19}F , ^{35}Cl , ^{79}Br и ^{127}I .

Когда используют препаративную TLC или хроматографию на силикагеле, специалист в данной области может выбрать любую комбинацию растворителей для очистки желаемого соединения.

Иллюстративные соединения формулы (I), пригодные в фармацевтической композиции для местного применения по настоящему изобретению, включают:

Пример 1

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



Суспензию N- (азетидин- 3- ил)- 6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамида (способ получения 17, 100 мг, 0,23 ммоль), 4-фтор-3-гидроксибензальдегида (36 мг, 0,26 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (36 мг, 0,32 ммоль) в DCM (4 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакцию гасили с использованием насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали DCM, объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой хроматографией с 5-50% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (модификатор 0,1% NH_3), а затем нормально-фазовой хроматографией с 0-10% DCM/MeOH . Твердое вещество растирали 9:1 $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOAc}$ с получением указанного в заголовке соединения в качестве бесцветного твердого вещества (22 мг, 17%).

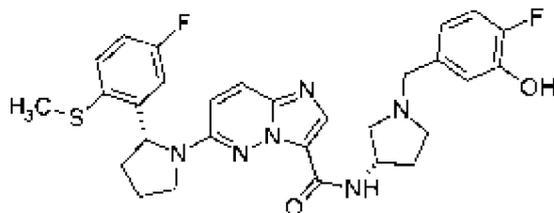
LCMS m/z=551,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 549,2 $[\text{M}-\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ : 9,10 (ушир. с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,0 (м, 3H), 6,76 (м, 2H), 6,42 (ушир. с, 1H), 5,24 (д, 1H), 4,57 (ушир. м, 2H), 3,84 (м,

8H), 2,62 (с, 3H), 2,53 (м, 1H), 2,06 м.д. (м, 3H).

Пример 2

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



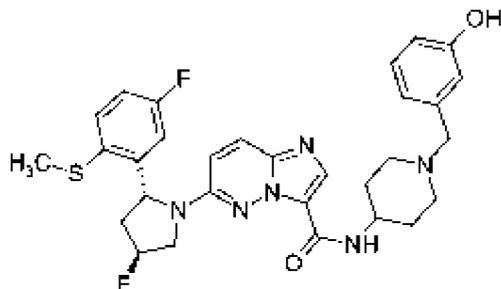
Следующее соединение получали (30 мг, 23%) из 6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3S)- пирролидин- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамида (способ получения 18) и 4-фтор-3-гидроксibenзальдегида согласно методике, описанной в примере 1.

LCMS $m/z=565,4$ $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц): δ : 9,70 (с, 1H), 9,14 (ушир. с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,39-7,38 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 6,95-6,84 (м, 1H), 6,73-6,65 (м, 1H), 6,35-6,08 (м, 1H), 5,20 (м, 1H), 4,54-4,33 (м, 1H), 4,02-3,86 (м, 1H), 3,66-3,50 (м, 1H), 3,47-3,34 (м, 2H), 2,84-2,43 (м, 7H), 2,36-2,14 (м, 2H), 1,94-1,74 (м, 3H), 1,72-1,52 (м, 1H).

Пример 3

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



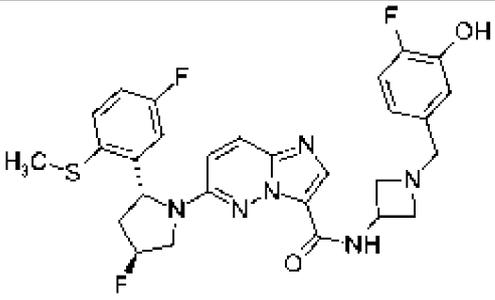
Гидрохлорид 3-((4-аминопиперидин-1-ил)метил)фенола (способ получения 50, 2,86 г, 10,25 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоновой кислоты (способ получения 28, 2,00 г, 5,12 ммоль), ТРТУ (1,83 г, 6,15 ммоль) и DIPEA (4,46 мл, 25,61 ммоль) в сухом DCM (36 мл) при к.т. в атмосфере N_2 . Раствору позволяли перемешаться в течение 5 ч, затем разбавляли DCM (50 мл) и полученный раствор промывали дистиллированной водой (40 мл), насыщенным водным раствором NaHCO_3 (3×40 мл), насыщенным водным раствором NH_4Cl (3×40 мл) и дистиллированной водой (40 мл). Органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением оранжевого масла (3,5 г), которое загружали в колонку KP-Sil 120 г

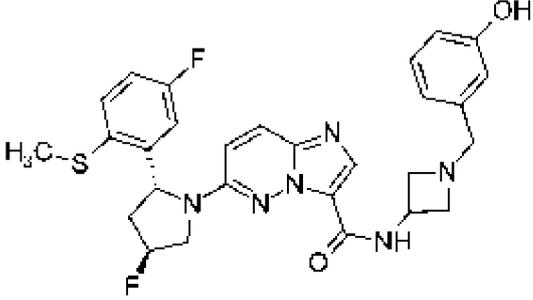
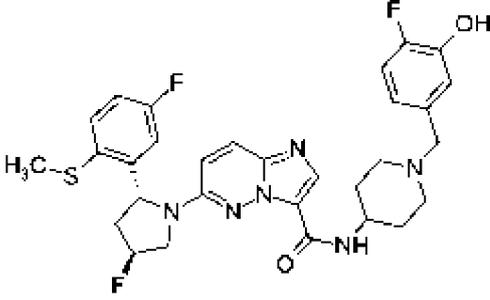
и очищали посредством Biotage® с использованием 1 CV EtOAc, а затем 0-15% MeOH в EtOAc в количестве 12 CV. Соответствующие фракции объединяли, а затем концентрировали в вакууме с получением 1,95 белого твердого вещества (1,95 г). Твердое вещество хранили в условиях домашнего вакуума при 35°C в течение 65 часов с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,70 г, 57%).

LCMS $m/z=579$ $[M+H]^+$

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

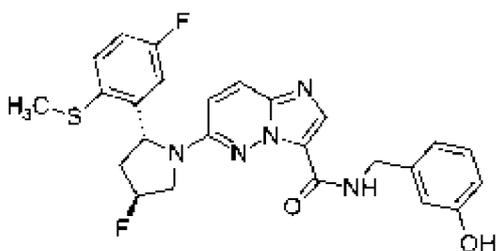
Следующие соединения получали из 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоновой кислоты (способ получения 28) и соответствующего амина в соответствии с методикой, описанной в примере 3.

Пример №	Структура и наименование	Исходный материал, выход и данные
4	 <p><u>6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- {1- [(4- фтор- 3- гидроксифенил)метил]азетидин- 3- ил}имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамида</u></p>	<p>Амин: способ получения 51 15 мг, 26%, бесцветное твердое вещество.</p> <p>LCMS $m/z=569,1$ $[M+H]^+$</p> <p>1H-ЯМР (MeOD-d_4, 396 МГц): δ: 8,06 (ушир. с, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,10-7,00 (м, 3H), 6,96-6,92 (м, 1H), 6,79-6,76 (м, 1H), 6,61 (д, 1H), 5,62-5,44 (м, 2H), 4,64-4,58 (м, 1H), 4,30-4,19 (м, 2H), 3,78-3,63 (м, 4H), 3,41-3,34 (м, 2H), 3,07-2,97 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,32-2,16 (м, 1H).</p>

5	 <p>6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- {1- [(3- гидроксифенил)метил]азетидин- 3- ил}имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамид</p>	<p>Амин: способ получения 52 21,5 мг, 30%, бесцветное масло.</p> <p>LCMS $m/z=551,1 [M+H]^+$</p> <p>1H-ЯМР (MeOD-d_4, 396 МГц): δ: 8,03 (с, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 7,03 (м, 2H), 6,79- 6,76 (м, 2H), 6,71-6,68 (м, 1H), 6,59 (м, 1H), 5,59-5,41 (м, 2H), 4,62-4,56 (м, 1H), 4,27-4,16 (м, 2H), 3,77-3,65 (м, 4H), 3,40-3,34 (м, 2H), 3,04-2,94 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,29-2,12 (м, 1H).</p>
6	 <p>6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- {1- [(4- фтор- 3- гидроксифенил)метил]пиперидин- 4- ил}имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамид</p>	<p>Амин: способ получения 53 20 мг, 26%, бесцветное твердое вещество.</p> <p>LCMS $m/z=597,2 [M+H]^+$</p> <p>1H-ЯМР (MeOD-d_4, 396 МГц): δ: 8,03 (с, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,07- 6,96 (м, 4H), 6,81 (м, 1H), 6,54 (м, 1H), 5,58-5,40 (м, 2H), 4,27-4,10 (м, 2H), 4,02- 3,95 (м, 1H), 3,64 (с, 2H), 3,10-2,93 (м, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,43-2,37 (м, 2H), 2,30- 2,11 (м, 3H), 1,84-1,75 (м, 2H).</p>

Пример 7

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



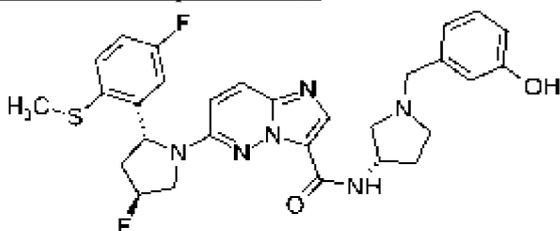
К раствору 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоновой кислоты (способ получения 28, 40 мг, 0,102 ммоль) в сухом DCM (0,73 мл) при к.т. добавляли TPTU (365 мг, 0,122 ммоль), 3-гидроксибензиламин (138 мг, 0,122 ммоль) и DIPEA (0,035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

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

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

Пример 8

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



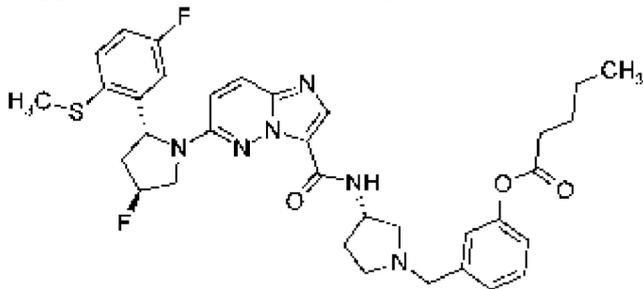
К суспензии гидрохлорида 3- {[(3S)- 3- аминопирролидин- 1- ил]метил}фенола (способ получения 54, 1,02 г, 3,86 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли триэтиламин (1,79 мл, 12,87 ммоль) и смесь охлаждали до 3°C на бане лед/вода. Капельно добавляли 6- [(2S,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]циклопентил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбонилхлорид (способ получения 43, 1,05 г, 2,57 ммоль) в DCM (40 мл) в течение 10 мин. Реакционную смесь оставляли перемешаться на бане лед/вода в течение 30 мин, а затем оставляли перемешиваться в течение 3 ч при к.т. Реакцию гасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 (50 мл). Водный слой отделяли и органический слой промывали NH_4Cl (50 мл) и рассолом (2×50 мл). Органический слой фильтровали через делитель фаз и доводили до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой пены (1,37 г, 95%).

LCMS $m/z=565,3 [M+H]^+$ и $563,2 [M-H]^-$

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

Пример 9

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



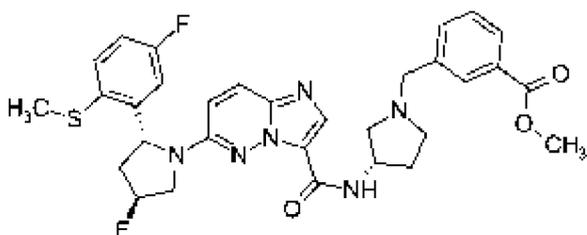
К раствору 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3S)- 1- [(3- гидроксифенил)метил]пирролидин- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксиамида (пример 8, 65 мг, 0,117 ммоль) в пиридине (3,0 мл) добавляли валероилхлорид (30 мг, 0,246 ммоль) при 0°C и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли дополнительную часть валероилхлорида (21 мг, 0,175 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (3×50 мл) и рассолом (30 мл), сушили (Mg₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали нормально-фазовой хроматографией 1-3% DCM/MeOH, за которой следовала обращенно-фазовая очистка в 40-100% ацетонитриле/воде. Материал повторно очищали обращенно-фазовой хроматографией (5-60%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (5,0 мг, 6,6%).

LCMS $m/z=649 [M+H]^+$

1H -ЯМР (MeOD- d_4 , 396 МГц): δ : 8,05 (с, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,19-7,16 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 7,02-6,95 (м, 2H), 6,51 (м, 1H), 5,56 (м, 1H), 5,33 (м, 1H), 4,69-4,57 (м, 1H), 4,25-4,05 (м, 2H), 3,78 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,10-2,86 (м, 3H), 2,72 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,53-2,40 (м, 4H), 2,28-2,09 (м, 1H), 1,94-1,83 (м, 1H), 1,61-1,52 (м, 2H), 1,41-1,27 (м, 2H), 0,89 (м, 3H).

Пример 10

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



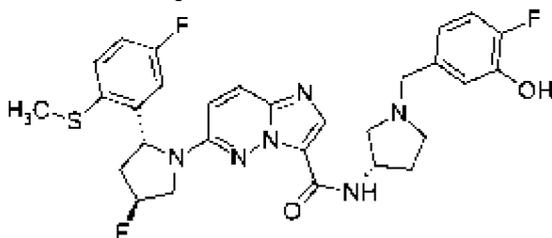
6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3S)- пирролидин- 3-ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамид (способ получения 36, 0,20 г, 0,436 ммоль) и метил 3-формилбензоат (0,0787 г, 0,479 ммоль) в сухом DCM (2,73 мл) перемешивали в течение 30 мин при к.т. в атмосфере N₂. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,277 г, 1,31 ммоль) одной порцией, а затем уксусную кислоту (0,0249 мл, 0,436 ммоль), и смесь оставляли перемешиваться в течение 3 ч при к.т. Реакцию гасили капельным добавлением насыщенного водного NaHCO₃ (5 мл). Добавляли дополнительные 15 мл DCM. Слои разделяли, водный слой экстрагировали DCM (2×15 мл). Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме с получением бесцветного масла. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (кассета Biotage® Zip KP Sil 120 г, 1-10% MeOH в DCM в количестве 10 CV) с получением указанного в заголовке соединения в качестве бесцветного твердого вещества (0,219 г, 83%).

LCMS $m/z=607,1$ [M+H]⁺

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

Пример 11

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



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

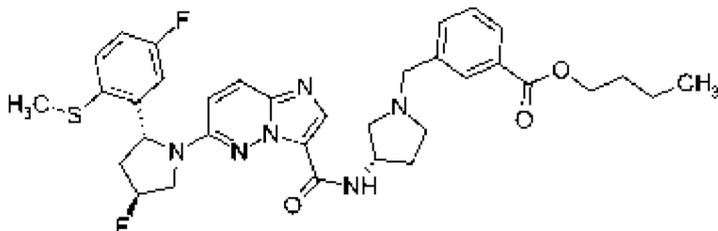
LCMS $m/z=583,2$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (MeOD-d₄, 396 МГц): δ: 8,05 (с, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,08-6,97 (м, 4H), 6,82 (м, 1H), 6,56 (м, 1H), 5,57 (м, 1H), 5,40 (д, 1H), 4,60 (м, 1H), 4,22 (с, 1H), 4,14 (с,

1H), 3,77-3,66 (м, 2H), 3,10-2,89 (м, 4H), 2,57 (с, 3H), 2,50 (м, 2H), 2,29-2,13 (м, 1H), 1,95 (м, 1H).

Пример 12

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



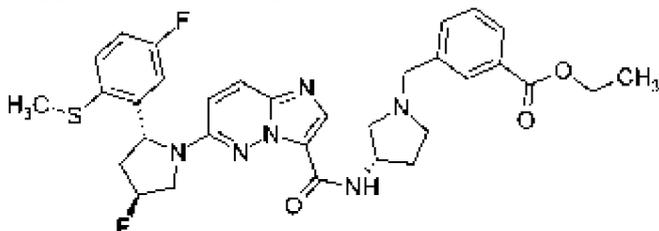
Раствор 3- {[[(3S)- 3- {6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- амидо}пирролидин- 1- ил]метил}бензойной кислоты (способ получения 44, 78 мг, 0,132 ммоль), DMAP (4,8 мг, 0,039 ммоль) и EDC.HCl (50 мг, 0,264 ммоль) в н-бутаноле (0,66 мл) перемешивали в течение 16 ч при к.т. Реакционную смесь распределяли между водой (5 мл) и EtOAc (15 мл), органический слой промывали рассолом (3×10 мл), сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с использованием NP-хроматографии (1-5% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в качестве бесцветного твердого вещества (404 мг, 47%).

LCMS $m/z=649$ [M+H]⁺

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

Пример 13

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



Следующее соединение получали с выходом 61% из 3- {[[(3S)- 3- {6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- амидо}пирролидин- 1- ил]метил}бензойной кислоты (способ получения

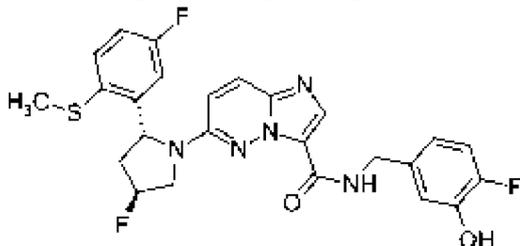
44) и EtOH в соответствии с методикой, описанной в примере 12.

LCMS $m/z=621,1$ $[M+H]^+$

1H -ЯМР (MeOD- d_4 , 396 МГц): δ : 8,07 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,38-7,44 (м, 2H), 6,94-7,06 (м, 2H), 6,50 (м, 1H), 5,29-5,57 (м, 2H), 4,62 (с, 1H), 4,17-4,28 (м, 4H), 3,75-3,82 (м, 2H), 2,69-3,10 (м, 4H), 2,55 (с, 3H), 2,42-2,50 (м, 2H), 2,12-2,27 (м, 1H), 1,87-1,91 (м, 1H), 1,24-1,28 (м, 3H).

Пример 14

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



TPTU (18,26 г, 61,5 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6- [(2R,4S)-4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоновой кислоты (способ получения 28, 20 г, 51,2 ммоль), 5- (аминометил)-2-фторфенола (14,46 г, 102,5 ммоль) и DIEA (33,1 г, 256 ммоль) в DMSO (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь переливали в EtOAc (600 мл) и воду (600 мл), и слои разделяли. Органический слой промывали дистиллированной водой (4×400 мл) и рассолом (400 мл). Органический слой сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением масла. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (20% MeOH в DCM) с получением масла. Его далее очищали на Biotage® посредством обращенно-фазовой хроматографии (0,1% NH_3 в H_2O /0,1% NH_3 в MeCN, 5-95) с получением продукта с двойным присоединением (7 г) и указанного в заголовке соединения в качестве не совсем белого твердого вещества (5,60 г, 21%).

LCMS $m/z=514$ $[M+H]^+$ и 512 $[M-H]^-$

Продукт с двойным присоединением (7 г) растворяли в EtOH (15 мл) при к.т. и добавляли гидроксид натрия (1,58 г, 7,9 ммоль), который был предварительно растворен в воде (10 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. EtOH удаляли в вакууме, разбавляли водой (50 мл), а затем pH доводили посредством 2 М HCl приблизительно до pH 4-5. Затем смесь экстрагировали DCM (2×15 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением не совсем белого твердого вещества (3,99 г). Его далее очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (5% MeOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (1,84 г, 3,58 ммоль, 45%).

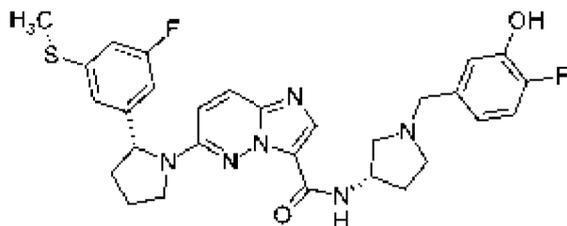
LCMS $m/z=514$ $[M+H]^+$ и 512 $[M-H]^-$

1H -ЯМР (MeOD- d_4 , 396 МГц): δ : 8,03 (с, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 6,99 (м, 1H),

6,92 (м, 3H), 6,89 (м, 1H), 6,79 (м, 1H), 5,51-5,25 (м, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,01-3,87 (м, 2H), 3,12-2,94 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,07 (м, 1H).

Пример 15

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



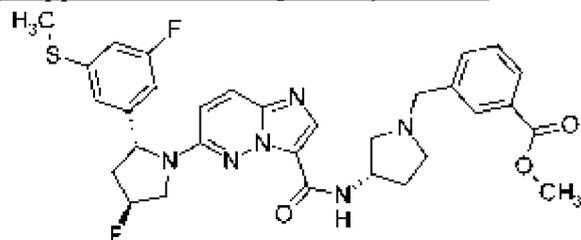
К раствору 6- [(2R)- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3S)- пирролидин- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамид (способ получения 19, 70 мг, 0,16 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли 4-фтор-3-гидроксибензальдегид (25 мг, 0,18 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (144 мг, 0,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и гасили водой и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и доводили до сухого состояния. Полученный остаток очищали нормально-фазовой хроматографией (элюирование посредством от 2 до 10% MeOH в DCM) и обращенно-фазовой хроматографией (элюирование 0,1 NH₃ в H₂O/0,1 NH₃ в MeCN от 2 до 80% в количестве 10 CV) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (20 мг, 22%).

LCMS m/z=565,1 [M+H]⁺

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

Пример 16

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



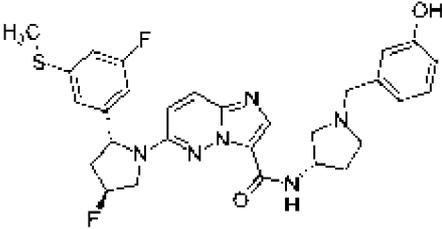
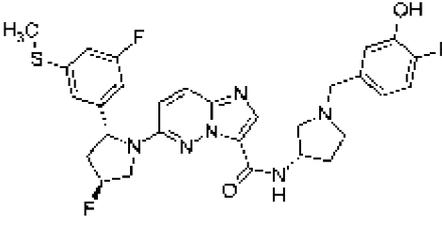
К раствору 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3S)- пирролидин- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамид (способ получения 37, 386 мг, 0,842 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли метил 3-формилбензоат (276 мг, 1,68 ммоль), а затем

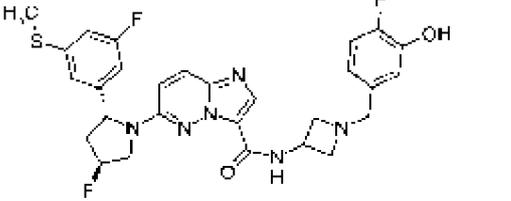
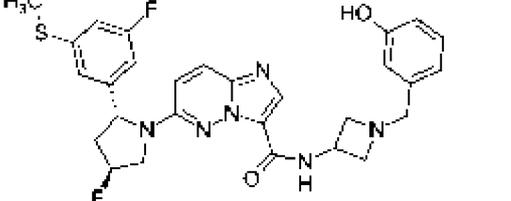
уксусную кислоту (0,096 мл, 1,68 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере N₂ в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (357 мг, 1,68 ммоль) и смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 18 ч. После этого реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали до сухого состояния с получением светло-коричневого остатка. Остаток загружали на кассету Biotage® SNAP KP-Sil 100 г, элюируя градиентом MeOH в EtOAc (1-4%, 3CV; 4-6%, 1С; 20%, 1CV), а затем 5% MeOH в DCM. Правильные фракции объединяли с получением указанного в заголовке соединения в качестве бесцветного твердого вещества (304 мг, 66%).

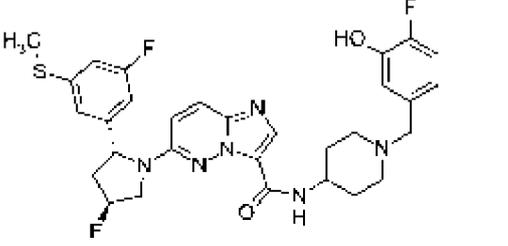
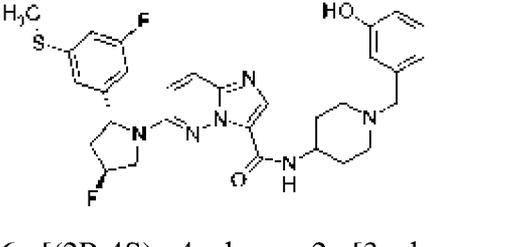
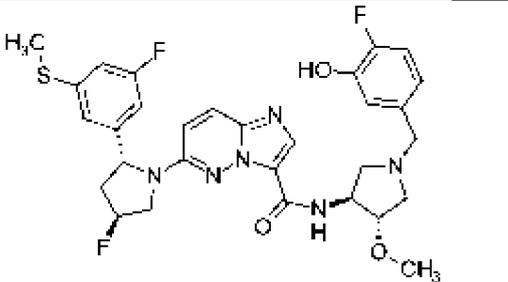
LCMS m/z=607,1 [M+H]⁺

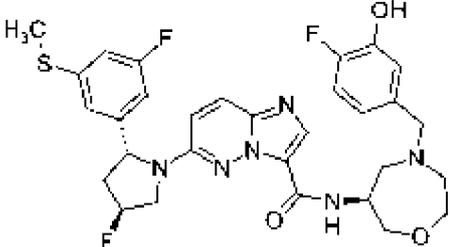
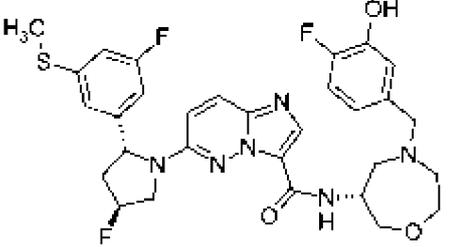
¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 396 МГц): δ: 8,90 (с, 1H), 7,98-7,93 (м, 3H), 7,86 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,96 (м, 2H), 6,74 (д, 1H), 5,44 (д, 1H), 5,27 (м, 1H), 4,49 (с, 1H), 4,27-4,06 (м, 2H), 3,85-3,65 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,4-3,3 (м, 2H), 2,93-2,63 (м, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,33-2,09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

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

Пример №	Структура и название	Исходные материалы, выход и данные
17	 <p><u>6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5-</u> <u>(метилсульфанил)фенил]пирролиди</u> <u>н- 1- ил]- N- [(3S-</u> <u>1[(3гидроксифенил)</u> <u>метил]пирролидин- 3-</u> <u>ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3-</u> <u>карбоксамид</u></p>	<p>Амин: способ получения 37 62%.</p> <p>LCMS m/z=565 [M+H]⁺</p> <p>¹H-ЯМР (MeOD-d₄, 396 МГц): δ: 8,04 (с, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,15 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,90 (м 1H), 6,88-6,76 (м, 4H), 6,70 (м, 1H), 5,45-5,21 (м, 2H), 4,67-4,54 (м, 1H), 4,26-4,00 (м, 2H), 3,73 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,15-3,01 (м, 1H), 3,00-2,77 (м, 3H), 2,59-2,37 (м, 5H), 2,20 (м, 1H), 1,88-1,69 (м, 1H).</p>
18		<p>Амин: способ получения 37 33%.</p> <p>LCMS m/z=583,2 [M+H]⁺</p> <p>¹H-ЯМР (MeOD-d₄, 396 МГц): δ: 8,03 (с, 1H) 7,75 (д, 1H) 7,00 (с,</p>

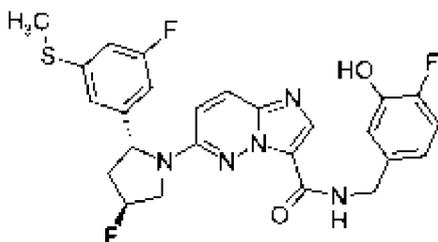
	<p><u>6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3S)- 1- [(4- фтор- 3- гидроксифенил)метил]пирролидин- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамид</u></p>	<p>1H) 7,01-6,95 (м, 2H) 6,91-6,88 (м, 1H) 6,82-6,80 (м, 3H) 5,43-5,23 (м, 2H) 4,64-4,56 (м, 1H) 4,18-4,11(м, 2H) 3,67 (д, 1H) 3,58 (д, 1H) 3,00-2,91 (м, 2H) 2,81-2,79 (м, 2H) 2,45-2,41 (м, 5H) 2,26-2,16 (м, 1H) 1,83-1,71 (м, 1H).</p>
<p>19</p>	 <p><u>6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- {1- [(4- фтор- 3- гидроксифенил) метил]азетидин- 3- ил}имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамид</u></p>	<p>Амин: способ получения 38 33,1 мг, 31%. LCMS m/z=569,1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (MeOD-d₄, 396 МГц): δ: 8,04 (с, 1H) 7,79 (д, 1H) 7,06 (с, 1H) 7,05-7,00 (м, 1H) 6,95-6,79 (м, 5H) 5,53-5,27 (м, 2H) 4,58-4,56 (м, 1H) 4,26-4,19 (м, 2H) 3,81-3,74 (м, 4H) 3,51-3,39 (м, 2H) 3,01-2,91 (м, 1H) 2,45 (с, 3H) 2,30-2,15 (м, 1H).</p>
<p>20</p>	 <p><u>6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- {1- [(3- гидроксифенил)метил]азетидин- 3- ил}имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамид</u></p>	<p>Амин: способ получения 38 13%. LCMS m/z=551,1 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (MeOD-d₄, 396 МГц): δ: 8,04 (с, 1H) 7,77 (д, 1H) 7,16 (м, 1H) 7,06 (с, 1H) 6,91-6,79 (м, 5H) 6,72-6,70 (м, 1H) 5,53-5,26 (м, 2H) 4,60-4,57 (м, 1H) 4,26-4,29 (м, 2H) 3,76-3,69 (м, 4H) 3,36-3,31 (м, 2H) 3,01-2,91 (м, 1H) 2,45 (с, 3H) 2,31-2,14 (м, 1H).</p>

<p>21</p>	 <p><u>6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- {1- [(4- фтор- 3- гидроксифенил)метил]пиперидин- 4- ил}имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамид</u></p>	<p>Амин: способ получения 39 19 мг, 38%.</p> <p>LCMS $m/z=597,2$ $[M+H]^+$</p> <p>1H-ЯМР (MeOD-d_4, 396 МГц): δ: 8,10-7,91 (м, 1H), 7,79-7,58 (м, 1H), 7,11-6,61 (м, 7H), 5,58-5,14 (м, 2H), 4,28-4,00 (м, 2H), 4,00-3,83 (м, 1H), 3,69-3,47 (м, 2H), 3,11-2,80 (м, 3H), 2,50-1,85 (м, 8H), 1,78-1,57 (м, 2H).</p>
<p>22</p>	 <p><u>6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- {1- [(3- гидроксифенил)метил]пиперидин- 4- ил}имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамид</u></p>	<p>Амин: способ получения 39 70%.</p> <p>LCMS $m/z=579,2$ $[M+H]^+$</p> <p>1H-ЯМР (MeOD-d_4, 396 МГц): δ: 8,05 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,16 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,91 (м, 1H), 6,84-6,81 (м, 4H), 6,72 (д, 1H), 5,46 (д, 1H), 5,27 (м, 1H), 4,21-4,20-4,14 (м, 2H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,52 (м, 2H), 3,01-2,91 (м, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,32-2,15 (м, 3H), 2,15-2,00 (м, 2H) 1,76-1,64 (м, 2H).</p>
<p>23</p>	 <p><u>6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3S,4S)- 1- [(4- фтор- 3- гидроксифенил)метил]-</u></p>	<p>Амин: способ получения 40 42,5 мг, 48%.</p> <p>LCMS $m/z=613,3$ $[M+H]^+$</p> <p>1H-ЯМР (DMSO-d_6, 396 МГц): δ: 8,05 (с, 1H) 7,79-7,37 (м, 1H) 7,05-6,93 (м, 4H) 6,85-6,76 (м, 3H) 5,41-5,27 (м, 2H) 4,49-4,42 (м, 1H) 4,25-3,99 (м, 2H) 3,91-3,55 (м, 3H) 3,44-3,38 (с, 3H) 3,27-3,21 (м, 1H) 2,92-2,86 (м, 2H) 2,80-2,72 (м, 1H) 2,46-2,37 (м, 4H), 2,28-2,10 (м, 1H).</p>

	<p><u>4- метоксипирролидин- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамид</u></p>	
24	 <p><u>6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(6S)- 4- [(4- фтор- 3- гидроксифенил)метил]- 1,4- оксазепан- 6- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамид*</u></p>	<p>Амин: способ получения 41 26 мг, 46%.</p> <p>LCMS m/z=613,2 [M+H]⁺</p> <p>¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 396 МГц): δ: 9,57 (д, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,08-7,93 (м, 2H), 7,16-7,11 (м, 1H), 7,03-6,83 (м, 2H), 6,78-6,64 (м, 3H), 5,53 (м, 1H), 5,30 (м, 1H), 4,44-4,12 (м, 3H), 3,96 (м, 1H), 3,84-3,63 (м, 4H), 3,55-3,47 (м, 1H), 2,94-2,67 (м, 5H), 2,49 (м, 4H), 2,34-2,14 (м, 1H).</p> <p>*Стереохимия присвоена произвольно.</p>
25	 <p><u>6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(6R)- 4- [(4- фтор- 3- гидроксифенил)метил]- 1,4- оксазепан- 6- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамид*</u></p>	<p>Амин: способ получения 42 27%.</p> <p>LCMS m/z=613,2 [M+H]⁺</p> <p>¹H-ЯМР (MeOD-d₄, 396 МГц): δ: 8,05 (с, 1H), 7,84 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 6,98-6,84 (м, 5H), 6,74 (м, 1H), 5,52-5,39 (м, 1H), 5,28 (м, 1H), 4,24-4,16 (м, 2H), 4,00-3,97 (м, 1H), 3,78-3,73 (м, 2H), 3,62-3,43 (м, 4H), 2,90-2,70 (м, 3H), 2,47-2,45 (м, 3H), 2,28-2,15 (м, 2H), 1,98 (м, 1H).</p> <p>*Стереохимия присвоена произвольно.</p>

Пример 26

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



6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоновую кислоту (способ получения 29, 109 мг, 0,28 ммоль), 1- {3- [(трет- бутилдиметилсилил)окси]- 4- фторфенил}метанамин (способ получения 57, 79 мг, 0,31 ммоль) и HATU (130 мг, 0,34 ммоль) растворяли в DMF (4,5 мл) в атмосфере N₂ и добавляли DIPEA (108 мг, 0,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Добавляли воду (10 мл) и EtOAc (10 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали водой (3×10 мл) и рассолом (10 мл). После сушки над MgSO₄ растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный материал использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

LCMS $m/z=628,4$ [M+H]⁺

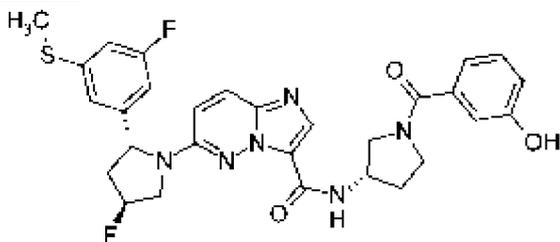
Неочищенный материал растворяли в MeCN (2 мл) и добавляли TEAF.H₂O (117 мг, 0,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до к.т. и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой хроматографией, элюируя H₂O (0,1% NH₃):MeCN (0,1% NH₃) - 2-70% в количестве 15 CV. После лиофилизации получали продукт получали в виде белого твердого вещества (73 мг, 51%).

LCMS $m/z=514,3$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 396 МГц): δ: 9,73 (с, 1H); 8,53 (ушир. с, 1H); 7,98 (д, 1H); 7,93 (с, 1H); 7,06-7,00 (м, 2H); 6,84-6,81 (м, 4H); 6,65 (ушир. с, 1H); 5,38 (д, 1H); 5,13 (м, 1H); 4,45 (м, 1H); 4,23-3,90 (м, 3H); 2,83-2,73 (м, 1H); 2,35 (с, 3H); 2,11-1,94 (м, 1H).

Пример 27

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



К 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3S)- пирролидин- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамиду (способ получения 37, 70 мг, 0,152 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 3-гидроксibenзойную кислоту (23 мг, 0,167 ммоль) и HATU (64 мг, 0,167 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 5 мин, добавляли N-этил- N-изопропилпропан-2-амин (0,053 мл, 0,30 ммоль) и

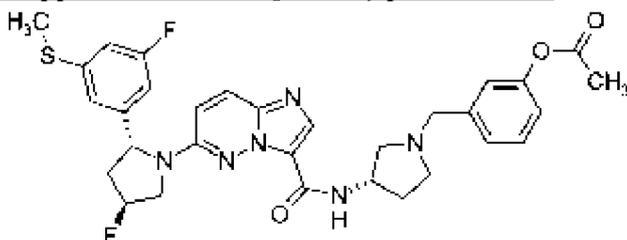
реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение дополнительных 16 ч, а затем элюировали EtOAc (15 мл). Затем ее промывали водой (15 мл), насыщенным рассолом (15 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали с использованием кассеты Biotage® ZIP KP-SIL 45 г (EtOAc:MeOH, от 100:0 до 90:10) с получением твердого вещества, которое загружали на кассету Biotage® C18 и элюировали с использованием градиента (2-95 в 10CV) ACN в воде (обе фазы содержали 0,1% гидроксид аммония). Объединенные фракции упаривали, перерастворяли в EtOAc, промывали водой, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в качестве бесцветного твердого вещества (36 мг, 40%).

LCMS $m/z=579,1$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 396 МГц): δ: 9,61 (д, 1H), 8,73-8,62 (ушир. м, 1H), 7,90-7,97 (м, 2H), 7,19 (м, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,69-6,96 (м, 6H), 5,25-5,54 (м, 2H), 4,83-4,39 (м, 1H), 3,95-4,22 (м, 2H), 3,37-3,84 (м, 3H), 2,77-2,91 (м, 1H), 2,46-2,45 (м, 4H), 1,86-2,29 (м, 3H).

Пример 28

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



6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3S)-1[(3-гидроксифенил)метил]пирролидин- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамид (пример 17, 60,7 мг, 0,107 ммоль) растворяли в пиридине (1,07 мл), добавляли уксусный ангидрид (20 мкл, 0,215 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Пиридин удаляли при пониженном давлении и неочищенный материал растворяли в воде (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии Biotage® (градиент 1-10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в качестве бесцветного твердого вещества (54,6 мг, 84%).

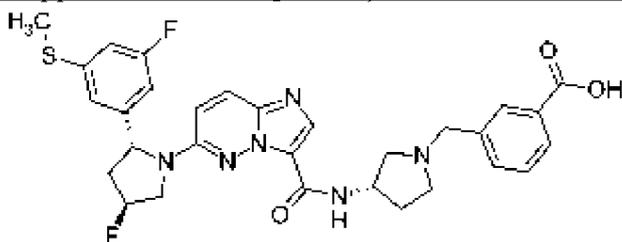
LCMS $m/z=607,2$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (MeOD-d₄, 396 МГц): δ: 8,04 (с, 1H) 7,76 (д, 1H) 7,35 (м, 1H) 7,25 (д, 1H) 7,16 (с, 1H) 7,04 (с, 1H) 7,00-6,98 (м, 1H) 6,92-6,89 (м, 1H) 6,82-6,79 (м, 2H), 5,38-5,25 (м, 2H) 4,66-4,57 (м, 1H) 4,16-4,07 (м, 2H) 3,77 (д, 1H) 3,69 (д, 1H) 3,02-2,75 (м, 4H) 2,46-2,39 (м, 5H) 2,25-2,16 (м, 4H) 1,82-1,72 (м, 1H).

Пример 29

3- {[(3S)- 3- {6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5-

(метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- амидо}пирролидин- 1- ил]метил}бензойная кислота



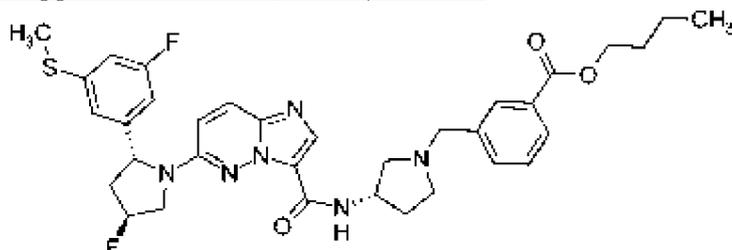
К раствору метил 3- [[(3S)- 3- {6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- амидо}пирролидин- 1- ил]метил}бензоата (пример 16, 234 мг, 0,386 ммоль) в MeOH (2,0 мл) капельно добавляли раствор NaOH (77 мг, 1,93 ммоль, 5,0 экв.) в воде (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. После этого реакционную смесь доводили до pH 4 добавлением 2,0 М HCl, летучие вещества удаляли при пониженном давлении и водную фазу экстрагировали DCM (10 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и доводили до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (100 мг), которое использовали без дальнейшей очистки. Водный слой доводили до сухого состояния, остаток наносили на кассету SNAP KP-SIL Biotage® и очищали, элюируя градиентом MeOH в EtOAc (1-4% в количестве 3 CV, 4-6% в количестве 1 CV, 20% в количестве 1 CV), а затем 20% MeOH в DCM. Правильные фракции собирали и доводили до сухого состояния с получением второй партии указанного в заголовке соединения в качестве бесцветного твердого вещества (101 мг, всего 87%).

LCMS $m/z=593,1[M+H]^+$

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

Пример 30

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



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

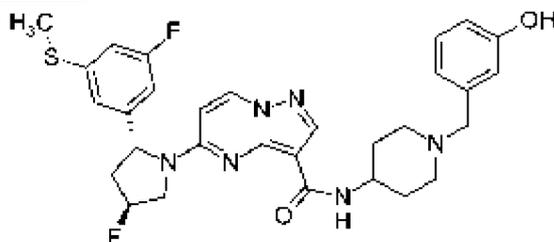
амидо}пирролидин- 1- ил]метил}бензойную кислоту (пример 29, 100 мг, 0,168 ммоль), 4-диметиламинопиридин (4,1 мг, 0,032 ммоль), гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (64 мг, 0,337 ммоль) и н-бутанол (0,077 мл, 0,843 ммоль) растворяли в DMF (0,84 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. После этого добавляли 4-диметиламинопиридин (4,1 мг, 0,032 ммоль), гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (64 мг, 0,337 ммоль) и н-бутанол (0,077 мл, 0,843 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 18 ч. Реакцию гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (15 мл). Органический слой промывали рассолом (3×10 мл), сушили Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией (5% MeOH в DCM в количестве 10 CV). Полученное твердое вещество далее очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (ацетонитрил/вода) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (104 мг, 10%).

LCMS m/z=649,4 [M+H]⁺

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

Пример 31

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



К раствору 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоновой кислоты (способ получения 29, 100 мг, 0,256 ммоль) в DCM (5,0 мл) при к.т. добавляли TRTU (91 мг, 0,307 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли гидрохлорид 3-((4-аминопиперидин-1-ил)метил)фенола (способ получения 50, 68 мг, 0,282 ммоль), а затем DIPEA (148 мг, 1,28 ммоль, 5,0 экв.) и реакционной смеси позволяли перемешиваться в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили и упаривали. Затем неочищенный материал наносили на NP Biotage® (75-100% EtOAc), однако часть указанного в заголовке соединения оставалась на диоксиде кремния. Остаток смывали (50%THF/DCM) и неочищенный материал очищали посредством RP Biotage®. Неочищенный материал наносили на RP biotage и прогоняли

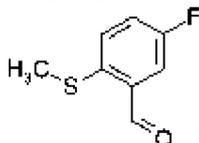
через колонку в основных условиях с получением 972-102-1 в виде белого твердого вещества (10,4 мг, 7%).

LCMS $m/z=579$ $[M+H]^+$

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

Способ получения 1

5- фтор- 2- (метилсульфанил)бензальдегид

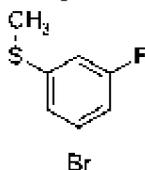


$n\text{-BuLi}$ в гексане (2,5 М, 0,4 мл, 1 ммоль) капельно добавляли к раствору 2-бром-4-фтор-1-(метилсульфанил)бензола (221,0 мг, 1 ммоль) в сухом THF (10 мл) при -78°C в атмосфере N_2 , так чтобы температура поддерживалась ниже -70°C . Добавляли DMF (80,0 мг, 1,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение дополнительных 30 мин. Полученную смесь гасили добавлением ледяного насыщ. водн. раствора NH_4Cl (10 мл), нагревали до к.т. и экстрагировали EtOAc (10 мл). Органические экстракты промывали насыщенным рассолом (10 мл), сушили (MgSO_4), концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гептан:EtOAc (95:5) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (88 мг, 52%).

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

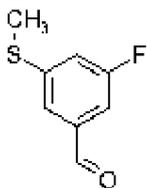
Способ получения 2

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



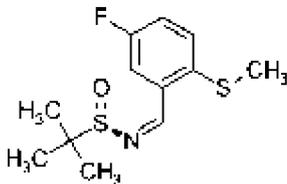
К 1-бром-3,5-дифторбензолу (50,0 г, 259,08 ммоль) в DMF (120 мл) добавляли метантиолат натрия (18,16 г, 259,08 ммоль). Смесь нагревали при 150°C в течение 30 мин, затем охлаждали до к.т., переливали в насыщенный раствор NH_4Cl (250 мл) и экстрагировали МТВЕ (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (150 мл) и рассолом (150 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали с получением желаемого соединения в виде желтого масла (25 г, содержащее остатки растворителя, количественный).

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

Способ получения 33-фтор-5-(метилтио)бензальдегид

n-BuLi (1,6 M раствор в гексане, 2,82 мл, 4,52 ммоль) капельно добавляли через шприц к раствору 1- бром- 3- фтор- 5- (метилсульфанил)бензола (способ получения 2, 1,0 г, 4,52 ммоль) в безводном THF (20 мл) в атмосфере N₂ при -78°C. Смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем капельно добавляли безводный DMF (0,42 мл, 5,43 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение дополнительных 30 мин. Смесь гасили добавлением 20 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl. Два слоя разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл). Органические слои объединяли, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали с получением продукта в виде коричневого масла (0,73 г, 95%).

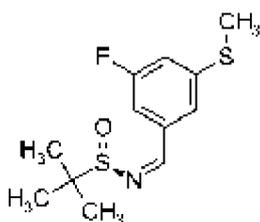
¹H-ЯМР (CDCl₃, 400МГц): δ: 9,95 (с, 1H); 7,50-7,55 (м, 1H); 7,32-7,35 (м, 1H), 7,15-7,20 (м, 1H); 2,48 (с, 3H).

Способ получения 4(R)-N-[(1Z)-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамид

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

LCMS m/z=274,1 [M+H]⁺

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

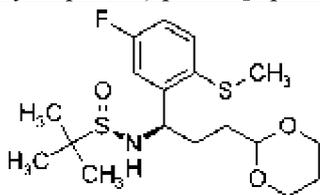


К 3-фтор-5-(метилтио)бензальдегиду (способ получения 3, 7,85 г, 46,12 ммоль), (R)-2-метилпропан-2-сульфинамиду (6,71 г, 55,3 ммоль) в безводном DCM (150 мл) добавляли карбонат цезия (15,0 г, 46,1 ммоль) в атмосфере N₂ и смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (200 мл) и органический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

LCMS $m/z=274,0$ [M+H]⁺

Способ получения 6

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

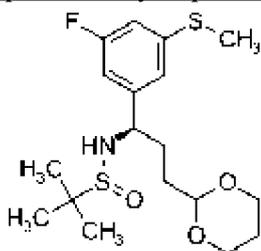


Раствор (0,5 мл) 2-(2-бромэтил)-1,3-диоксолана (1,81 г, 10 ммоль) в сухом THF (5 мл) добавляли к суспензии активированной стружки Mg (729,0 мг, 30,0 ммоль) в атмосфере N₂ (г) в сухом THF (10 мл), и реакционную смесь нагревали до тех пор, пока не начиналось образование соединения Гриньяра. Медленно добавляли оставшийся раствор 2-(2-бромэтил)-1,3-диоксолана (4,5 мл) при поддержании температуры ниже 50°C. После завершения добавления реакционной смеси позволяли остыть до к.т., перемешивали в течение дополнительного 1 ч, а затем повторно охлаждали до -50°C. Капельно добавляли раствор (R)- N- [(1Z)- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]метилен]- 2- метилпропан- 2- сульфинамида (способ получения 4, 270,0 мг, 1 ммоль) в сухом THF (5 мл), реакционную смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч, а затем ей позволяли нагреться до к.т. Добавляли насыщенный водн. раствор NH₄Cl (20 мл) для гашения реакции и смесь распределяли между EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Водный слой далее экстрагировали EtOAc (30 мл) и объединенные органические слои промывали рассолом (60 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гептан:EtOAc, (от 50:50 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (420 мг, 100%).

LCMS $m/z=390,0$ [M+H]⁺

Способ получения 7

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

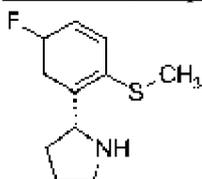


Стружку Mg (2,67 г, 109,82 ммоль) перемешивали в атмосфере N₂ при к.т. в течение 16 ч. Добавляли безводный THF (20 мл), а затем йод (15 мг, 59 мкмоль) и смесь нагревали до тех пор, пока йод не начинал испаряться. Смеси позволяли остыть до к.т., а затем к суспензии магниевой стружки добавляли 2 мл раствора (2 мл) 2-(2-бромэтил)-1,3-диоксолана (7,14 г, 36,6 ммоль) в сухом THF (25 мл). Смесь осторожно нагревали до тех пор, пока не начиналось образование соединения Гриньяра и оставшийся раствор 2-(2-бромэтил)-1,3-диоксолана медленно добавляли при поддержании температуры ниже 50°C. Раствору Гриньяра позволяли охладиться до к.т. в течение 30 мин и перемешивали в течение следующего 1 ч при к.т. Смесь охлаждали до -70°C и добавляли раствор (R)-N-[(1Z)-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамида (способ получения 5, 1,0 г, 3,66 ммоль) в сухом THF (18 мл), перемешивали при -50°C в течение 1 ч и нагревали до к.т. в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь гасили при 0°C водным раствором NH₄Cl (40 мл). Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой (1:1, 200 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и доводили до сухого состояния. Неочищенное желтое масло растворяли в EtOAc (5 мл), наносили на колонку Biotage® ZIP KP-SIL 120 г, элюируя 50-100% EtOAc в гептане. Желаемые фракции упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (1,41 г, 99%).

LCMS m/z=388,1 [M-H]⁺

Способ получения 8

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



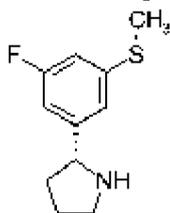
Раствор (R)- N- [(1R)- 3- (1,3- диоксан- 2- ил)- 1- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пропил]- 2- метилпропан- 2- сульфинамида (способ получения 6, 390,0 мг, 1 ммоль) в смеси TFA:вода (10 мл, 20:1) перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли Et₃SiH (1,16 г, 10 ммоль) и реакцию смесь энергично перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь разбавляли толуолом (30 мл), концентрировали в вакууме, а затем подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×30 мл). Остаточное масло

очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя (DCM:MeOH:NH₄OH, от 98:2:0,2 до 95:5:0,5) с получением указанного в заголовке продукта в виде масла (125 мг, 59%).

LCMS $m/z=212,0$ [M+H]⁺

Способ получения 9

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

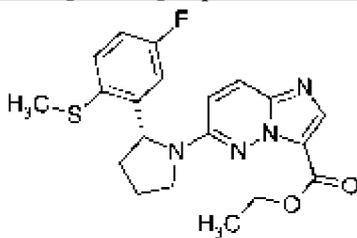


К раствору (R)-N-((R)-3-(1,3-диоксан-2-ил)-1-(3-фтор-5-(метилтио)фенил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (способ получения 7, 1,41 г, 3,62 ммоль) в воде (2 мл) добавляли TFA (36 мл). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Затем добавляли Et₃SiH (4,21 г, 36,2 ммоль) и двухфазный раствор энергично перемешивали при к.т. в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученное неочищенное вещество загружали на кассету SCX в MeOH, кассету ополаскивали 40 мл MeOH и элюировали 7 Н NH₄OH в MeOH (50 мл). Собранные фракции упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (0,65 г, 85%).

LCMS $m/z=212,0$ [M+H]⁺

Способ получения 10

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

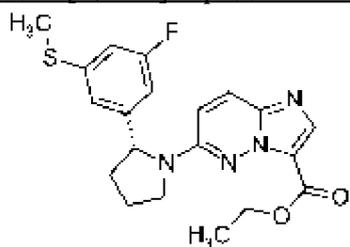


Раствор (2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидина (способ получения 8, 640 мг, 3,03 ммоль) в 4 М HCl в диоксане (20 мл) перемешивали при к.т. в течение 30 мин, а затем концентрировали в вакууме. Добавляли этил 6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксилат (0,59 г, 2,52 ммоль) в DMSO (20 мл) и реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 16 ч. Охлажденную смесь распределяли между водой (20 мл) и EtOAc (20 мл), и слои разделяли. Органическую фазу промывали рассолом (3×20 мл), сушили (MgSO₄) и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (1,13 г, 99%).

LCMS m/z 401,2 [M+H]⁺

Способ получения 11

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

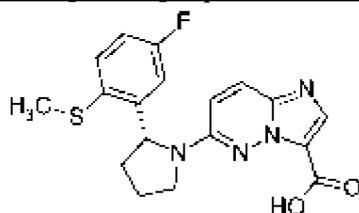


К (2R)-2-(3-фтор-5-(метилтио)фенил)пирролидину (способ получения 9, 0,30 ммоль, 1,2 экв.), этил 6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксилату (0,25 ммоль) и KF (2,8 ммоль, 11 экв.) добавляли DMSO (2 мл) и реакционную смесь нагревали при 130°C. После реакции в течение ночи реакционную смесь охлаждали до к.т. Добавляли воду (10 мл) и EtOAc (10 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали три раза рассолом (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный материал, содержащий указанное в заголовке соединение, использовали без дальнейшей очистки.

LCMS $m/z=401,1$ [M+H]⁺

Способ получения 12

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

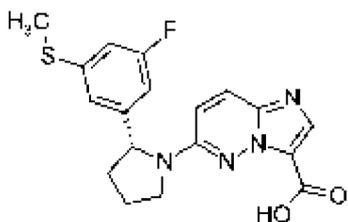


KOH (0,71 г, 12,6 ммоль) порционно добавляли к раствору этил 6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- *b*]пиридазин- 3- карбоксилата (способ получения 10, 1,0 г, 2,52 ммоль) в смеси EtOH:вода (12 мл, 6:1) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали в вакууме, остаток распределяли между водой (20 мл) и DCM (20 мл) и слои разделяли. Водную фазу доводили до pH 4 посредством 2 М раствора HCl, а затем экстрагировали DCM (3×20 мл). Эти объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (999 мг, 99%).

LCMS $m/z=373,2$ [M+H]⁺

Способ получения 13

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

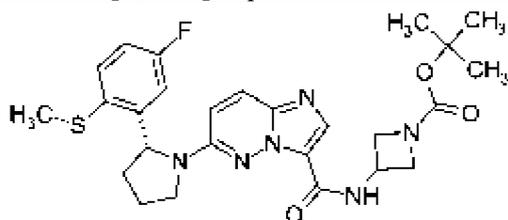


Воду (0,15 мл) и КОН (1,25 ммоль) добавляли к этил 6- [(2R)- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксилату (способ получения 11, 0,25 ммоль) в EtOH (1 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при к.т. Через 1 час к реакционной смеси добавляли воду (10 мл) и DCM (10 мл) и pH доводили до 4. Слои разделяли и водный слой экстрагировали три раза 2- MeTHF (10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и растворитель удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (98%, 91 мг).

LCMS m/z=373,1 [M+H]⁺

Способ получения 14

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

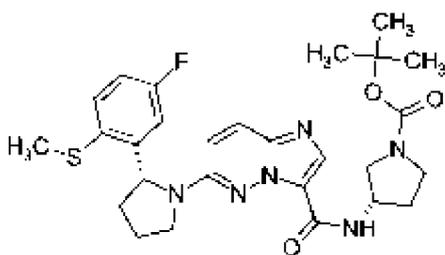


К раствору 6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоновой кислоты (способ получения 12, 150 мг, 0,4 ммоль), НАТУ (183 мг, 0,48 ммоль) и трет-бутил 3-аминоазетидин-1-карбоксилата (76 мг, 0,44 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (0,14 мл, 0,81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

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

Способ получения 15

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



Указанное в заголовке соединение получали (216 мг, неочищенное) из 6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоновой кислоты (способ получения 12) и трет-бутил (S)-3-аминопирролидин-1- карбоксилата в соответствии с методикой, описанной для способа получения 14.

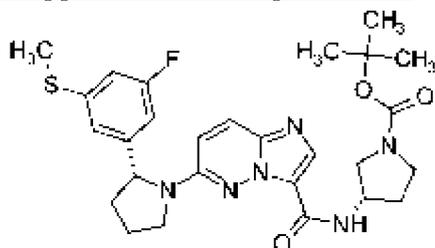
LCMS $m/z=541,2 [M+H]^+$

Способ получения 16

Трет- бутил

(3S)- 3- {6- [(2R)- 2- [3- фтор- 5-

(метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- амидо}пирролидин- 1- карбоксилат



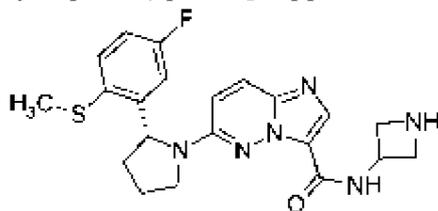
6- [(2R)- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоновую кислоту (способ получения 13, 91 мг, 0,24 ммоль) и HATU (111 мг, 0,29 ммоль) растворяли в DMF (3 мл). Добавляли трет-бутил (S)-3-аминопирролидин-1-карбоксилат (51 мг, 0,27 ммоль), а затем DIPEA (85 мкл, 0,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3,5 ч в атмосфере N_2 и распределяли между водой и МТВЕ. Водную фазу экстрагировали МТВЕ. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над Na_2SO_4 и доводили до сухого состояния в вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дальнейшей очистки (117 мг, 90%).

LCMS $m/z=541,1[M+H]^+$

Способ получения 17

N- (азетидин- 3- ил)- 6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2-

(метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамид



К

раствору

трет- бутил

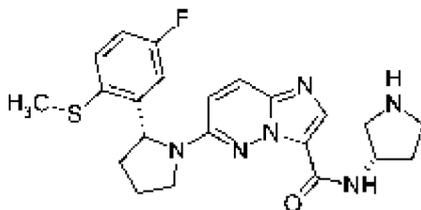
3- {6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2-

(метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- амидо}азетидин- 1- карбоксилата (способ получения 14, 216 мг, 0,4 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с DCM. Неочищенный материал очищали с использованием ионообменной смолы SCX посредством нормально-фазовой хроматографии 2-30 DCM/MeOH с получением указанного в заголовке соединения (169 мг, 59%).

LCMS $m/z=427 [M+H]^+$

Способ получения 18

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

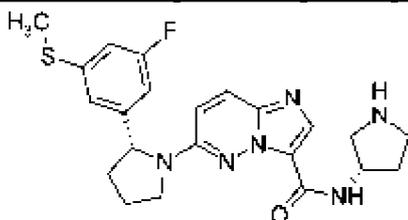


Следующее соединение получали из трет-бутил (3S)- 3- {6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- амидо}пирролидин- 1- карбоксилата (способ получения 15) в соответствии с методикой, описанной в способе получения 17 (140 мг, 64%).

LCMS $m/z=441,3 [M+H]^+$

Способ получения 19

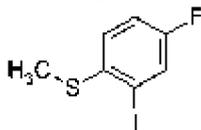
6- [(2R)- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3S)- пирролидин- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамид



Трет-бутил (3S)- 3- {6- [(2R)- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- амидо}пирролидин- 1- карбоксилат (способ получения 16, 117 мг, 0,22 ммоль) растворяли в DCM (1 мл) и капельно добавляли TFA (2 мл) при перемешивании смеси при к.т. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение ночи. После удаления растворителя осадок совместно упаривали с DCM. Неочищенный материал загружали на колонку SCX и элюировали сначала с использованием MeOH, а затем аммиака 7,0 Н в MeOH. Растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 72%).

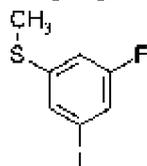
LCMS $m/z=441,1[M+H]^+$

Способ получения 20

4- фтор- 2- йод- 1- (метилсульфанил)бензол

2-бром-4-фтор-1-(метилсульфанил)бензол (0,5 г, 2,26 ммоль) капельно добавляли к суспензии активированной стружки Mg (1,92 г, 79 ммоль) в атмосфере N₂ в сухом THF (80 мл), и реакционную смесь нагревали до тех пор, пока не начиналось образование соединения Гриньяра. Капельно добавляли оставшийся 2-бром-4-фтор-1-(метилсульфанил)бензол (17 г, 76,89 ммоль), так чтобы температуру поддерживать ниже 50°C и после завершения добавления реакционной смеси позволяли остыть до к.т. и перемешивали в течение 16 ч. Раствор добавляли через канюлю в ледяной раствор йода (24,11 г, 94,99 ммоль) в сухом THF (80 мл) при поддержании температуры ниже 10°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч при к.т. в течение 1 ч, а затем переливали в ледяной насыщ. раств. NH₄Cl (300 мл). Смесь концентрировали в вакууме для удаления органических растворителей, а затем экстрагировали Et₂O (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором Na₂S₂O₃, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (21,5 г, 83%).

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

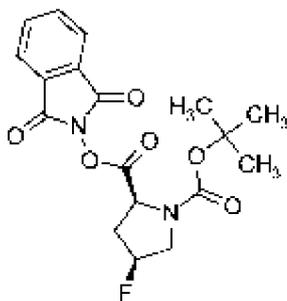
Способ получения 211- фтор- 3- йод- 5- (метилсульфанил)бензол

К перемешиваемому раствору 1,3- дифтор- 5- йодбензола (50,0 г, 208,3 ммоль) в DMF (250 мл) порционно добавляли MeSNa (14,6 г, 208,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительный MeSNa (1,5 г, 21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение дополнительных 30 мин. Реакционной смеси позволяли остыть до к.т., а затем разбавляли дистиллированной водой (250 мл), а затем пять раз экстрагировали МТВЕ (5×150 мл). Затем объединенные органические слои промывали три раза рассолом (3×150 мл). Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желтого масла (61 г). Масло объединяли с партией 54 г, полученной в ходе другого синтеза, с получением в совокупности 115 г (429 ммоль). Проводили очистку колоночной хроматографией с диоксидом кремния (n-гептан) с получением бесцветного масла (84,18 г, 76%).

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

Способ получения 22

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

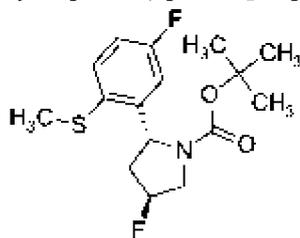


Раствор (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (1,07 г, 4,6 ммоль) в EtOAc (12,5 мл) добавляли к перемешиваемой смеси N-гидроксифталимида (0,75 г, 4,6 ммоль) и N, N'-дихлорогексилкарбодиимида (0,95 г, 4,6 ммоль) в EtOAc (12,5 мл) в атмосфере N₂ (г) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Смесь фильтровали через пробку из диоксида кремния, промывали EtOAc (50 мл) и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное масло перерастворяли в EtOAc (20 мл), промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (4×30 мл) и органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,55 г, 89%).

LCMS $m/z=278,9$ [M-Вос]⁺

Способ получения 23

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

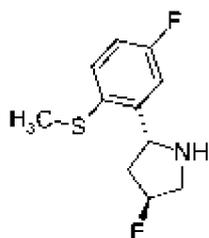


Сухой N, N-диметилацетамид (4 мл) добавляли к комплексу дибромид никеля-глим (0,09 г, 0,291 ммоль) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридину (0,08 г, 0,298 ммоль) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли 4-фтор-2-йод-1-(метилсульфанил)бензол (способ получения 20, 0,51 г, 1,49 ммоль), 1-трет-бутил-2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил) (2S,4S)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилат (способ получения 22, 0,62 г, 1,64 ммоль) и цинковую пыль (0,251 г, 3,84 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 28°C в течение 17 ч. Смесь фильтровали через пробку из диоксида кремния и промывали диэтиловым эфиром (75 мл). Собранный раствор экстрагировали рассолом (4×75 мл), органические слои объединяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гептан:EtOAc, от 100:0 до 90:10, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,24 г, 36%).

LCMS $m/z=230,1$ [M-Вос]⁺

Способ получения 24

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

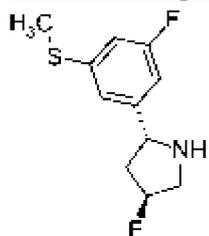


К раствору трет-бутил (2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-карбоксилата (способ получения 23, 1,21 г, 3,67 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли HCl (4 М раствор в диоксане, 10 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением темно-коричневого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

LCMS $m/z=230,0$ $[M+H]^+$

Способ получения 25

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



NiBr₂(глим) (14,33 г, 46,43 ммоль, 15 мол.%) добавляли к 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридину (12,46 г, 46,43 ммоль, 15 мол.%). Колбу продували N₂ в течение 15 мин, а затем проводили добавление сухого N, N-диметилацетамида (325 мл). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ в течение 15 мин. Добавляли 1-фтор-3-йод-5-(метилсульфанил)бензол (способ получения 21, 82,98 г, 309,5 ммоль), 1-трет-бутил-2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил) (2S,4S)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилат (способ получения 22, 175,67 г, 464,3 ммоль) и цинковую пыль (40,47 г, 619,1 ммоль). Температуру контролировали для поддержания внутренней температуры ниже 40°C. Реакционную смесь перемешивали при 28°C в течение 17 ч. Реакционную смесь фильтровали через пробку из диоксида кремния и промывали три раза МТВЕ (3×200 мл). Фильтрат промывали рассолом (2×500 мл), затем 2 М КОН (5×300 мл), и наконец дистиллированной водой (500 мл). Органический слой собирали, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением темно-оранжевого/коричневого остатка (132 г). Этот остаток очищали колоночной хроматографией с диоксидом кремния (на 900 г диоксида кремния), элюируя посредством от чистого n-гептана до 30% МТВЕ в n-гептане с получением трет-бутил (2R,4S)-4-фтор-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-карбоксилата (42,40 г, чистота 70% согласно ¹H-ЯМР) в виде светло-желтого масла, которое содержало примеси

трет-бутил (S)-3-фторпирролидин-1-карбоксилата (30% согласно $^1\text{H-NMR}$).

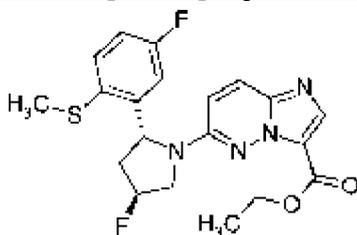
Светло-желтое масло растворяли в MeOH (64 мл) при к.т. в атмосфере N_2 . К нему при 0°C порционно добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (130 мл, 510 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и отбирали в дистиллированную воду (400 мл). Эту водную смесь (pH 2) экстрагировали дважды MTBE (2×250 мл), а затем доводили до pH 10 твердым NaOH. Основной водный слой (pH 10) экстрагировали четыре раза DCM (4×250 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде красноватого/коричневого масла (20,49 г, 89,4 ммоль).

LCMS $m/z=230$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Указанное в заголовке соединение (20,49 г, 89,4 ммоль, 1 экв.) растворяли в сухом 1,4-диоксане (45 мл) в атмосфере N_2 и охлаждали до 0°C . К этому перемешиваемому раствору порционно добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (33,5 мл, 134 ммоль, 1,5 экв.) и смесь перемешивали при этой температуре в течение 15 мин, а затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в качестве соли хлористоводородной кислоты, которую использовали без дальнейшей очистки (23,75 г, в общем 29%).

Способ получения 26

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

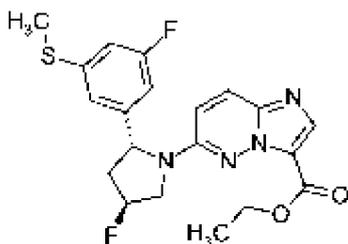


Этил 6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксилат (89 мг, 0,40 ммоль), KF (253 мг, 4,36 ммоль) и (2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин (способ получения 24, 100 мг, 0,38 ммоль) суспендировали в сухом дегазированном DMSO (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 20 ч. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл), промывали водой (15 мл) и рассолом (2×15 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (174 мг, 85%).

LCMS $m/z=419,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Способ получения 27

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

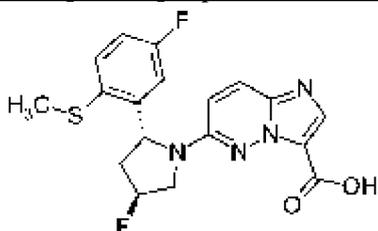


Гидрохлорид (2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидина (способ получения 25, 23,75 г, 89,4 ммоль), KF (46,73 г, 804,3 ммоль), этил 6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксилат (19,76 г, 87,6 ммоль) суспендировали в DMSO (350 мл). Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 82 ч. Реакционной смеси позволяли остыть до к.т., а затем переливали в дистиллированную воду (750 мл), где происходило выпадение в осадок бежевого твердого вещества. Жидкость сливали и твердое вещество промывали дистиллированной водой три раза (3×250 мл). Бежевое твердое вещество отбирали в МТВЕ (500 мл) и разделяли в насыщ. водн. NH₄Cl (500 мл), а затем в конце в рассоле (500 мл). Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением темного красноватого остатка, который использовали без дальнейшей очистки (30,52 г, 82%).

LCMS $m/z=419$ [M+H]⁺

Способ получения 28

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

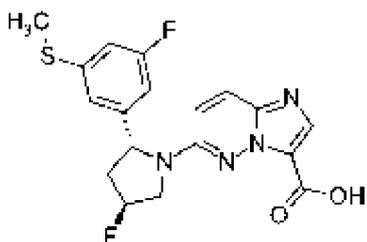


К раствору этил 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- *b*]пиридазин- 3- карбоксилата (способ получения 26, 174 мг, 0,42 ммоль) в EtOH (897 мкл) и воде (143 мкл) добавляли KOH (117 мг, 2,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15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

LCMS $m/z=391$ [M+H]⁺

Способ получения 29

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

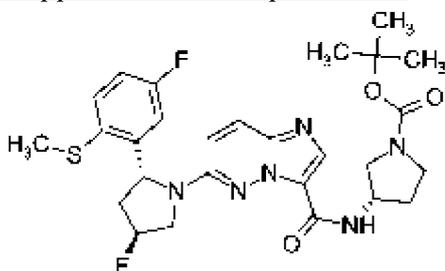


Этил 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксилат (способ получения 27, 30,52 г, 72,9 ммоль) растворяли в EtOH (159 мл) при к.т. К этой перемешиваемой смеси порционно добавляли раствор NaOH (14,59 г, 364,7 ммоль) в воде (26 мл)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

LCMS $m/z=391$ [M+H]⁺

Способ получения 30

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

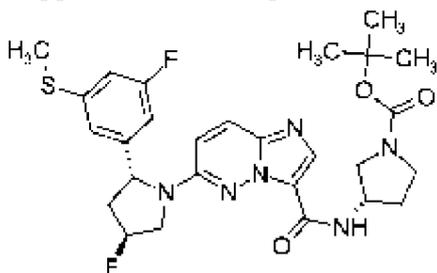


6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоновую кислоту (способ получения 28, 0,30 г, 0,768 ммоль) растворяли в безводном DCM (5,49 мл), а затем TPTU (0,273 г, 0,922 ммоль), и оставляли перемешиваться в атмосфере N₂ в течение 10 мин. Добавляли (S)-(-)-1-Вос-3-аминопирролидин (0,157 г, 0,845 ммоль) и оставляли перемешиваться в течение дополнительных 20 мин при к.т, а затем добавляли DIPEA (0,267 мл, 1,54 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в атмосфере N₂ в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и водой (15 мл), органический слой далее промывали насыщ. NH₄Cl (3×15 мл) и рассолом (15 мл). Органический слой сушили MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки (0,463 г, >99%).

LCMS $m/z=559,1$ [M+H]⁺

Способ получения 31

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

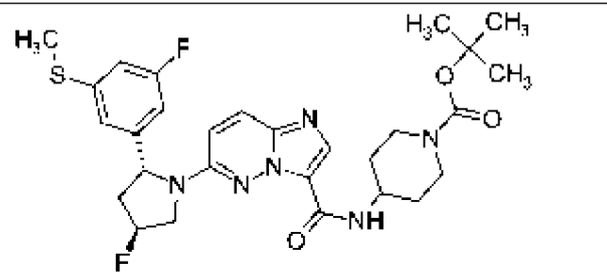
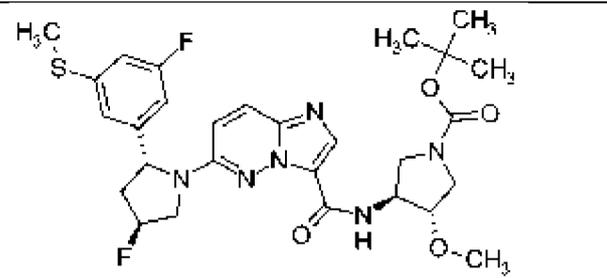
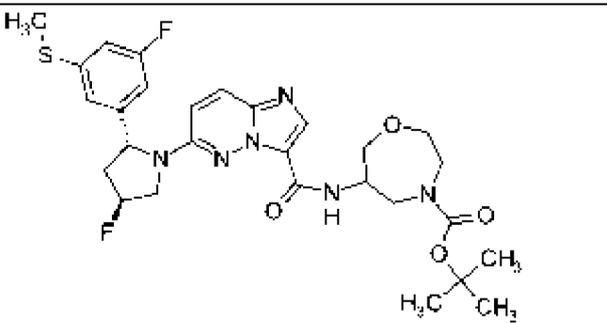


6- [(2R,4S)- 4- Фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоновую кислоту (способ получения 29, 600 мг, 1,54 ммоль) растворяли в DMF (15,84 мл) и перемешивали при к.т. в атмосфере N₂. Добавляли НАТУ (0,699 г, 1,84 ммоль) одной порцией и раствор перемешивали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

LCMS m/z=559,2 [M+H]⁺

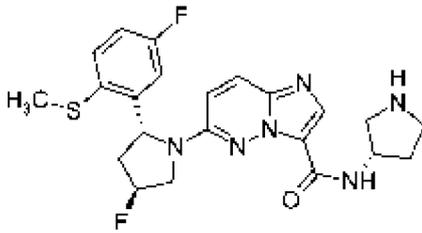
Следующие соединения получали из 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоновой кислоты (способ получения 29) и соответствующих аминов в соответствии с методикой, описанной для способа получения 31.

Способ получения №	Наименование и структура	Исходный материал, выход и данные
32	<p>трет- бутил 3- {6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- амидо}азетидин- 1- карбоксилат</p>	<p>Амин: трет- бутил 3-аминоазетидин- 1- карбоксилат 480 мг, 98%. LCMS m/z=545 [M+H]⁺</p>

33	 <p>Трет- бутил 4- {6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- амидо}пиперидин- 1- карбоксилат</p>	<p>Амин: трет- бутил 4-аминопиперидин- 1- карбоксилат 167 мг, 78%. LCMS m/z=571,2 [M-H]⁺</p>
34	 <p>Трет- бутил (3S,4S)- 3- {6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- амидо}- 4- метоксипирролидин- 1- карбоксилат</p>	<p>Амин: трет- бутил (3S,4S)- 3- амино- 4- метоксипирролидин- 1- карбоксилат 94,6 мг, 78%. LCMS m/z=589,2 [M+H]⁺</p>
35	 <p>Трет- бутил 6- {6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- амидо}- 1,4- оксазепан- 4- карбоксилат</p>	<p>Амин: трет- бутил 6-амино- 1,4- оксазепан- 4- карбоксилат 230 мг, 73%. LCMS m/z=589,3 [M+H]⁺</p>

Способ получения 36

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

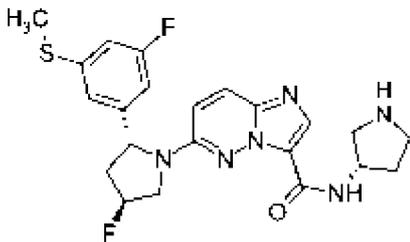


Трет- бутил (3S)- 3- {6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- амидо}пирролидин- 1- карбоксилат (способ получения 30, 0,429 г, 0,768 ммоль) растворяли в DCM (5,91 мл) при к.т. и капельно добавляли TFA (1,69 мл, 14,86 ммоль). Смеси позволяли перемешаться при к.т. в течение 90 мин. Смесь концентрировали в вакууме, затем добавляли DCM (30 мл), а затем вновь проводили концентрирование в вакууме. Это действие повторяли (2×30 мл DCM). Неочищенный остаток загружали на кассету SCX (10 г, предварительно промывая 3 CV MeOH), промывали 4 CV MeOH, а затем в конце элюировали 5 CV 2 M NH₃ в MeOH. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла, который использовали без дальнейшей очистки (0,351 г, количественный).

LCMS $m/z=459,0$ [M+H]⁺

Способ получения 37

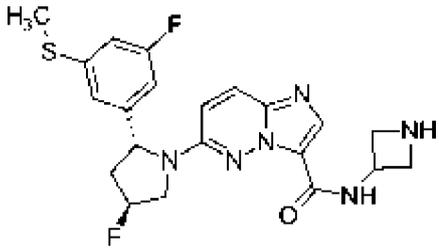
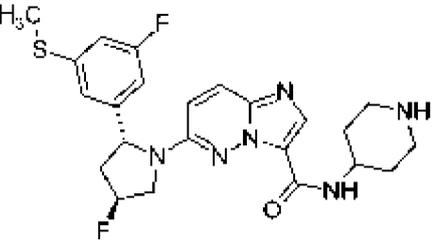
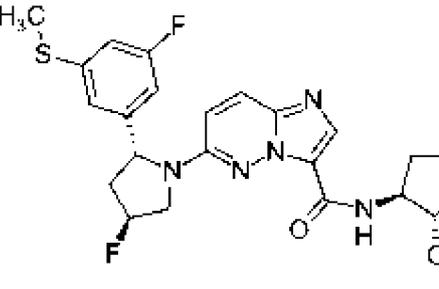
6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3S)- пирролидин- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамид

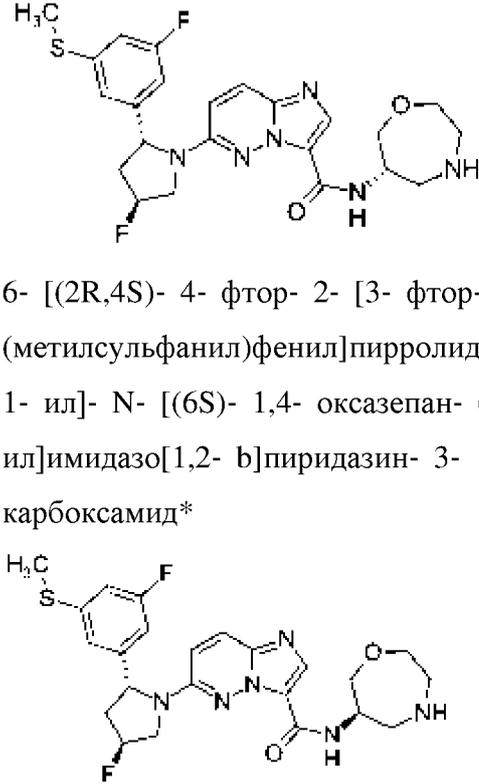


Трет- бутил (3S)- 3- {6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- амидо}пирролидин- 1- карбоксилат (способ получения 31, 0,858 г, 1,54 ммоль) растворяли в DCM (11,81 мл) при к.т. и капельно добавляли TFA (2,27 мл, 29,7 ммоль, 19,35 экв.). Реакционной смеси позволяли перемешаться при к.т. в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а затем совместно упаривали с DCM (3×10 мл). Неочищенный остаток загружали на кассету SCX (5 г, предварительно промывая 3 CV MeOH), промывали 4 CV MeOH, а затем в конце элюировали 5 CV 2 M NH₃ в MeOH. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,722 г, количественный).

LCMS $m/z=459,2$ [M+H]⁺

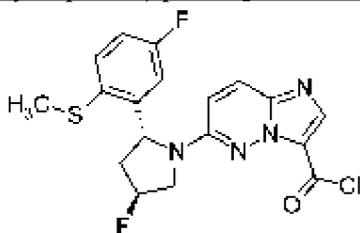
Следующие соединения получали из соответствующих защищенных аминов в соответствии с методикой, описанной в способе получения 37.

Способ получения №	Структура и наименования	Исходный материал, выход и данные
38	 <p data-bbox="438 537 965 795">N- (азетидин- 3- ил)- 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамид</p>	<p data-bbox="1021 264 1428 347">Амин: способ получения 32 0,355 г, 89%.</p> <p data-bbox="1021 369 1372 414">LCMS $m/z=445,0 [M+H]^+$</p>
39	 <p data-bbox="438 1086 965 1344">6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- (пиперидин- 4- ил)имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамид</p>	<p data-bbox="1021 819 1428 907">Амин: способ получения 33 87 мг, 79%.</p> <p data-bbox="1021 929 1372 974">LCMS $m/z=473,2 [M+H]^+$</p>
40	 <p data-bbox="438 1680 965 2004">6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3S,4S)- 4- метоксипирролидин- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамид</p>	<p data-bbox="1021 1368 1428 1456">Амин: способ получения 34 0,0712 г, 91%.</p> <p data-bbox="1021 1478 1372 1523">LCMS $m/z=489,2 [M+H]^+$</p>

<p>41* 42*</p>	 <p>6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(6S)- 1,4- оксазепан- 6- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамид*</p> <p>6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(6R)- 1,4- оксазепан- 6- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамид*</p>	<p>Амин: способ получения 34 44 мг (41) и 17 мг (42), всего 37%.</p> <p>Изомер (41): LCMS $m/z=489,1 [M+H]^+$</p> <p>Изомер (42): LCMS $m/z=489,1 [M+H]^+$</p> <p>Удаление защитной группы Вос проводили с использованием муравьиной кислоты вместо трифторуксусной кислоты в DCM.</p> <p>*Сtereoхимия присвоена произвольно.</p>
--------------------	---	---

Способ получения 43

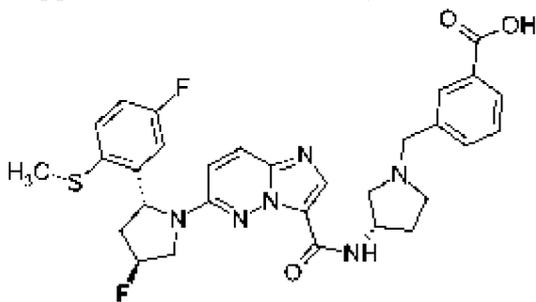
6- [(2S,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]циклопентил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбонилхлорид



К суспензии 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоновой кислоты (способ получения 28, 1,0 г, 2,57 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли оксалилхлорид (390 мг, 0,264 мл, 3,08 ммоль), а затем 1 каплю DMF. Наблюдали выделение газа, и внутренняя температура повышалась до от 20°C до 21°C. Реакцию оставляли перемешиваться при к.т. в течение 30 мин, а затем доводили до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения в качестве светло-желтой пены, которую использовали без дальнейшей очистки.

Способ получения 44

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

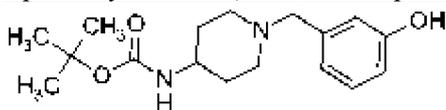


К раствору метил 3- {[[(3S)- 3- {6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- амидо}пирролидин- 1- ил]метил}бензоата (пример 10, 190 мг, 0,313 ммоль, 1 экв.) в MeOH (0,69 мл) добавляли раствор NaOH (62 мг, 1,57 ммоль, 5,0 экв.) в воде (0,46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

LCMS $m/z=593$ [M+H]⁺

Способ получения 45

Трет- бутил N- {1- [(3- гидроксифенил)метил]пиперидин- 4- ил}карбамат

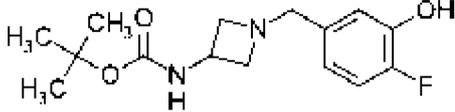
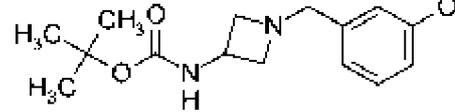
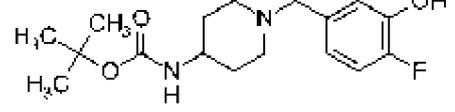


К трет- бутил N- (пиперидин- 4- ил)карбамату (8,19 г, 40,9 ммоль) и 3- гидроксифенилальдегиду (5,00 г, 40,9 ммоль) в DCM (100 мл) при к.т. добавляли уксусную кислоту (3,79 мл, 49,1 ммоль, 1,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем порционно добавляли триацетоксиборгидрид натрия (17,35 г, 81,80 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (250 мл) и органический слой промывали водой (2×250 мл). Водный слой подщелачивали до pH 5 посредством осторожного добавления гидрокарбоната натрия. Затем водную фазу экстрагировали с использованием МТВЕ/EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в качестве бесцветного твердого вещества (9,0 г, 72%).

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

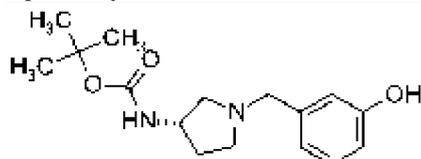
(м, 2H); 1,87-1,57(м, 2H); 1,52-1,34 (м, 10H).

Следующие соединения получали из соответствующих аминов и альдегидов в соответствии с методикой, описанной для способа получения 45.

Способ получения	Структура и наименования	Исходные материалы, выход и данные
46	 <p>трет-бутил N- {1- [(4- фтор- 3- гидроксифенил)метил]азетидин- 3- ил} карбамат</p>	<p>трет- бутил N- (азетидин- 4- ил)карбамат, 4-фтор-3- гидроксibenзальдегид.</p> <p>329 мг, 97%, бесцветное твердое вещество.</p> <p>LCMS m/z=241,0 [M-tBu]⁺</p>
47	 <p>трет-бутил N- {1- [(3- гидроксифенил)метил]азетидин- 3- ил} карбамат</p>	<p>трет- бутил N- (азетидин- 4- ил)карбамат; 3- гидроксibenзальдегид.</p> <p>311 мг, 96%, белое твердое вещество.</p> <p>LCMS m/z=223,1 [M-tBu]⁺</p>
48	 <p>трет- бутил N- {1- [(4- фтор- 3- гидроксифенил)метил]пиперидин- 4- ил} карбамат</p>	<p>трет- бутил N- (пиперидин- 4- ил)карбамат, 4-фтор-3- гидроксibenзальдегид.</p> <p>6,6 г, 76%.</p> <p>¹H-ЯМР (MeOD-d₄; 396 МГц): δ: 6,95 (м, 1H), 6,88 (м, 1H), 6,75-6,67 (м, 1H), 3,39 (с, 2H), 2,82 (м, 2H), 2,07 (м, 2H), 1,81 (м, 2H), 1,51-1,36 (м, 12H).</p>

Способ получения 49

Трет- бутил N- [(3S)- 1- [(3- гидроксифенил)метил]пирролидин- 3- ил]карбамат



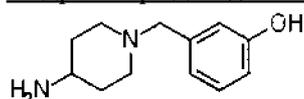
К трет- бутил N- [(3S)- пирролидин- 3- ил]карбамату (20,0 г, 107 ммоль, 1 экв.) и 3-гидроксibenзальдегиду (13,1 г, 107 ммоль, 1 экв.) в DCM (250 мл) при к.т. добавляли уксусную кислоту (6,76 мл, 118 ммоль, 1,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, а затем порционно добавляли триацетоксиборгидрид натрия (45,5 г, 215

ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь осторожно переливали в стакан с насыщ. водн. NaHCO_3 при 0°C и перемешивали в течение ночи. Слои разделяли и водный слой далее экстрагировали DCM (250 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме, затем подвергали азеотропной перегонке с ТВМЕ с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного стеклообразного твердого вещества (33,60 г, количественный).

LCMS $m/z=293$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Способ получения 50

Гидрохлорид 3-((4-аминопиперидин-1-ил)метил)фенола

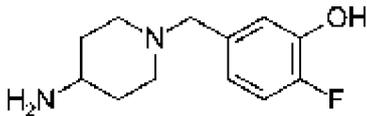


К раствору трет-бутил N- {1- [(3- гидроксифенил)метил]пиперидин- 4-ил} карбамата (способ получения 45, 9,00 г, 29,40 ммоль, 1 экв.) в MeOH (75 мл) добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (37 мл, 146,9 ммоль, 9 экв.) при к.т. в атмосфере N_2 , и полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и растирали с ТВМЕ с получением указанного в заголовке соединения в виде белой соли хлористоводородной кислоты (7,00 г, количественный). Примечание: этот материал является гигроскопическим и должен храниться в атмосфере N_2 .

^1H -ЯМР (MeOD- d_4 ; 400МГц): δ : 7,34-7,19 (м, 1H); 7,02-6,93 (м, 2H); 6,92-6,79 (м, 1H); 4,23 (с, 2H); 3,69-3,36 (м, 3H); 3,15 (ушир. с, 2H); 2,21 (ушир. с, 2H); 1,99 (ушир. с, 2H).

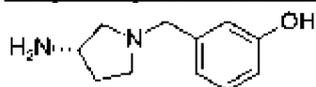
Следующие соединения получали из соответствующих защищенных аминов в соответствии с методикой, описанной для способа получения 50.

Способ получения №	Структура и наименование	Исходный материал, выход и данные
51	<p>гидрохлорид 5-[(3-аминоазетидин-1-ил)метил]-2-фторфенола</p>	<p>Амин: способ получения 46 300 мг, 97%, желтое твердое вещество. ^1H-ЯМР (MeOD-d_4; 396 МГц) δ: 7,18-7,10 (м, 2H), 6,99-6,91 (м, 1H), 4,47-4,32 (м, 5H), 3,66 (с, 2H).</p>
52	<p>гидрохлорид 3-[(3-аминоазетидин-1-ил)метил]фенола</p>	<p>Амин: способ получения 47 267 мг, 99%, белое твердое вещество. ^1H-ЯМР (MeOD-d_4; 396 МГц) δ:</p>

		7,29 (м, 1H), 6,96-6,88 (м, 3H), 4,45-4,35 (м, 7H).
53	 <p>гидрохлорид 5-[(4-аминопиперидин-1-ил)метил]-2-фторфенол</p>	<p>Амин: способ получения 48</p> <p>5,5 г, количественный, не совсем белое твердое вещество.</p> <p>¹H-ЯМР (MeOD-d₄; 396 МГц): δ: 7,19-7,08 (м, 2H), 7,01-6,92 (м, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,55 (д, 3H), 3,12 (м, 2H), 2,23 (м, 2H), 1,98 (м, 2H).</p>

Способ получения 54

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

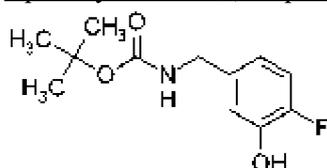


К указанному в заголовке соединению согласно способу получения 49 (33,60 г, 115 ммоль) при к.т. в атмосфере N₂ добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (259 мл, 1,03 моль), и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и подвергали азеотропной перегонке с ТВМЕ (2×100 мл) и DCM (100 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (31,20 г, количественный). Примечание: этот материал является гигроскопическим и должен храниться в атмосфере N₂).

LCMS m/z=193 [M+H]⁺

Способ получения 55

Трет-бутил N- [(4- фтор- 3- гидроксифенил)метил]карбамат

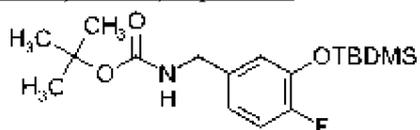


К 5-(аминометил)-2-фторфенолу (500 мг, 3,54 ммоль) в THF (7 мл) при к.т. добавляли гидрокарбонат натрия (893 мг, 10,63 ммоль) в воде (7 мл) и ди-трет-бутилдикарбонат (850 мг, 3,90 ммоль), и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (15 мл), промывали рассолом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

LCMS m/z=240,0 [M-H]⁺

Способ получения 56

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

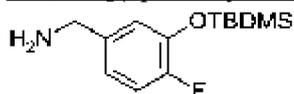


К раствору трет-бутил N- [(4- фтор- 3- гидроксифенил)метил]карбамата (способ получения 55, 294 мг, 1,22 ммоль) в DMF добавляли при к.т. TBDMSCl (276 мг, 1,83 ммоль) и имидазол (125 мг, 1,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, а затем распределяли между водой (20 мл) и EtOAc (20 мл). Органический слой промывали водой (3×20 мл), насыщенным раствором рассола (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде масла янтарного цвета (433 мг, количественный).

LCMS m/z=240 [M-TBDMS]⁺

Способ получения 57

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



К раствору трет-бутил N- ({3- [(трет- бутилдиметилсилил)окси]- 4- фторфенил} метил)карбамата (способ получения 56, 433 мг, 1,22 ммоль) в DCM (2,4 мл), охлажденному до 0°C, капельно добавляли TFA (2,4 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, а затем распределяли между DCM (20 мл) и водой (20 мл). pH довели с использованием NaOH до ~pH 11, слои разделяли и водный слой экстрагировали 20 мл DCM. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (320 мг, количественный).

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

Пример 32 - Фармацевтические композиции для местного применения

Следующие примеры представляют собой фармацевтические композиции для местного применения согласно изобретению.

Фармацевтические композиции для местного применения на основе мази (O)

Состав	O1	O2	O3	O4	O5
Соединение примера 7	5,00	4,38	4,14	4,14	4,14
SR ПЭГ 400	32,67	32,96	23,62	23,62	20,79
Глицерин	18,67	18,83	18,90	18,90	15,97
Пропиленгликоль	9,33	9,42	9,45	9,45	9,10
Transcutol P	9,33	9,42	18,90	18,90	18,90
Октисалат	-	-	-	-	6,10

ВНТ	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
ПЭГ 3350	24,90	-	24,90	-	-
ПЭГ 4000	-	24,90	-	24,90	24,90
Итого	100	100	100	100	100

Фармацевтические композиции для местного применения на основе водного геля (AG) и неводного геля (NAG)

Состав	AG1	AG2	NAG1	NAG2	NAG3
Соединение примера 7	2,60	2,60	2,70	2,70	2,70
SR ПЭГ 400	29,30	29,30	40,20	40,20	34,10
Этанол	-	-	5,00	5,00	5,00
Глицерин	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Пропиленгликоль	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Transcutol P	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Деионизированная вода	14,00	14,00	-	-	-
Бензиловый спирт	2,00	2,00	-	-	-
Октисалат	-	-	-	-	6,10
ВНТ	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
НПС MF	2,00	-	2,00	-	2,00
НПС GF	-	2,00	-	2,00	-
Итого	100	100	100	100	100

Фармацевтические композиции для местного применения на основе крема (CR)

Состав	CR1	CR2	CR3	CR4	CR5
Соединение примера 7	0,80	0,80	1,10	1,10	1,10
SR ПЭГ 400	10,65	9,57	9,33	9,27	9,27
Глицерин	7,90	7,90	12,90	12,90	12,90
Пропиленгликоль	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Transcutol P	15,55	15,63	15,57	15,63	15,63
Деионизированная вода	30,00	30,00	25,00	25,00	25,00
Бензиловый спирт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Tween 80	4,41	4,41	4,32	4,41	4,41
ВНТ	-	-	0,10	0,10	0,10
Аскорбиновая кислота	0,10	0,10	-	-	-
Цетостеариловый спирт	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
Вазелиновое масло	-	7,00	-	7,00	0,90

Span 60	0,59	0,59	0,68	0,59	0,59
Кродамол GTCC	6,00	-	7,00	-	-
Октисалат	-	-	-	-	6,10
Итого	100	100	100	100	100

Примеры 33 - испытания стабильности

Химическая стабильность API

Проводили оценку стабильности активного фармацевтического ингредиента в фармацевтических композициях для местного применения согласно изобретению. Композиции хранили при 25°C и 40°C в течение двух недель, четырех недель и шести месяцев (t=2 недели, t=4 недели и t=6 месяцев).

Состав	Среднее процентное извлечение (% масс./масс.) API					
	t=2 недели		t=4 недели		t=6 месяцев	
	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C
O1	94,51	94,02	92,17	94,49	96,09	90,43
O2	количеств.	95,23	97,07	99,91	-	-
O3	97,64	97,07	96,37	95,14	-	-
O4	99,35	97,06	99,93	количеств.	-	-
O5	количеств.	97,87	количеств.	количеств.	количеств.	количеств.
AG1	96,00	98,83	102,91	101,96	-	-
AG2	количеств.	99,81	104,22	101,22	-	-
NAG1	99,54	98,31	97,68	98,04	-	-
NAG2	99,02	98,27	98,82	98,34	-	-
NAG3	количеств.	количеств.	количеств.	количеств.	97,12	количеств.
CR1	99,75	99,96	количеств.	98,30	-	-
CR2	количеств.	99,49	количеств.	99,49	количеств.	количеств.
CR3	количеств.	99,05	количеств.	количеств.	-	-
CR4	количеств.	количеств.	количеств.	количеств.	-	-
CR5	количеств.	92,71	96,86	93,06	количеств.	97,14

В приведенной выше таблице термин "количеств." означает, что измеряли количественный выход API.

Количество активного фармацевтического ингредиента измеряли посредством ВЭЖХ с использованием следующего способа.

Колонка	XBridge Shield RP18 3,5 мкм, 4,6×150 мм
Длина волны детекции	254 нм
Подвижная фаза А (фаза А)	0,1% фосфорная кислота в воде
Подвижная фаза В (фаза В)	0,1% фосфорная кислота в ацетонитриле

	Время (мин)	% фаза А	% фаза В
Градиентный поток	0	70	30
	2	70	30
	10	60	40
	18	48	52
	22	35	65
	25	35	65
	25,01	70	30
	28	70	30
Первоначальная скорость потока	1 мл/мин		
Температура колонки	30°C		
Объем инъектирования	10 мкл		
Образец и стандартный разбавитель	100% ацетонитрил		
Промывание уплотнения и хранение линии	60:40 об./об. метанол:вода		
Промывание иглы	100% ацетонитрил		

Все из фармацевтических композиций для местного применения согласно изобретению продемонстрировали повышенную химическую стабильность активного фармацевтического ингредиента в испытаниях стабильности как при температуре окружающей среды (25°C), так и при повышенной температуре (40°C).

Физическая стабильность фармацевтических композиций для местного применения

Все из фармацевтических композиций для местного применения на основе мази, водного геля и неводного геля, и крема демонстрируют подходящую физическую стабильность состава, причем мазь, водный гель и неводный гель демонстрируют наибольшую высокую стабильность.

Пример 34 - Нагрузка лекарственным средством

Для всех из местных фармацевтических композиций по настоящему изобретению является благоприятной возможность включения активного фармацевтического ингредиента в высоком количестве (т.е. с высокой нагрузкой API). Из заявленных в формуле изобретения фармацевтических композиций для местного применения мази, водные гели и неводные гели имеют особенно высокую способность к нагрузке API, причем нагрузка API составляет более 4% по массе композиции. Мази имели даже лучшие характеристики, демонстрируя нагрузку API 5% по массе композиции и выше ожидаемого (см. нагрузку лекарственным средством в примере 32). Одним из преимуществ фармацевтических композиций для местного применения с более высокой нагрузкой API

является то, что более высокая концентрация лекарственного средства может быть нанесена на область кожи или слизистой оболочки.

Пример 35 - Тест на раздражение RHE (испытание раздражения in vitro с использованием культур RHE)

В этом примере использовали следующие материалы.

Материал	Каталожный номер	Поставщик
RHE	RHE-24	ZenSkin™
Triton-X 100	C34H62011	Fisher
HCl	SA49	Fisher
Реагент А-МТТ	CT01-5	EMD Millipore
NaOH	SS267	Fisher
PBS	P4417	Fisher

Культуры RHE (ZenSkin®) (площадь поверхности=0,33 см²) уравнивали в течение ночи в инкубаторе с увлажнением при 37°C и 5% CO₂. На следующие сутки RHE извлекали из инкубатора и изучали в отношении остаточной жидкости на апикальной поверхности. Избыточную влагу удаляли стерильным ватным валиком и 30 мкл фармацевтической композиции для местного применения наносили на культуры в трех экземплярах (n=3). В качестве отрицательного контроля служила стерильная вода и в качестве положительного контроля служил 1% Triton X-100. После обработки культуры RHE возвращали в инкубатор на 1 час, а затем осторожно промывали для удаления тестируемого вещества. Затем промытые вставки переносили в новые 12-ячеечные планшеты, предварительно заполненные 0,5 мл свежей среды. Ткани инкубировали в течение 24 часов, культуральную среду заменяли свежей средой и инкубировали в течение дополнительных 18 часов (всего 42 часов от момента обработки).

После инкубации в течение 42 часов культуры тканей переносили в новый планшет, содержащий свежий субстрат МТТ в среде для тканей и помещали в инкубатор при 37°C и 5% CO₂ в течение 2 часов. После инкубации лунки ополаскивали три раза DPBS и переносили в чистые 12-луночные планшеты. Ткани погружали в буфер для лизиса (0,04 Н HCl/изопропанол) по меньшей мере на 2 часа при встряхивании. Раствор для экстракции (0,2 мл) переносили в 96-луночный планшет. Измерение оптической плотности проводили при 570 нм без использования фильтра для сравнения. Значение для пустой лунки (только буфер для экстракции) вычитали из всех лунок в качестве контроля фонового уровня.

Процентную жизнеспособность клеток вычисляли следующим образом: $100 \times [\text{OD}(\text{образец})/\text{OD}(\text{отрицательный контроль})]$. Анализ раздражения RHE считался приемлемым, поскольку положительный контроль (1% triton X-100) продемонстрировал жизнеспособность <20% по сравнению с тканью отрицательного контроля (только вода). Тестируемые составы классифицировали как вызывающие раздражение или не вызывающие раздражение на основе классификаций EU и GHS, в соответствии с

которыми вызывающее раздражение вещество (R38/категория 2) определяется, если средняя относительная жизнеспособность тканей, подвергнутых воздействию тестируемого материала, снижается до уровня ниже 50% относительно отрицательного контроля.

Результаты представлены в таблице ниже и на фиг.1 и 2. Записи с суффиксом PBO (для плацебо) относятся к составам без активного фармацевтического соединения. Данные на фиг.1 и 2 представлены в качестве среднего значения \pm стандартное отклонение (n=3).

Состав	Средняя процентная жизнеспособность	Классификация
O1	130,0	Не вызывающий раздражения
O5	53,9	Не вызывающий раздражения
NAG3	67,5	Не вызывающий раздражения
CR3	114,5	Не вызывающий раздражения
CR5	60,9	Не вызывающий раздражения
O1 PBO	121,4	Не вызывающий раздражения
O5 PBO	112,6	Не вызывающий раздражения
NAG3 PBO	120,0	Не вызывающий раздражения
CR3 PBO	128,5	Не вызывающий раздражения
CR5 PBO	146,9	Не вызывающий раздражения

На фиг.1 представлена средняя процентная жизнеспособность клеток RHE для композиций O1, O5, NAG3, CR3 и CR5.

На фиг.2 представлена средняя процентная жизнеспособность клеток RHE для композиций плацебо (композиции без API) O1, O5, NAG3, CR3 и CR5.

Пример 36 - Исследование проникновения через кожу человека

Проводили эксперимент по проникновению и прохождению через кожу ex vivo с

использованием проточных диффузионных ячеек (MedFlux-НТ®).

Фиг.3 содержит схему процесса MedFlux-НТ, используемого в этом испытании.

Использовали кожу человека в результате косметической операции с удалением излишней кожи (от одного донора). Подкожный жир удаляли механически и кожу нарезали на дерматоме до толщины 500 ± 50 мкм с использованием дерматома Integra Life Sciences Model SB Slimline Dermatome. Кожу хранили при -80°C , если не использовали сразу. Если замораживали, коже позволяли разморозиться при температуре окружающей среды перед помещением в диффузионные ячейки.

Кожу помещали между донорским и реципиентным отделениями MedFlux-НТ. Каждый состав индивидуально наносили на кожу в дозировке 2 мг на cm^2 . Приемная жидкость (PBS+0,01% Brij-O20) непрерывно протекала через отделение над образцом кожи, как показано на фиг.3, в течение 24 часов при скорости 10 мкл мин^{-1} .

Кожу удаляли и эпидермис разделяли под действием нагревания в инкубаторе при 60°C в течение 2 мин. Слои эпидермиса и дермы индивидуально гомогенизировали при 5000 об/мин в течение 3×30 с при температуре окружающей среды в растворителе для экстракции из 90:10 об./об. этанол:вода. Затем гомогенизированные слои эпидермиса и дермы встряхивали на орбитальном устройстве для встряхивания при 130 об/мин при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Гомогенат переносили в 96-луночные планшеты и центрифугировали при усилении приблизительно 3200 g.

Анализ образцов жидкости проводили следующим способом LC-MS/MS способ с использованием верапамила в качестве внутреннего стандарта.

Подвижная фаза А	0,01% муравьиная кислота в воде
Подвижная фаза В	Метанол
Растворитель для продувания	0,01% муравьиная кислота в воде
Растворитель для промывания	Метанол
Инжектированный объем (мкл)	5,0
Мультиплексирование?	Нет
Предколонка	Phenomenex SecurityGuard Ultra C18
Колонка	Supelco Titan C18 2,1×20 мм, 1,9 мкм
Скорость потока (первоначальная) (мл/мин)	0,4
%В (первоначальный)	3
Время прогона (мин.)	2,8
Температура колонки ($^{\circ}\text{C}$)	50

Температура автоматического пробоотборника (°C)	10			
Отводной клапан	Начиная с потока, идущего в отходы, через 36 секунд поток отделялся в LC и через 120 секунд отделялся обратно в отходы			
Временная программа LC	Время (мин)	Скорость потока	% В	Величина
	Первоначальное	0,400	3,0	Первоначальная
	0,20	0,400	3,0	6
	1,70	0,400	100	6
	1,75	0,600	100	6
	2,25	0,600	100	6
	2,30	0,400	3,0	6
	2,80	0,400	3,0	6

На фиг.4 представлена средняя концентрация активного фармацевтического ингредиента (мкг/г), выделенного из эпидермиса (верхний график) и дермы (нижний график) через 24 часа после нанесения на апикальную поверхность кожи фармацевтических композиций для местного применения. Каждый столбик соответствует среднему значению (три донора кожи; n=3 на донора), причем планка погрешности отражает стандартную ошибку среднего значения. Пустой образец представляет собой кожу без нанесенного состава.

Как можно видеть из результатов, фармацевтические композиции для местного применения способны доставлять терапевтические количества активного фармацевтического ингредиента в дерму и эпидермис.

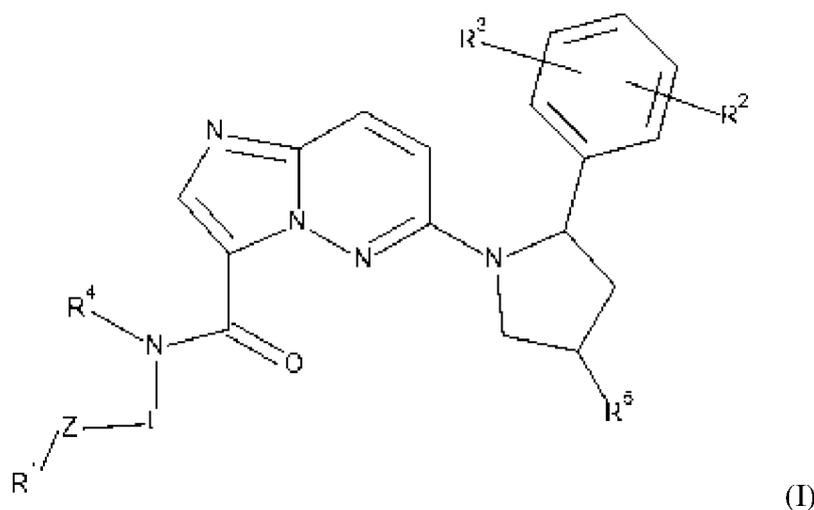
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для местного применения, содержащая

(а) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват в количестве от приблизительно 0,008% до приблизительно 30%, предпочтительно от приблизительно 0,01% до приблизительно 20%, более предпочтительно от приблизительно 0,05% до приблизительно 5%, по массе композиции; и

(б) систему эксципиентов в количестве менее чем приблизительно 99,99% по массе композиции,

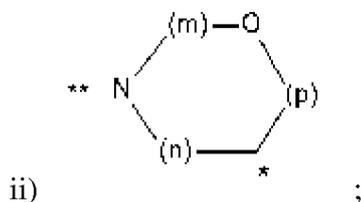
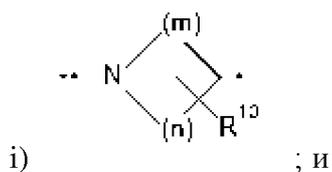
где соединение формулы (I) представляет собой



и где

L представляет собой $(CR^6R^7)_r$;

Z отсутствует или выбран из:



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

m равен 1 или 2;

n равен 1 или 2;

p равен 0 или 1;

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

r равен 0 или 1;

R^1 представляет собой $-XR^9$;

X выбран из $-CH_2-$, $-C(O)-$ и $-S(O_2)-$;

R^2 выбран из H и $-SR^8$;

R^3 выбран из H и галогена;

R^4 выбран из H и (C_1-C_3) алкила;

R^5 выбран из H , гидроксила и галогена;

каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из H и (C_1-C_3) алкила;

R^8 представляет собой метил;

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

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

2. Фармацевтическая композиция для местного применения по п.1, где система эксципиентов содержит ПЭГ, выбранный из от ПЭГ 100 до ПЭГ 900, предпочтительно ПЭГ 400, и предпочтительно где ПЭГ присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 60%, более предпочтительно от приблизительно 5% до приблизительно 50%, по массе композиции.

3. Фармацевтическая композиция для местного применения по п.1 или п.2, где система эксципиентов включает гликоль, многоатомный спирт, моноалкиловый эфир диалкилгликоль или их комбинацию, предпочтительно в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 70%, более предпочтительно от приблизительно 20% до приблизительно 60%, по массе композиции, еще более предпочтительно где система эксципиентов содержит пропиленгликоль и моноэтиловый эфир диэтилгликоля.

4. Фармацевтическая композиция для местного применения согласно любому из предшествующих пунктов, где система эксципиентов содержит

(А) ПЭГ, выбранный из от ПЭГ 100 до ПЭГ 900, предпочтительно ПЭГ 400, и предпочтительно где ПЭГ присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 60%, более предпочтительно от приблизительно 5% до приблизительно 50%, по массе композиции;

(В) гликоль в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 30%, предпочтительно от приблизительно 5% до приблизительно 25%, по массе композиции, предпочтительно гликоль представляет собой пропиленгликоль; и/или

(С) моноалкиловый эфир диалкилгликоля в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 30%, предпочтительно от приблизительно 5% до приблизительно 25%, по массе композиции, предпочтительно моноалкиловый эфир диалкилгликоля представляет собой моноэтиловый эфир диэтилгликоля; и необязательно

(D) многоатомный спирт в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 30%, предпочтительно от приблизительно 5% до приблизительно 25%, по массе композиции, предпочтительно многоатомный спирт представляет собой глицерин.

5. Фармацевтическая композиция для местного применения по любому из предшествующих пунктов, где система эксципиентов содержит

(a) масляную основу, такую как вазелиновое масло, и/или ПЭГ, выбранный из от ПЭГ 1000 до ПЭГ 10000, в количестве приблизительно от 20% до 30% по массе композиции, предпочтительно ПЭГ представляет собой ПЭГ 3350 и/или ПЭГ 4000;

(b) гелеобразующее вещество в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 5%, предпочтительно от приблизительно 1% до приблизительно 3%, по массе композиции, предпочтительно гелеобразующее вещество представляет собой НРС MF или НРС GF, и необязательно где система эксципиентов содержит

(i) воду в количестве приблизительно от 10% до 30% по массе композиции; и

(ii) необязательно консервант, такой как бензиловый спирт, в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 5% по массе композиции; или

(c) (i) воду предпочтительно в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 35% по массе композиции;

(ii) масляную фазу предпочтительно в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 25% по массе композиции;

(iii) смягчительное средство, такое как цетостеариловый спирт и/или Span 60, предпочтительно в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по массе композиции;

(iv) эмульгатор, предпочтительно Tween, такой как Tween 80, и предпочтительно в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 10% по массе композиции; и

(v) необязательно консервант, такой как бензиловый спирт, в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 5% по массе композиции.

6. Фармацевтическая композиция для местного применения по п.5, где масляная фаза содержит один или несколько триглицеридов, таких как кродамол GTCC; вазелиновое масло или их комбинацию.

7. Фармацевтическая композиция для местного применения по любому из предшествующих пунктов, где система эксципиентов содержит

(a) масляную основу, такую как вазелиновое масло, и/или ПЭГ, выбранный из от ПЭГ 1000 до ПЭГ 10000, в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 30% по массе композиции, предпочтительно ПЭГ представляет собой ПЭГ 3350 или ПЭГ 4000; или

(b) гелеобразующее вещество в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 5%, предпочтительно от приблизительно 1% до приблизительно 3%, по массе композиции, предпочтительно гелеобразующее вещество представляет собой НРС MF или НРС GF, и необязательно где система эксципиентов дополнительно содержит

(i) воду в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 30% по массе композиции; и

(ii) бензиловый спирт в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 5% по массе композиции.

8. Фармацевтическая композиция для местного применения по любому из предшествующих пунктов, где композиция содержит антиоксидант, предпочтительно ВНТ или аскорбиновую кислоту, в количестве от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,5%, предпочтительно от приблизительно 0,05% до приблизительно 0,2%, по массе композиции, и необязательно УФ-фильтр, предпочтительно октисалат, в количестве от приблизительно 4% до приблизительно 8% по массе композиции.

9. Фармацевтическая композиция для местного применения по п.1, где

(А) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват присутствует в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 5% по массе композиции;

(В) система эксципиентов содержит

(i) ПЭГ 400 в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 35% по массе композиции;

(ii) глицерин в количестве от приблизительно 12% до приблизительно 22% по массе композиции;

(iii) пропиленгликоль в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по массе композиции;

(iv) моноэтиловый эфир диэтилгликоля в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 25% по массе композиции;

(v) ПЭГ, выбранный из от ПЭГ 1000 до ПЭГ 10000, в количестве приблизительно от 20% до 30% по массе композиции, предпочтительно ПЭГ представляет собой ПЭГ 3350 или ПЭГ 4000; и

(vi) антиоксидант, предпочтительно ВНТ, в количестве от приблизительно 0,05% до приблизительно 0,5% по массе композиции.

10. Фармацевтическая композиция для местного применения по п.1, где

(А) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват присутствует в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 4% по массе композиции;

(В) система эксципиентов содержит

(i) ПЭГ 400, предпочтительно SR ПЭГ 400, в количестве от приблизительно 25% до приблизительно 45% по массе композиции;

(ii) глицерин в количестве от приблизительно 17% до приблизительно 23% по массе композиции;

(iii) пропиленгликоль в количестве от приблизительно 17% до приблизительно 23% по массе композиции;

(iv) моноэтиловый эфир диэтилгликоля в количестве от приблизительно 7% до приблизительно 13% по массе композиции; и

(v) либо

(а) низкомолекулярный спирт, предпочтительно этанол, в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 8% по массе композиции; либо

(b) воду в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 30% по массе композиции; и

бензиловый спирт в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 5% по массе композиции;

(vi) гелеобразующее вещество в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 3%, по массе композиции, предпочтительно гелеобразующее вещество представляет собой НРС MF и/или НРС GF; и

(vii) необязательно антиоксидант, предпочтительно ВНТ, в количестве от приблизительно 0,05% до приблизительно 0,5% по массе композиции.

11. Фармацевтическая композиция для местного применения по п.1, где

(A) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват присутствует в количестве от приблизительно 0,3% до приблизительно 1,5% по массе композиции;

(B) система эксципиентов содержит

(i) ПЭГ 400, предпочтительно SR ПЭГ 400, в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по массе композиции;

(ii) глицерин в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по массе композиции;

(iii) пропиленгликоль в количестве от приблизительно 7% до приблизительно 13% по массе композиции;

(iv) моноэтиловый эфир диэтилгликоля в количестве от приблизительно 12% до приблизительно 17% по массе композиции;

(v) воду в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 35% по массе композиции;

(vi) масляную фазу, содержащую один или несколько триглицеридов, таких как кродамол GTCC; вазелиновое масло или их комбинацию, в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 25%, предпочтительно от приблизительно 3% до приблизительно 9%, по массе композиции;

(vii) цетостеариловый спирт в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 15% по массе композиции; и

(viii) Span 60 в количестве от приблизительно 0,2% до приблизительно 1% по массе композиции; и

(ix) необязательно Tween 80 в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 10% по массе композиции;

(x) необязательно антиоксидант, предпочтительно ВНТ или аскорбиновую кислоту, в количестве от приблизительно 0,05% до приблизительно 0,5% по массе композиции;

(xi) необязательно бензиловый спирт в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 5% по массе композиции; и

(xii) необязательно УФ-фильтр, такой как октисалат, предпочтительно в количестве от приблизительно 4% до приблизительно 8% по массе композиции.

12. Фармацевтическая композиция для местного применения по любому из предшествующих пунктов., где в формуле (I)

R^1 представляет собой $-CH_2R^9$;

R^2 представляет собой $-SR^8$;

R^3 представляет собой H или фтор;

R^4 представляет собой H;

R^5 представляет собой H или фтор;

R^6 представляет собой H;

R^7 представляет собой H;

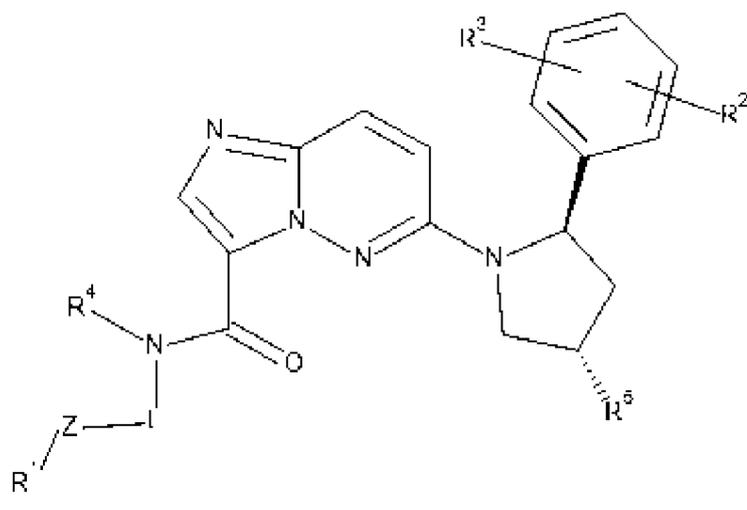
R^9 представляет собой фенил, замещенный гидрокси, где гидроксифенил необязательно дополнительно замещен фтором;

R^{10} представляет собой H;

r равен 0; и/или

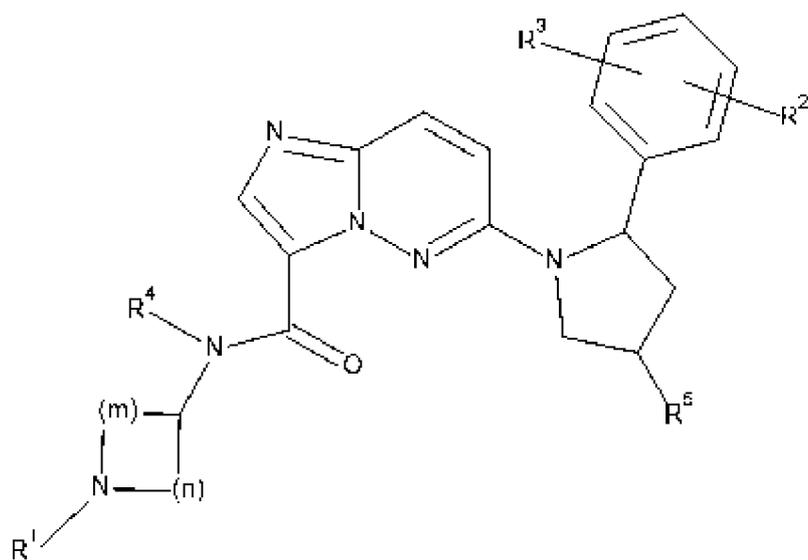
Z отсутствует.

13. Фармацевтическая композиция для местного применения по любому из предшествующих пунктов, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I')



или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L и Z являются такими, как определено в п.1 или п.12.

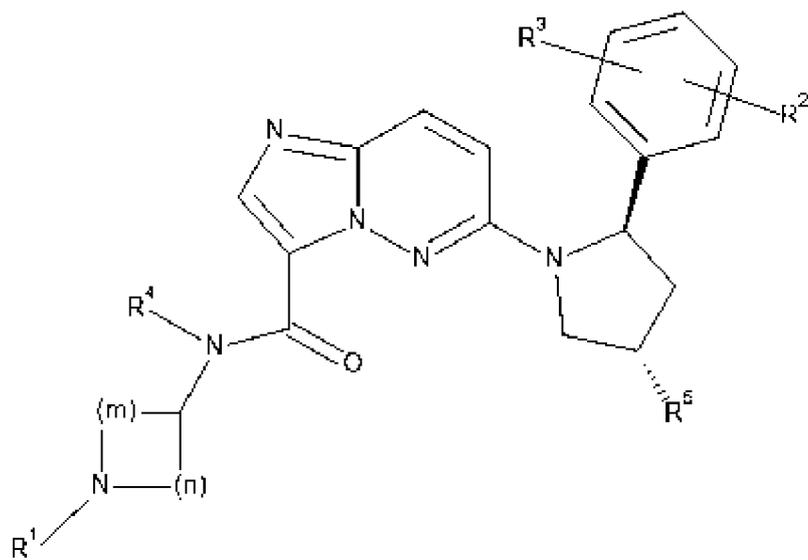
14. Фармацевтическая композиция для местного применения по любому из предшествующих пп., где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia)



(Ia)

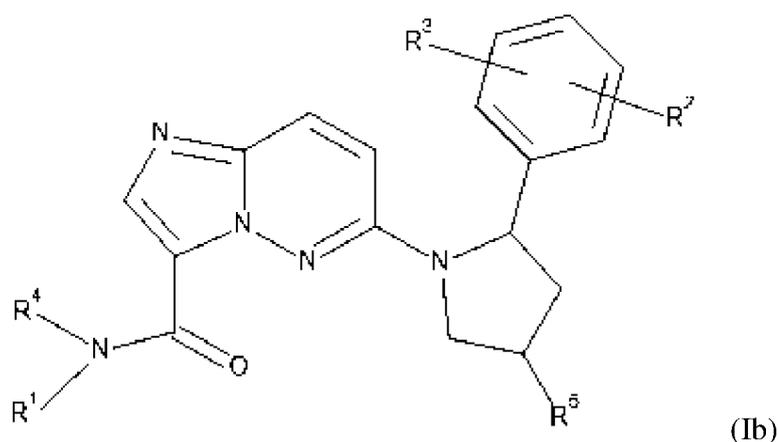
или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, где R¹, R², R³, R⁴, R⁵, m и n являются такими, как определено в любом из пп.1, 12 и 13,

предпочтительно где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia')



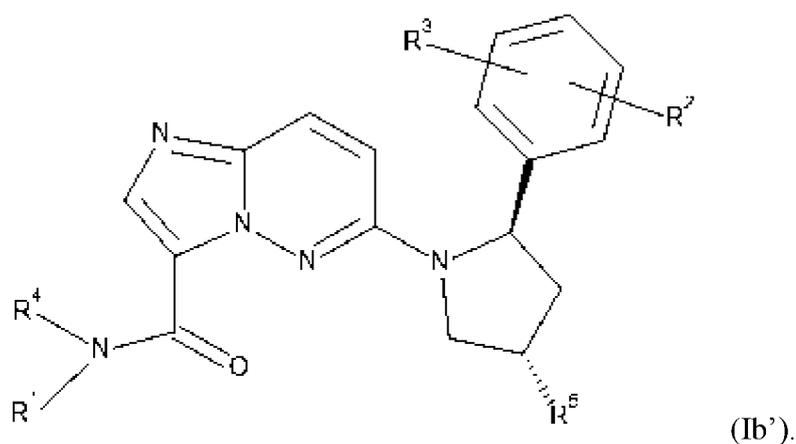
(Ia').

15. Фармацевтическая композиция для местного применения по любому из пп.1-13, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib)



или его фармацевтически приемлемую соль и/или сольват, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено в любом из пп. 1, 12 и 13,

предпочтительно где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib')



16. Фармацевтическая композиция для местного применения по любому из предшествующих пунктов, где соединение формулы (I) выбрано из

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

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

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

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

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

карбоксамиды;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

{1- [(3- гидроксифенил)метил]азетидин- 3- ил}имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамида;

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

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

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

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

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

6- [4- фтор- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [1- (3- гидроксibenzoил)пирролидин- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамида;

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

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

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

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

или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

17. Фармацевтическая композиция для местного применения по любому из предшествующих пунктов, где соединение формулы (I) выбрано из

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

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

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

карбоксамида;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ил]- N- [(3S)-1-[(3-гидроксифенил)метил]пирролидин- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамида;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

амидо}пирролидин- 1- ил]метил}бензоата;

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

или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

18. Фармацевтическая композиция для местного применения по любому из предшествующих пунктов, где композиция содержит дополнительное терапевтическое средство.

19. Фармацевтическая композиция для местного применения по любому из предшествующих пунктов для применения для лечения или предупреждения состояния или нарушения, которое опосредуется Trk, предпочтительно состояние или нарушение опосредуется TrkA, TrkB и TrkC.

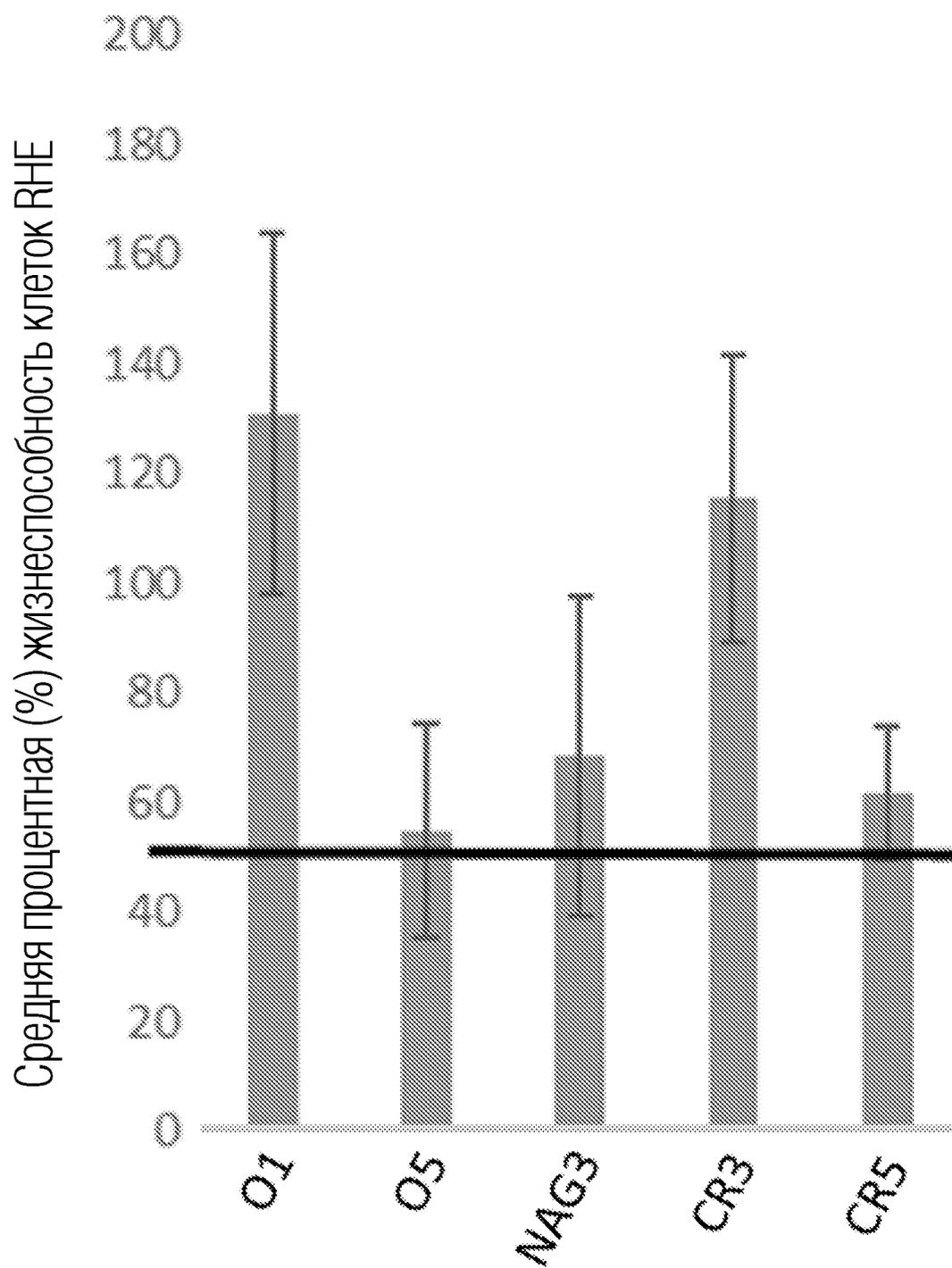
20. Фармацевтическая композиция для местного применения для применения по п.19, где состояние или нарушение представляет собой дерматит, предпочтительно атопический дерматит.

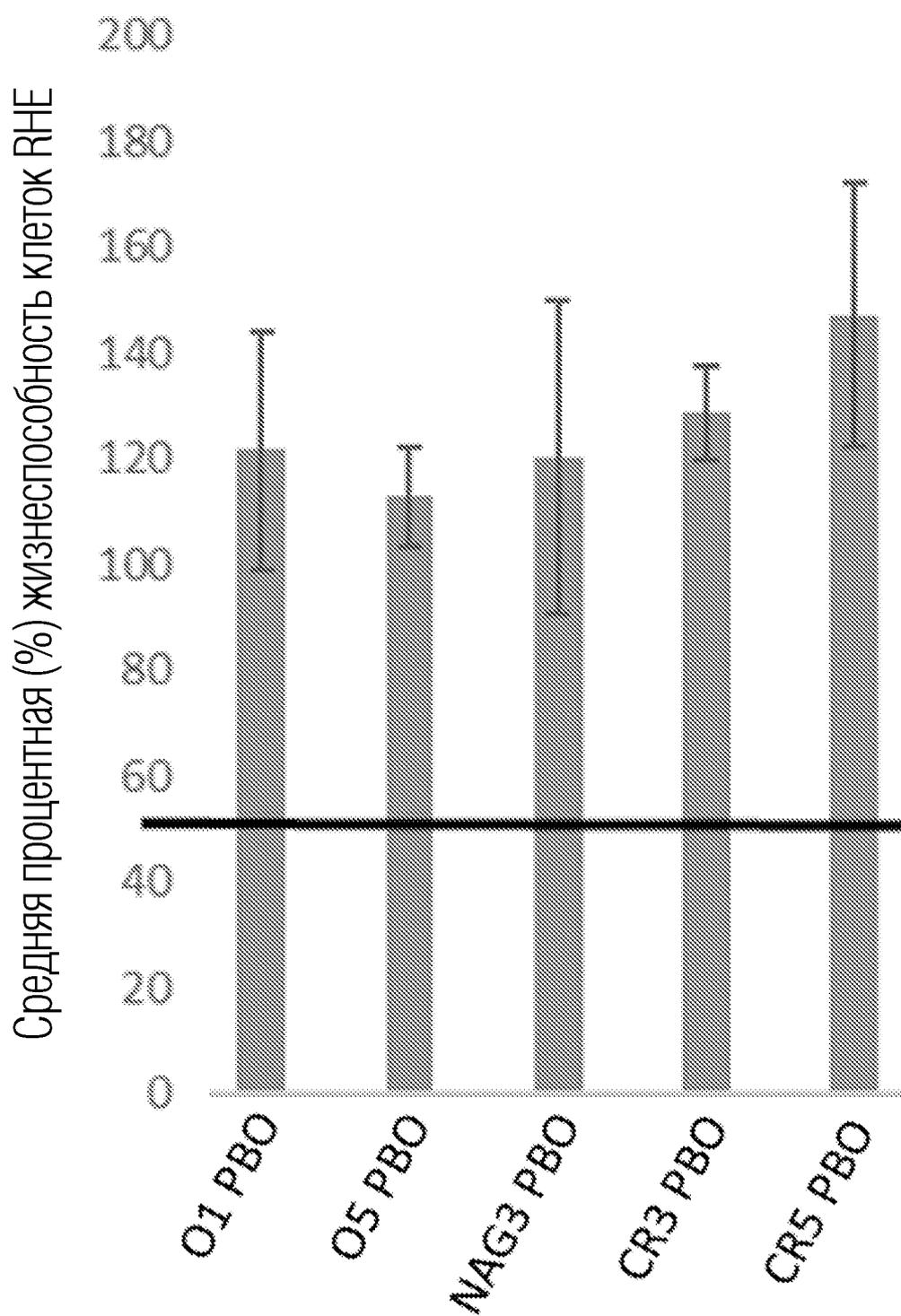
21. Способ предупреждения или лечения состояния или нарушения, которое опосредуется Trk, который включает введение индивидууму терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции для местного применения, как определено в любом из пп.1-18, предпочтительно где состояние или нарушение опосредуется TrkA, TrkB и TrkC.

22. Способ по п.21, где состояние или нарушение представляет собой дерматит, предпочтительно атопический дерматит.

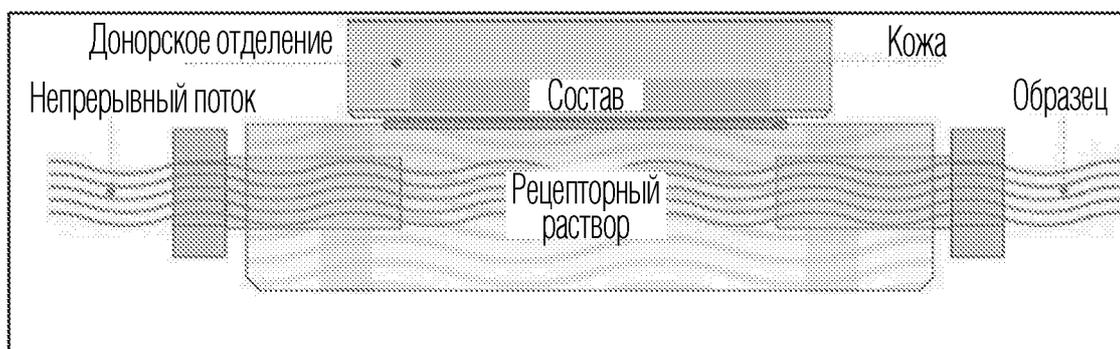
23. Применение соединения формулы (I), как определено в любом из пп.1 и 12-17, для производства лекарственного средства для лечения или предупреждения состояния или нарушения, которое опосредуется Trk, предпочтительно состояние или нарушение опосредуется TrkA, TrkB и TrkC, где лекарственное средство содержит фармацевтическую композицию для местного применения, как определено в любом из пп.1-11 и 18.

24. Применение по п.23, где состояние или нарушение представляет собой дерматит, предпочтительно атопический дерматит.



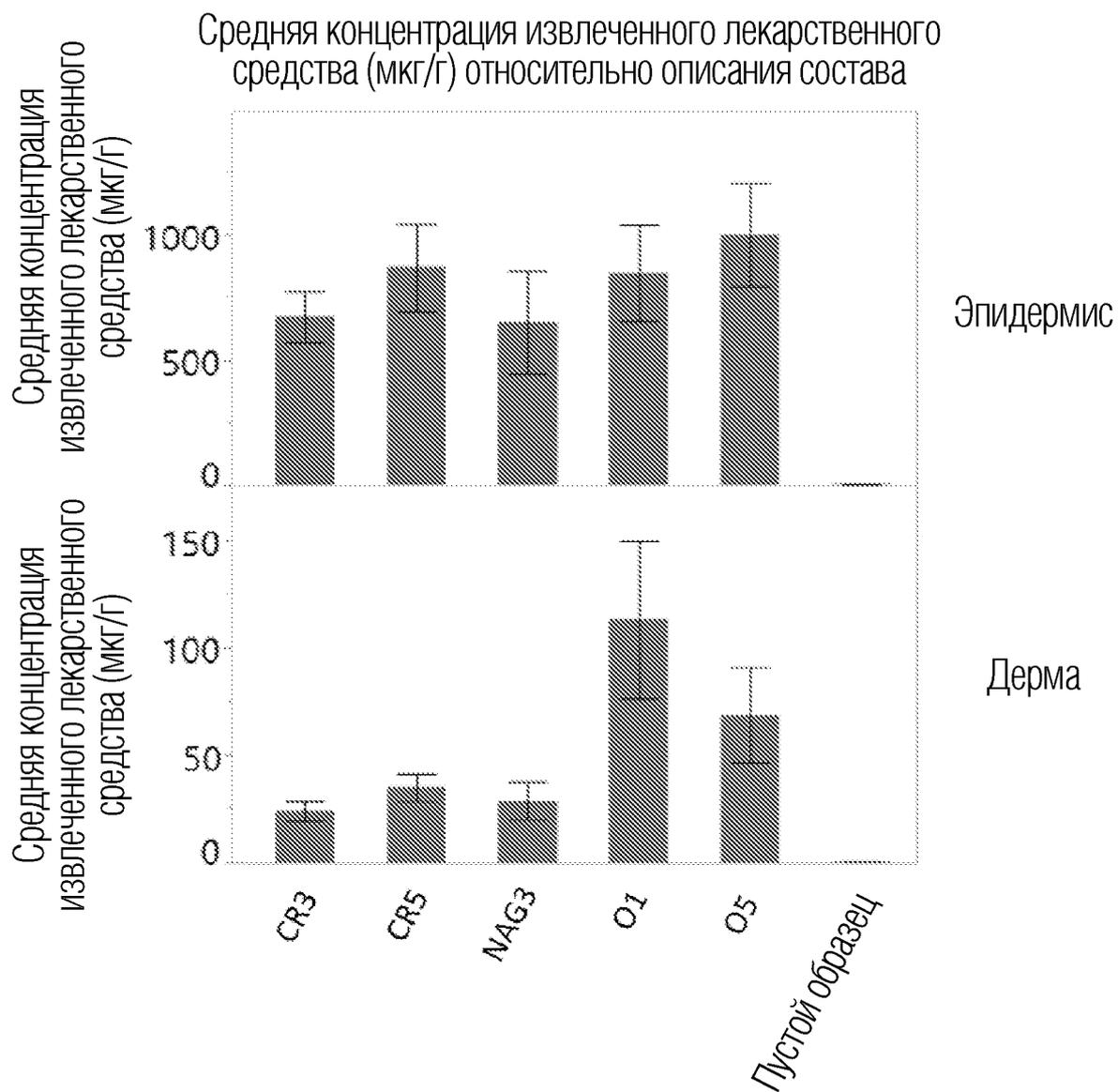


ФИГ. 2



Схематическое представление ячейки MedFlux-HT™

ФИГ. 3



ФИГ. 4