

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291679 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.02(51) Int. Cl. A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.01.22

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/964,532

(32) 2020.01.22

(33) US

(86) PCT/GB2021/050151

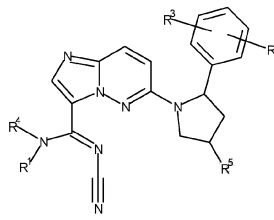
(87) WO 2021/148807 2021.07.29

(71) Заявитель:
БЕНЕВОЛЕНТАИ БАЙО ЛИМИТЕД
(GB)

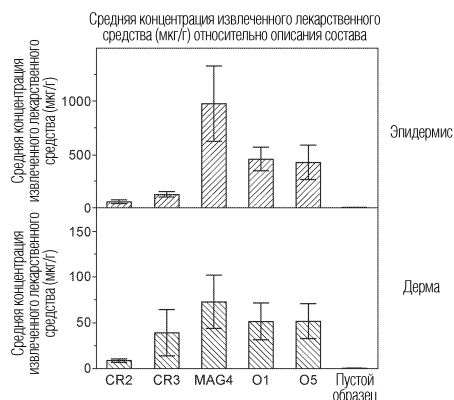
(72) Изобретатель:

Робэс Никола, Эшвуд Майкл,
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 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 соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты, которые являются пригодными для ингибирования Trk.



(I)



A1

202291679

202291679

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 574923EA/23

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, таким как 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 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. Potenziari 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 ck 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 ck 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.

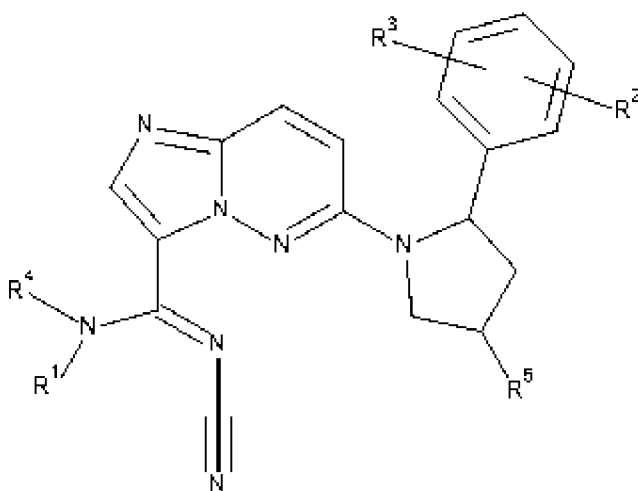
Таким образом, существует потребность в новых фармацевтических композициях для местного применения, содержащих ингибитор Trk, которые могут быть составлены в качестве различных типов составов для местного применения, которые являются стабильными при хранении в течение длительных периодов времени с точки 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

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

(b) систему эксципиентов,

где соединение формулы (I) представляет собой



(I)

где:

R^1 выбран из H, $-XR^7$, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_8) циклоалкила и C-связанного 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S;

X выбран из $-CH_2-$;

R^2 выбран из H и $-SR^6$;

R^3 выбран из H и галогена;

R^4 выбран из H и (C_1-C_3) алкила;

R^5 выбран из H и галогена;

R^6 представляет собой метил;

R^7 представляет собой фенил, замещенный гидрокси, где гидроксифенил необязательно дополнительно замещен галогеном;

при условии, что, если R^2 представляет собой H, тогда R^1 представляет собой XR^7 .

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, более предпочтительно, она представляет собой мазь, 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%, наиболее предпочтительно от приблизительно 15% до приблизительно 50%, по массе композиции.

Система эксципиентов может включать гликоль, моноалкиловый эфир диалкилгликоля или их комбинацию. Предпочтительно, чтобы гликоль, моноалкиловый эфир диалкилгликоля и их комбинация присутствовали в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 70%, более предпочтительно от приблизительно 20% до приблизительно 55%, 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, "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 чем по меньшей мере 0,2% по массе, предпочтительно по меньшей мере 1% по массе, более предпочтительно по меньшей мере 1,5% по массе, еще более предпочтительно 1,5% 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

(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%, наиболее предпочтительно от приблизительно 15% до приблизительно 50%, по массе композиции;

(В) гликоль в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 30%, предпочтительно от приблизительно 5% до приблизительно 25%, более предпочтительно от приблизительно 10% до приблизительно 20%, по массе композиции, предпочтительно гликоль представляет собой пропиленгликоль; и/или

(С) моноалкиловый эфир диалкилгликоля в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 40%, предпочтительно от приблизительно 10% до приблизительно 35%, более предпочтительно от приблизительно 15% до приблизительно 30%, 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.

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 15% 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 и многоатомный спирт. Гелеобразующее вещество может присутствовать 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).

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

полиэтилентриолы, в частности, содержащие от 4 до 8 элементов оксида этилена, и их смеси. Многоатомный спирт может присутствовать в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 25% по массе композиции. Предпочтительным многоатомным спиртом является глицерин.

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 30% 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 или феноксизтанол, предпочтительно феноксизтанол.

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 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 включает

(а) масляную основу, такую как вазелиновое масло и/или ПЭГ, выбранный из от ПЭГ 1000 до ПЭГ 10000, в количестве приблизительно от 15% до 30% по массе композиции, предпочтительно ПЭГ представляет собой ПЭГ 3350 или ПЭГ 4000; или

(b) (i) 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

(ii) многоатомный спирт, предпочтительно глицерин, в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 25% 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

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

(B) систему эксципиентов, которая содержит

(i) ПЭГ 400 в количестве от приблизительно 35% до приблизительно 50% по массе композиции;

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

(iii) моноэтиловый эфир диэтилгликоля в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 35% по массе композиции;

(iv) ПЭГ, выбранный из от ПЭГ 1000 до ПЭГ 10000, в количестве приблизительно от 15% до 25% по массе композиции, предпочтительно ПЭГ представляет собой ПЭГ 3350 или ПЭГ 4000; и

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

Конкретная композиция на основе неводного геля 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 3% 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 1% до приблизительно 25% по массе композиции;

(iii) пропиленгликоль в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 25% по массе композиции;

(iv) моноэтиловый эфир диэтилгликоля в количестве от приблизительно 22% до приблизительно 28% по массе композиции; и

(v) низкомолекулярный спирт, предпочтительно этанол, в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 13% по массе композиции;

(vi) гелеобразующее вещество в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 3%, по массе композиции, предпочтительно гелеобразующее вещество представляет собой НРС MF 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 0,05% до приблизительно 2% по массе композиции;

(В) систему эксципиентов, которая содержит

(i) ПЭГ 400, предпочтительно SR ПЭГ 400, в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 28% по массе композиции;

(ii) пропиленгликоль в количестве от приблизительно 7% до приблизительно 17% по массе композиции;

(iii) моноэтиловый эфир диэтилгликоля в количестве от приблизительно 12% до приблизительно 18% по массе композиции;

(iv) воду в количестве от приблизительно 17% до приблизительно 28% по массе композиции;

(v) Tween 80 в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 10% 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;

(viii) Span 60 в количестве от приблизительно 0,2% до приблизительно 1,5% по массе композиции; и

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

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

(xi) необязательно консервант, такой как феноксиэтанол, в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 3% по массе композиции; и

(xii) необязательно УФ-фильтр, такой как октисалат.

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 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).

Предпочтительно, чтобы фармацевтические композиции для местного применения по изобретению имели значение pH, которое означает, что они являются пригодными для нанесения на кожу или слизистую оболочку индивидуума. Композиции могут иметь pH от приблизительно 4,0 до приблизительно 10,0, предпочтительно от приблизительно 4,5 до приблизительно 9,0, более предпочтительно от приблизительно 5,0 до приблизительно 7,8.

Ниже приводятся конкретные варианты осуществления соединения формулы (I).

В одном варианте осуществления изобретения, как определено в настоящем описании где-либо выше, R^1 выбран из $-XR^7$, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_8) циклоалкила и С-связанного 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S.

В следующем варианте осуществления изобретения, как определено в настоящем описании где-либо выше, R^1 выбран из (C_1-C_6) алкила и (C_3-C_8) циклоалкила.

В альтернативном дополнительном варианте осуществления изобретения, как определено в настоящем описании где-либо выше, R^1 выбран из $-XR^7$ и С-связанного 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S.

В следующем варианте осуществления изобретения, как определено в настоящем описании где-либо выше, R^1 представляет собой (C_1-C_6) алкил.

В следующем варианте осуществления изобретения, как определено в настоящем описании где-либо выше, R^1 выбран из $-XR^7$ и С-связанного 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-2 гетероатомов, выбранных из N и O.

В другом варианте осуществления изобретения, как определено в настоящем описании где-либо выше, R^2 is $-SR^6$.

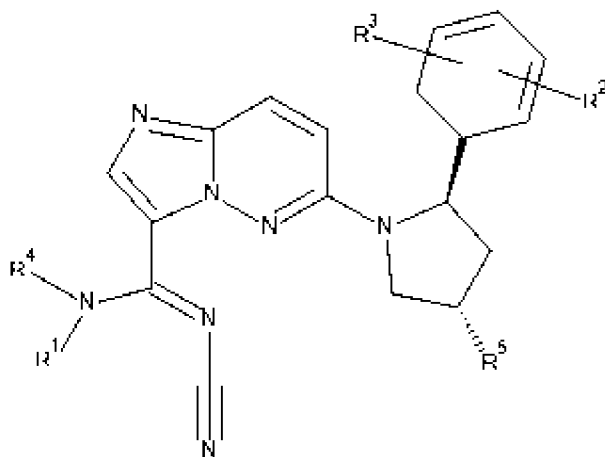
В другом варианте осуществления изобретения, как определено в настоящем описании где-либо выше, R^3 представляет собой H или фтор.

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

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

В другом варианте осуществления изобретения, как определено в настоящем описании где-либо выше, R^7 представляет собой фенил, замещенный гидроксигруппой, где гидроксифенил необязательно дополнительно замещен фтором.

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



(Ia)

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 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, 2, 3, 4, 5, 6 и 7, 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:

N'-циано-6-[2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3R)-оксан-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксимидамида;

N'-циано-6-[2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(оксан-3-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксимидамида;

N'-циано-N-этил-6-[4-фтор-2-[5-фтор-3-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксимидамида;

N'-циано-N-этил-6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксимидамида;

N-бутил-N'-циано-6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксимидамида;

N'-циано-N-циклогексил-6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксимидамида; и

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

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:

(Z)-N'-циано-6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3R)-оксан-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксимидамида;

(Z)-N'-циано-6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3S)-оксан-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксимидамида;

(Z)-N'-циано-N-этил-6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-3-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксимидамида;

(Z)- N'- циано- N- этил- 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксимидамида;

(Z)- N- бутил- N'- циано- 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксимидамида;

(Z)- N'- циано- N- циклогексил- 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксимидамида; и

(Z)- N'- циано- 6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3- гидроксифенил)метил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксимидамида; 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 насыщенному разветвленному или неразветвленному 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 циклодецил, 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, в более подходящем случае 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 (ТНФ), 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, аспаргат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфат, фумарат, глутептат, 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.

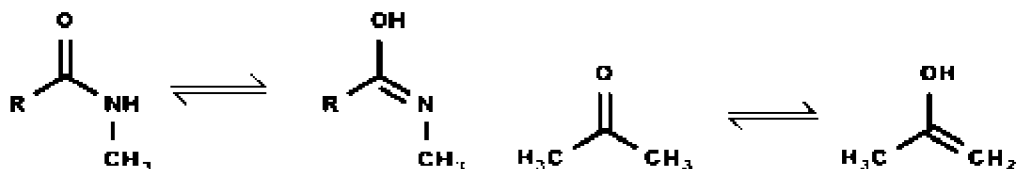
Соединения по изобретению, которые содержат группы, способные выступать в качестве доноров и/или акцепторов водородных связей, могут быть способными

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 соединение 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 энантимерно 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 арилкарбонил-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 меченным реагентом не изотопно меченного 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 D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -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") и главе 5 ("Protection for the Carboxy 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 по изобретению 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 по изобретению.

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

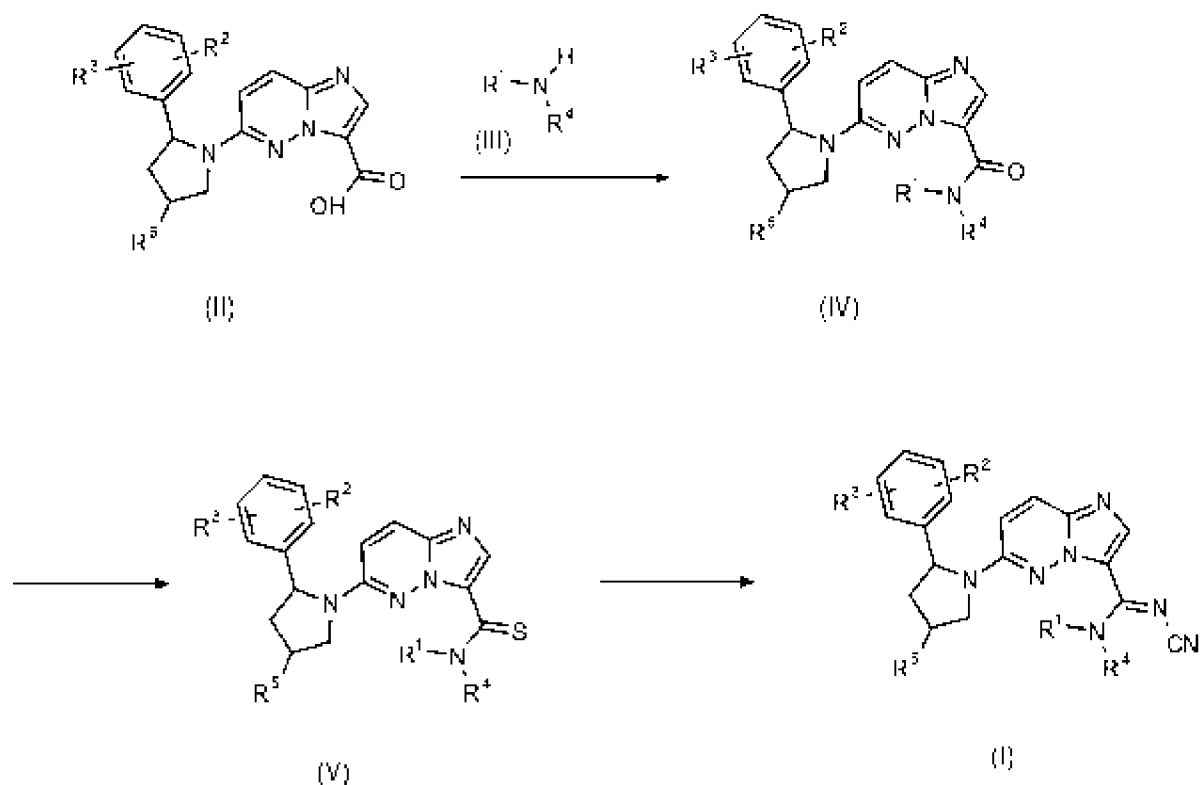


Схема 1

Амин формулы (III) является коммерчески доступным или может быть получен аналогично способам, известным в литературе, или как проиллюстрировано на **схеме 6**.

Соединение формулы (IV) может быть получено 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 NHTU, в присутствии подходящего органического основания, как правило, DIPEA, в подходящем растворителе, таком как DMF, при комнатной температуре.

Соединения формулы (I)(A), где R¹ представляет собой XR⁷, могут быть получены из соединений формул (IV)(A), (VI), (VII) и (VIII), как проиллюстрировано на **схеме 2**.

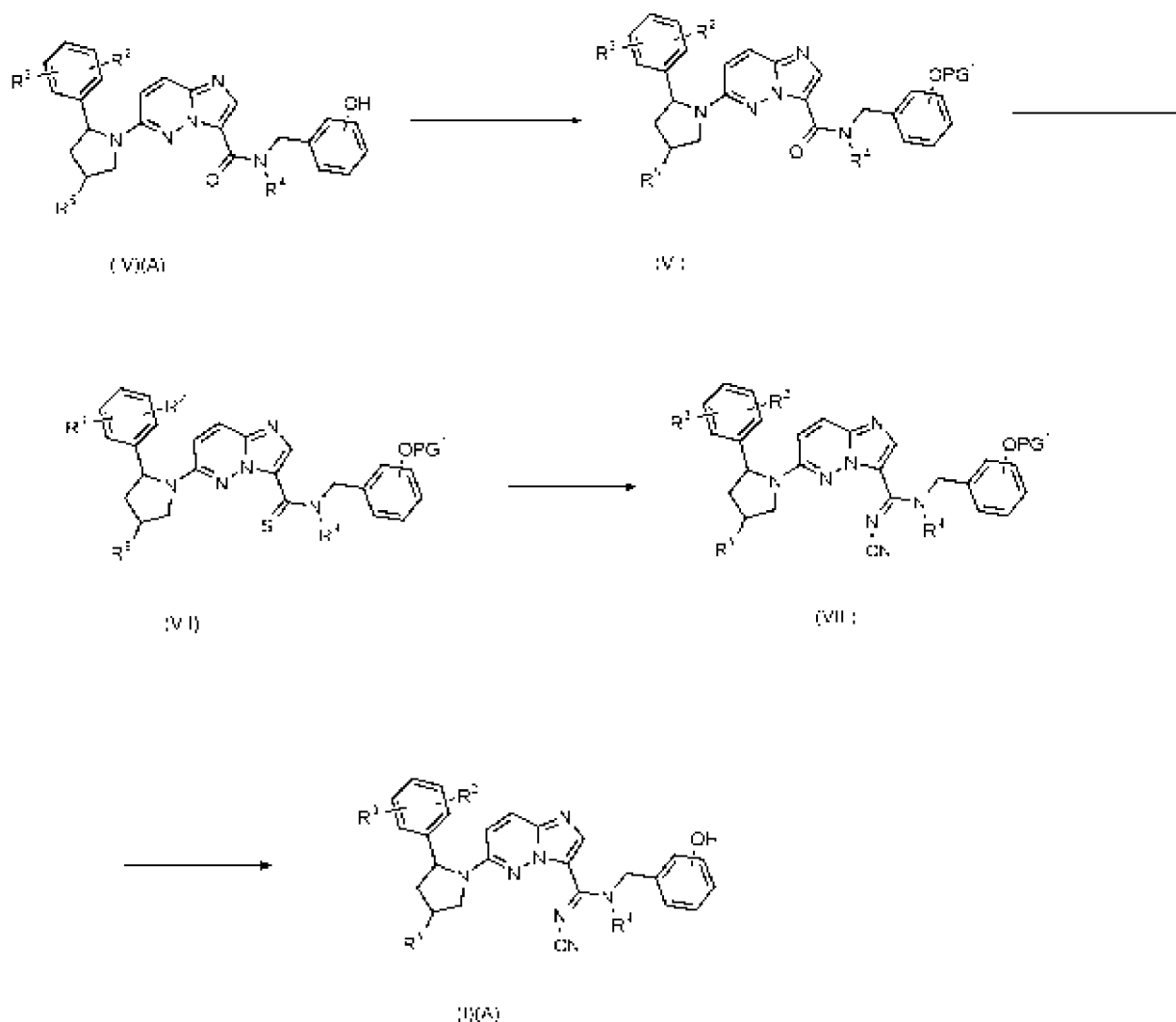


Схема 2

PG¹ представляет собой подходящую защитную группу фенола, как правило, группу силилового простого эфира и предпочтительно TBDMS.

Соединение формулы (VI) может быть получено путем защиты соединения формулы (IV)(A), с использованием подходящей силильной защитной группы в подходящем растворителе. Предпочтительные условия включают обработку соединения формулы (IV)(A) посредством TBDMSCl в присутствии избытка имидазола в DMF при комнатной температуре.

Соединение формулы (VII) может быть получено путем тионирования соединения формулы (VI), как описано на схеме 1, для получения соединения формулы (V).

Соединение формулы (VIII) может быть получено посредством обработки соединения формулы (VII) цианамидом, как описано на схеме 1, для получения соединения формулы (I).

Соединение формулы (I)(A) может быть получено путем удаления защитной группы соединения формулы (VIII) в кислых условиях или в присутствии фторида тетраалкиламмония в подходящем растворителе. Предпочтительные условия включают обработку соединения формулы (VIII) посредством TEAF в MeCN при повышенных температурах, таких как 50°C.

Соединение формулы (IV) может быть получено из соединений формул (III), (IX), (X) и (XI), как проиллюстрировано на **схеме 3**.

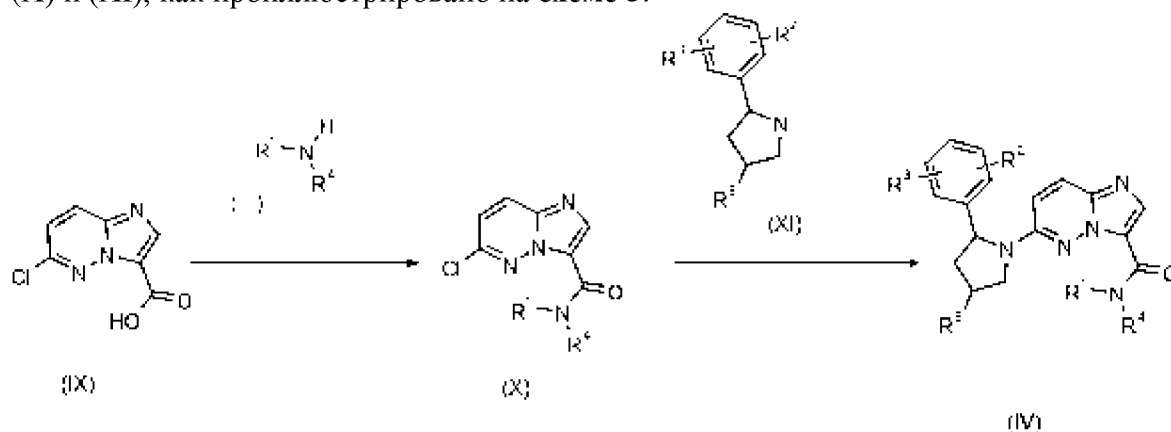


Схема 3

Соединение формулы (IV)(A) (соединение формулы (IV), где R¹ представляет собой XR⁷) также могут быть получены, как проиллюстрировано на **схеме 3**.

Соединение формулы (IX) является коммерчески доступным.

Соединения формулы (XI) 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 (VIII) могут быть получены по аналогии со способами, описанными Huihui et. al. (J. Am. Chem. Soc., 2016, 138, 5016-5019). Альтернативно они могут быть получены, как описано на **схеме 5** ниже.

Амид формулы (X) может быть получен путем образования амидной связи между кислотой формулы (IX) и амином формулы (III) в присутствии подходящего агента реакции сочетания и органического основания, как описано выше на схеме 1. Предпочтительные условия включают реакцию кислоты формулы (IX) с амином формулы (III) в присутствии NHTU, в присутствии подходящего органического основания, как правило, DIPEA, в DMF при комнатной температуре.

Соединение формулы (IV) может быть получено путем обработки соединения формулы (X) амином формулы (XI) в присутствии неорганического основания в полярном апротонном растворителе при повышенной температуре. Предпочтительные условия включают обработку соединения формулы (X) амином формулы (XI) в присутствии KF в растворителе, таком как DMSO, при повышенной температуре, как правило, 130°C.

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

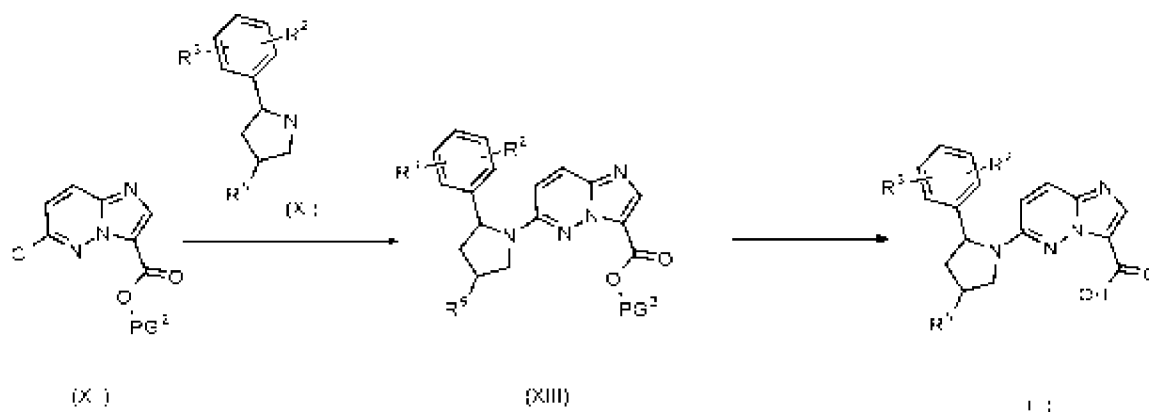


Схема 4

PG² представляет собой защитную группу карбоксила, как правило, C₁-C₃ алкил, предпочтительно этил.

Соединение формулы (XII) является коммерчески доступным или может быть получено по аналогии со способами, описанными Fan et.al. (WO2012 034091). Соединение формулы (XIII) может быть получено посредством обработки хлорида формулы (XII) амином формулы (XI) в присутствии неорганического основания в полярном апротонном растворителе при повышенной температуре. Предпочтительные условия включают обработку хлорида формулы (XII) амином формулы (XI) в присутствии KF в растворителе, таком как DMSO, при повышенной температуре, как правило, 130°C. Соединение формулы (I) может быть получено посредством гидролиза сложного эфира формулы (XIII) в подходящих кислых или основных условиях в подходящем водном растворителе. Предпочтительные условия включают обработку сложного эфира формулы (XIII) избытком NaOH или KOH в водном EtOH при комнатной температуре.

Соединение формулы (XI) может быть получено из соединений формул (XIV) (XV) и (XVI), как проиллюстрировано на **схеме 5**

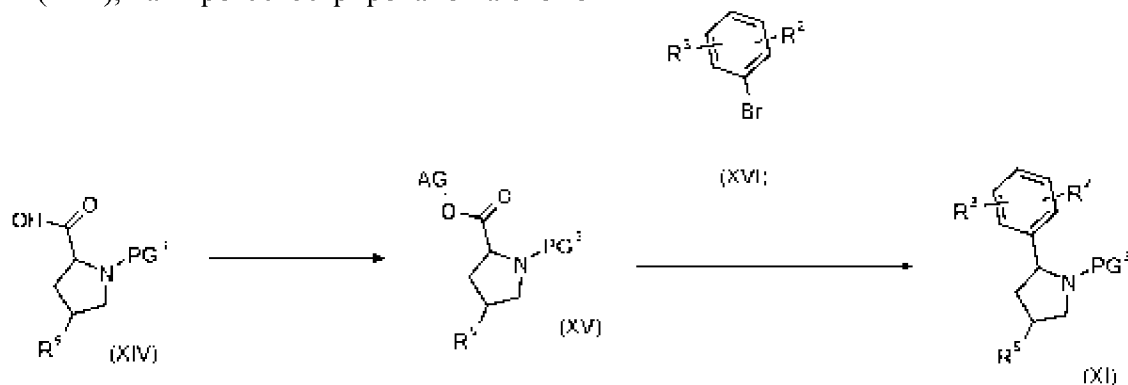


Схема 5

PG³ представляет собой N-защитную группу, как правило, карбаматную или бензильную группу, предпочтительно Boc.

AG представляет собой активирующую группу, как правило, фталимид, бензотриазол или 7-азабензотриазол и предпочтительно фталимидную группу. Соединение формулы (XIV) является коммерчески доступным или может быть получено по аналогии с известными из литературы способами. Соединение формулы (XVI) является

коммерчески доступным или может быть получено по аналогии с известным из литературы способом. Соединение формулы (XV) может быть получено посредством реакции сочетания кислоты формулы (XIV) с AG-OH в присутствии подходящего агента реакции сочетания. Предпочтительные условия включают реакцию кислоты формулы (XIV) с AG-OH в присутствии DCC в EtOAc при комнатной температуре. Соединение формулы (XI) может быть получено посредством двухстадийного Fe- или Ni-катализируемой реакции перекрестного сочетания из бромида формулы (XVI) посредством образования промежуточного соединения реагента Гриньяра, а затем обработки соединения формулы (XV) в соответствии со способами Toriyama et al (J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 11132-35). Предпочтительные условия включают обработку бромида формулы (XVI) Mg стружкой в присутствии DIBAL-H и LiCl в THF при температуре от 0°C до комнатной температуры с получением промежуточного реагента Гриньяра. Обработку соединением формулы (XV) с подходящим Fe-катализатором, таким как Fe(acac)₃ или Ni(Br)₂ проводят в подходящем апротонном растворителе(ях), таком как THF и DMPU, при низкой температура, как правило, 0°C.

Приведенные выше общие схемы можно использовать для получения соединений по настоящему изобретению. 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 диметилформамид или диметилацетамид, 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,

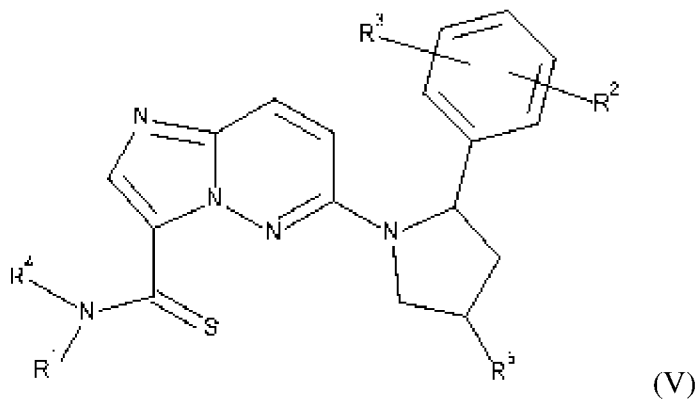
получаемое в качестве промежуточного соединения на какой-либо стадии способа используют в качестве исходного материала, и проводят остальные стадии способа, или в которых исходный материал образуется в условиях реакции или используется в форме производного, например, в защищенной форме или в форме соли, 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:

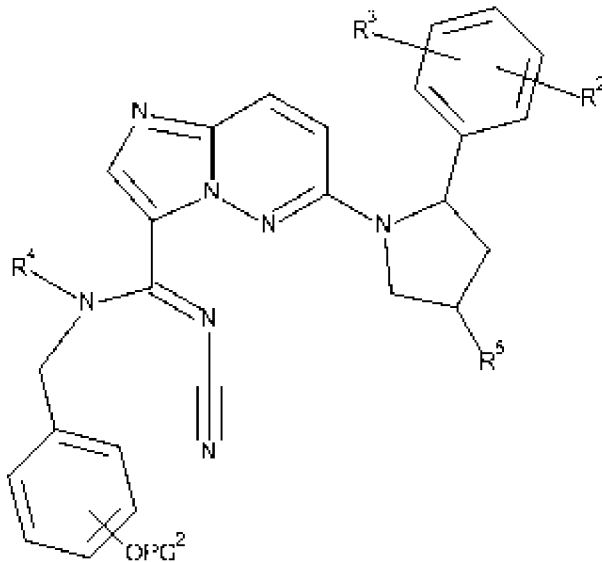
обработки тиамида формулы (v)



цианамидом в присутствии подходящего металлического катализатора, необязательно в присутствии органического основания, такого как Et₃N или DIPEA, в подходящем растворителе, где, где R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ являются такими, как определено в настоящем описании где-либо выше в отношении соединения формулы I.

Согласно следующему аспекту изобретения предусматривается способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, которые предназначены для включения в заявленную в формуле изобретению композицию для местного применения, где R¹ представляет собой XR⁷, включающий стадию:

удаления защитной группы из соединения формулы (XIII)



(XIII)

в кислых условиях или в присутствии фторида тетраалкиламмония в подходящем растворителе, где R^2 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено в настоящем описании где-либо выше в отношении соединения I, и PG^2 представляет собой защитную группу.

Наиболее предпочтительное соединение формулы (I) представляет собой соединение примера 3.

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

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 (Pskovitch 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 атопическом дерматите (Dou et al, *Arch Dermatol Res.* 2006, (1):31-7; Raap et al, *Clin Exp Allergy.* 2008, 38(9):1493-8). Кроме того, было показано, что высокоаффинные 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 атопическом дерматите (Tominaga et al, *J Dermatol.* 2014, 41(3):205-12; Roggenkamp D et al, *J Invest Dermatol* 2012, 132: 1892-1900; Grewe et al, *J Invest Dermatol* 2000, 114:1108-1112). В доклинических моделях атопического 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 атопический дерматит (экзема), контактный дерматит, аллергический дерматит;

заболевание пруриг, такой как крапивница (Rössing et al, Clin Exp Allergy. 2011, 41(10):1392-9), ассоциированный с Т-клеточной лимфомой кожи (CTCL) пруриг, 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 пруриг и зуд; аутоиммунные заболевания кожи; заболевания кожную боль и невропатию; и заболевание дерматит.

Заболевания пруриг и зуд включают, но не ограничиваются ими: кожные заболевания, экзематозные; дерматит, атопический; экзему; дерматит, контактный; дерматит, аллергический контактный; дерматит, раздражающий; дерматит, фотоаллергический; дерматит, фототоксический; псориаз; пруриг; пруриг анального прохода; пруриг, наследственный локализованный; ассоциированный с синдромом Шегрена пруриг; идиопатический пруриг; пруриг при рассеянном склерозе; узловатую чесуху; плечелучевой пруриг; острый зуд; хронический зуд; диабетический пруриг; пруриг на фоне железодефицитной анемии; пруриг на фоне истинной полицитемии; реакцию "трансплантат против хозяина"; уремический пруриг; холестатический пруриг; зудящие уртикарные папулы и бляшки беременных; пемфигоид гестационный; старческий пруриг; ВИЧ-ассоциированный пруриг; 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 пруриг (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 невропатия включают, но не ограничиваются ими: диабетические нейропатии; невралгию; болезненную невропатию; компрессионную невропатию; неврит; сенсорную периферическую невропатию; алкогольную невропатию; радикулопатию; комплексные регионарные болевые синдромы; полиневропатию вследствие лекарственных средств; повреждение подошвенных нервов; полирадикулопатию; невропатию 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 эозинофилией; 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 папуллезный; 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 по изобретению 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 Tgk, в частности, Tgk A, B и C, 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 Trk, в частности, Trk 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 Trk, в частности, Trk 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 пруригита или зуда; аутоиммунных заболеваний кожи; заболеваний кожной боли и невропатии; 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 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.

Фармацевтическую композицию для местного применения по изобретению можно вводить либо одновременно с, либо до или после, одного или нескольких других терапевтических средств. Фармацевтическая композиция для местного применения по изобретению может быть введена 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 T_{rk}, в частности, T_{rk} 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 T_{rk}, в частности, T_{rk} 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 FAC) в течение 30 минут при 23°C. Киназную реакцию начинали добавлением АТФ 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

четырёхпараметрической логистической аппроксимации кривой.

С использованием описанного выше анализа все из соединений формулы (I) демонстрируют активность ингибирования Trk, выраженную в качестве величины IC_{50} , менее 1 мкМ. Предпочтительные примеры имеют величины IC_{50} менее 200 нМ и особенно предпочтительные примеры имеют величины IC_{50} менее 50 нМ. Величины IC_{50} для соединений примеров 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 приведены ниже в таблице 1.

Пример	TrkA Enz (нМ)	TrkB Enz (нМ)	TrkC Enz (нМ)
1	0,95	0,88	1,60
2	1,04	0,83	1,78
3	1,17	0,37	1,53
4	0,97	0,23	1,00
5	1,10	0,41	1,61
6	1,52	0,70	1,91
7	1,44	1,55	3,16

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
DCC	N, N'-дициклогексилкарбодиимид
DCM	дихлорметан
DIBAL-H	Гидрид диизобутилалюминия
DIPEA	N-этилдиизопропиламин или N, N-диизопропилэтиламин
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
DMF	N, N-диметилформамид
DMPU	N, N'-диметилпропиленмочевина
DMSO	Диметилсульфоксид
DMSO-d ₆	гексадейтеродиметилсульфоксид
Et	Этил
Et ₃ N	Триэтиламин
EtOH	Этанол
EtOAc	этилацетат
Fe(acac) ₃	Ацетилацетон железа (III)
г	Грамм
HCl	хлористоводородная кислота
HATU	(гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиный 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
LiCl	Хлорид лития
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.

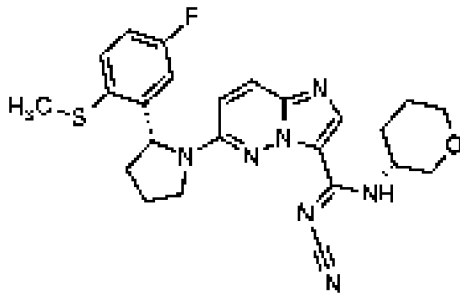
Спектры масс, MS (m/z), регистрировали с использованием либо электрораспылительной ионизации (ESI), либо химической ионизации при атмосферном давлении (APCI). Когда это имеет значение и если нет иных указаний, приведенные данные m/z представлены для изотопов ^{19}F , ^{35}Cl , ^{79}Br и ^{127}I .

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

(Z)- N'-циано- 6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3R)- оксан- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксимидаид

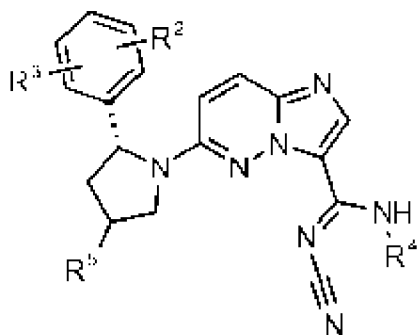


К раствору 6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3R)- оксан- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксиамида (способ получения 27, 100 мг, 0,212 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли дихлорид ртути (144 мг, 0,530 ммоль) одной порцией, а затем цианамид (62 мг, 1,48 ммоль) в атмосфере N_2 , и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме, остаток ресуспендировали DCM (10 мл), фильтровали через слой Dicalite®, ополаскивая 20% MeOH в DCM (20 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гептан:EtOAc:MeOH, (от 80:20:0 до 0:100:0 до 0:90:10). Продукт растирали с MeOH с получением указанного в заголовке соединения в качестве бесцветной жидкости, 30 мг, 30%.

LCMS m/z=480,2 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 1,55-1,57 (м, 1H), 1,80-2,02 (м, 5H), 2,39-2,50 (м, 5H), 3,44-3,73 (м, 3H), 3,76-3,87 (м, 1H), 3,94-4,04 (м, 1H), 4,07-4,20 (м, 1H), 5,26 (д, 1H), 6,40 (ушир. с, 1H), 6,92 (дд, 1H), 7,16 (дд, 1H), 7,41 (дд, 1H), 7,97 (д, 1H), 8,70 (с, 1H), 9,75 (ушир. с, 1H).

Примеры 2-3

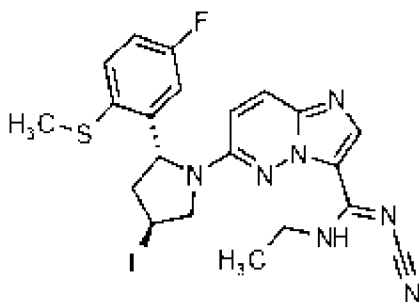


Соединения в таблице ниже получали из соответствующего тиоамида с использованием способа, описанного в примере 1.

Пример	Структура и наименование	Исходные материалы, выход и данные
2	<p>(Z)- N'- циано- 6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3S)- оксан- 3-ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксимидамид</p>	<p>6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3S)- оксан- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карботиоамид (способ получения 28)</p> <p>13% в виде бесцветного твердого вещества LCMS m/z=480,3 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (MeOD-d₄, 400 МГц): δ 1,57-1,70 (м, 1H), 1,90-2,11 (м, 6H), 2,50-2,68 (м, 4H), 3,63-3,73 (м, 1H), 3,74-3,85 (м, 3H), 3,86-3,96 (м, 1H), 4,06-4,17 (м, 1H), 4,22-4,33 (м, 1H), 5,36-5,46 (м, 1H), 6,50-6,60 (м, 1H), 6,80-6,90 (м, 1H), 7,01-7,11 (м, 1H), 7,38-7,48 (м, 1H), 7,78 (д, 1H), 8,85-8,91 (м, 1H).</p>
3	<p>(Z)- N'- циано- N- этил- 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 3- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксимидамид</p>	<p>N- этил- 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 3- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карботиоамид (способ получения 31)</p> <p>Выход 47% в виде бесцветного твердого вещества LCMS m/z=441,9 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 1,18 (т, 3H), 2,04-2,22 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,80-2,90 (м, 1H), 3,32-3,42 (м, 2H), 4,14-4,26 (м, 2H), 5,29 (т, 1H), 5,32, 5,57 (2х с, 1H), 6,93-7,00 (м, 3H), 7,14 (с, 1H), 8,05 (д, 1H), 8,53 (с, 1H), 9,11 (ушир. с, 1H).</p>

Пример 4

(Z)- N'- циано- N- этил- 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5-фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксимидамид



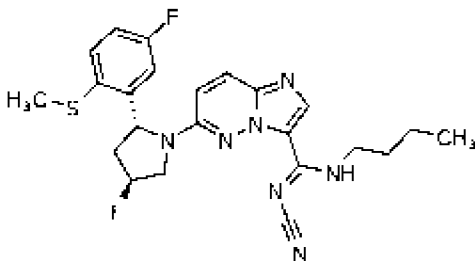
Ацетат серебра (33 мг, 0,18 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору N-этил- 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карботиоамида (способ получения 30, 86 мг, 0,20 ммоль) и цианамиду (42 мг, 0,99 ммоль) в сухом MeOH (2 мл) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т., добавляли дополнительный ацетат серебра (33 мг, 0,18 ммоль) и реакционную колбу защищали от света, накрывая алюминиевой фольгой. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 48 ч, полученную суспензию фильтровали и фильтрат упаривали до сухого состояния. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя DCM:MeOH (96:4), а затем обращенно-фазовой колоночной хроматографией, элюируя смесью MeCN:вода (от 5:95 до 95:5) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества, 35 мг, 40%.

¹H-ЯМР (MeOD-d₄, 400 МГц): δ 1,25 (т, 3H), 2,08-2,24 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 3,00-3,10 (м, 1H), 3,48-3,54 (м, 2H), 4,16-4,32 (м, 2H), 5,39-5,59 (м, 2H), 6,92-7,10 (м, 3H), 7,40 (дд, 1H), 7,86 (д, 1H), 8,72 (с, 1H)

LCMS m/z=442,0 [M+H]⁺

Пример 5

(Z)- N- бутил- N'- циано- 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксимидаид



Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного твердого вещества с выходом 43% из N- бутил- 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карботиоамида (способ получения 32), в соответствии со способом, описанным в примере 4.

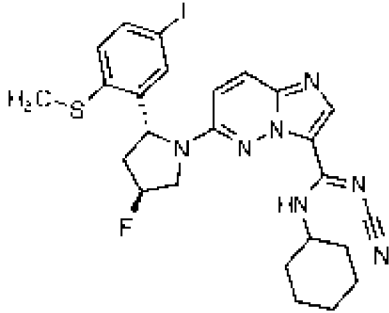
LCMS m/z=470 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (MeOD-d₄, 396 МГц): δ 1,01 (т, 3H), 1,40-1,50 (м, 2H), 1,54-1,71 (м, 2H),

2,10-2,27 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 3,02-3,12 (м, 1H), 3,48 (т, 2H), 4,18-4,30 (м, 2H), 5,39-5,58 (м, 2H), 6,89-7,09 (м, 3H), 7,41 (дд, 1H), 7,83 (д, 1H), 8,70 (с, 1H).

Пример 6

(Z)- N'-циано- N- циклогексил- 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксимидаид



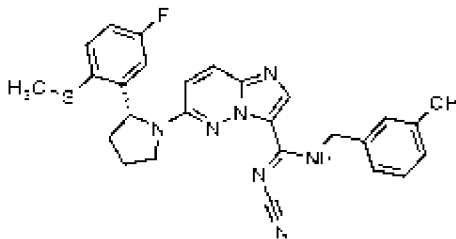
Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого твердого вещества с выходом 4% из N-циклогексил-6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2- b]пиридазин-3-карботиоамида (способ получения 33), в соответствии со способом, описанным в примере 4.

LCMS $m/z = 496 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (MeOD- d_4 , 400 МГц): δ 1,24-1,57 (м, 5H), 1,67-1,81 (м, 1H), 1,82-1,96 (м, 2H), 2,08-2,34 (м, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,88-3,20 (м, 1H), 3,95-4,26 (м, 3H), 5,39-5,66 (м, 2H), 6,64 (д, 1H), 6,96-7,16 (м, 2H), 7,44 (дд, 1H), 7,80 (д, 1H), 8,66 (с, 1H).

Пример 7

(Z)- N'-циано- 6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3- гидроксифенил)метил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксимидаид



TEAF (73 мг, 0,49 ммоль) добавляли одной порцией к раствору (Z)- N- ((3- [(трет-бутилдиметилсилил)метил]фенил)метил)- N'-циано- 6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксимидаида (способ получения 34, 60 мг, 0,097 ммоль) в MeCN (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Охлажденную смесь упаривали в вакууме, остаток разбавляли EtOAc (15 мл), промывали водой (3×15 мл), органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя DCM:MeOH (от 99:1 до 92:8), и продукт растирали с водой с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного

твердого вещества, 16 мг, 33%.

LCMS $m/z=502,0$ $[M+H]^+$

1H -ЯМР (MeOD- d_4 , 400 МГц): δ 1,89-1,99 (м, 3H), 2,42-2,48 (м, 4H), 3,10-3,30 (м, 2H), 4,53-4,58 (м, 2H), 5,33 (д, 1H), 6,67-6,99 (м, 6H), 7,15-7,25 (м, 2H), 7,80-7,87 (м, 1H), 8,90 (с, 1H).

Способ получения 1

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

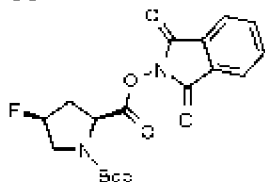


2-бром-4-фтор-1-(метилсульфанил)бензол (0,5 г, 2,26 ммоль) капельно добавляли к суспензии активированной Mg стружки (1,92 г, 79 ммоль) в атмосфере N_2 (г) в сухом THF (80 мл) и реакционную смесь нагревали до тех пор, пока не начиналось образование соединения Гриньяра. Капельно добавляли оставшийся 2-бром-4-фтор-1-(метилсульфанил)бензол (17 г, 76,89 ммоль), так чтобы температуру поддерживать ниже $50^\circ C$ и после полного добавления раствору 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), поддерживая температуру ниже $10^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 1 ч, при к.т. в течение 1 ч, а затем переливали в ледяной насыщ. раств. NH_4Cl (300 мл). Смесь концентрировали в вакууме для удаления органических растворителей, а затем экстрагировали Et_2O (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщ. раств. $Na_2S_2O_3$, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла, 21,5 г, 83%.

1H -ЯМР ($CDCl_3$, 396 МГц): δ 2,45 (с, 3H), 7,08-7,11 (м, 2H), 7,55 (дд, 1H).

Способ получения 2

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



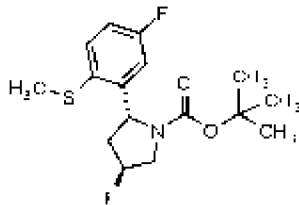
Раствор (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (1,07 г, 4,6 ммоль) в EtOAc (12,5 мл) добавляли к перемешиваемой смеси N-гидроксифталимида (0,75 г, 4,6 ммоль) и N, N'-дициклогексилкарбодиимида (0,95 г, 4,6 ммоль) в EtOAc (12,5 мл) в атмосфере N_2 (г) и реакционную смесь 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. $NaHCO_3$ (4×30 мл) и органический слой сушили ($MgSO_4$), 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 3

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

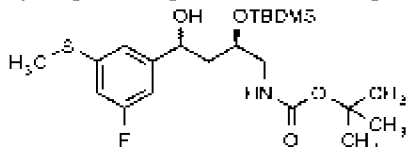


Комплекс дибромид никелия-диметилловый эфир этиленгликоля (0,09 г, 0,291 ммоль) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин (0,08 г, 0,298 ммоль) продували N₂ (г) и добавляли сухой DMA (4 мл). Полученную сине-зеленую смесь перемешивали в атмосфере N₂ (г) в течение 15 мин, а затем добавляли 4- фтор- 2- йод- 1- (метилсульфанил)бензол (способ получения 1, 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 2, 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. Реакционную смесь фильтровали через пробку из диоксида кремния и промывали Et₂O (75 мл). Фильтрат промывали рассолом (4×75 мл), 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 4

Трет- бутил N- [(2R)- 2- [(трет- бутилдиметилсилил)oxy]- 4- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]- 4- гидроксипропан- 2- ил]карбамат



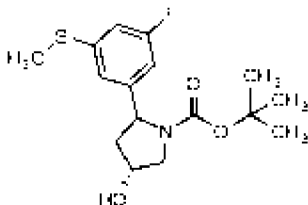
20 мл раствора 3-бром-5-фтор-1-(метилсульфанил)бензола (38,0 г, 146 ммоль) в сухом THF (110 мл) капельно добавляли к перемешиваемой суспензии активированной Mg стружки (10,7 г, 438 ммоль) в атмосфере N₂ (г) в сухом THF (110 мл) и реакционную смесь нагревали до тех пор, пока не начиналось образование соединения Гриньяра. Затем добавляли оставшийся раствор 3-бром-5-фтор-1-(метилсульфанил)бензола для поддержания температуры ниже 50°C. После полного добавления реакционной смеси позволяли остыть до к.т. и перемешивали в течение дополнительного ч. Раствор добавляли через канюлю к раствору трет-бутил (R)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-оксопирролидин-1-карбоксилата (US9701681, пример 6, 38,4 г, 122 ммоль) в сухом THF

(220 мл), имевшему температуру при -20°C , поддерживая температуру ниже -10°C . Смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч, при 0°C в течение 1 ч, а затем повторно охлаждали до -20°C . Капельно добавляли MeOH (150 мл), а затем NaBH_4 (6,91 г, 182 ммоль) 5 порциями, и реакционную смесь перемешивали при -15°C в течение 30 мин, а затем в течение 3,5 ч при к.т. Смесь переливали в ледяной насыщ. раств. NH_4Cl (150 мл), затем концентрировали в вакууме для удаления органических растворителей и экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO_4), упаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гептан:EtOAc (от 95:5 до 60:40) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла, 35,8 г, 64%.

LCMS $m/z=342,4$ $[\text{M}-\text{Вос}-\text{H}_2\text{O}]^+$

Способ получения 5

Трет- бутил (4R)- 2- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]- 4- гидроксипирролидин- 1- карбоксилат



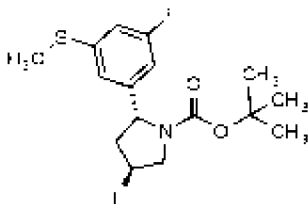
К ледяному раствору трет- бутил N- [(2R)- 2- [(трет- бутилдиметилсилил)окси]- 4- [3- фтор- 5- (метилсульфанил)фенил]- 4- гидроксипирролидин- 1- карбоксилата]карбамата (способ получения 4, 35,8 г, 77,9 ммоль) в безводном DCM (210 мл) капельно добавляли Et_3N (33 мл, 237 ммоль), а затем мезилхлорид (9,10 мл, 117 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь переливали в ледяную воду (140 мл), экстрагировали DCM (3×70 мл) и объединенные органические экстракты сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме.

Остаток растворяли в THF (140 мл), добавляли TBAF (1 М в THF, 110 мл, 110 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Затем ее переливали в ледяную воду (200 мл), концентрировали в вакууме для удаления органических растворителей и экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO_4), упаривали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гептан:EtOAc (от 95:5 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла, 23,7 г, 93%.

LCMS $m/z=228$ $[\text{M}-\text{Вос}]^+$

Способ получения 6

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

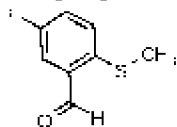


DAST (16,9 мл, 139 ммоль) капельно добавляли к раствору трет-бутил (4R)-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (способ получения 5, 22,74 г, 69,5 ммоль) в сухом DCM (290 мл), имевшему температуру -5°C , достигая внутренней температуры ниже 0°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при к.т., затем осторожно переливали в ледяной насыщ. водн. раств. NaHCO_3 (250 мл). Эту смесь экстрагировали DCM (3×200 мл), объединенные органические слои сушили (MgSO_4), концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гептан:ТВМЕ (от 100:0 до 70:30) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла, 4,2 г, 18%.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 1,25 (с, 6H), 1,46 (с, 3H), 2,20-2,36 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,48-2,67 (м, 1H), 3,76 (дд, 1H), 3,97 (дд, 1H), 4,81-5,08 (м, 1H), 5,20-5,26 (м, 1H), 6,70-6,76 (м, 1H), 6,76-6,80 (м, 1H), 6,87-6,90 (м, 1H).

Способ получения 7

5-фтор-2-(метилсульфанил)бензальдегид

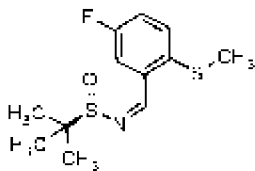


$n\text{-BuLi}$ в гексане (2,5 М, 0,4 мл, 1 ммоль) капельно добавляли к раствору 2-бром-4-фтор-1-(метилсульфанил)бензола (221,0 мг, 1 ммоль) в сухом THF (10 мл) при -78°C в атмосфере N_2 (г), так чтобы температура поддерживалась ниже -70°C . Добавляли DMF (80,0 мг, 1,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение дополнительных 30 мин. Полученную смесь гасили добавлением ледяного насыщ. водн. раств. NH_4Cl (10 мл), нагретого 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 , 400 МГц): δ 2,51 (с, 3H), 7,25-7,30 (м, 1H), 7,35-7,39 (м, 1H), 7,52-7,56 (м, 1H), 10,35 (с, 1H).

Способ получения 8

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

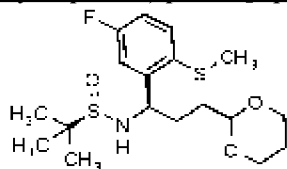


Cs_2CO_3 (300,0 мг, 0,92 ммоль) добавляли к раствору 5-фтор-2-(метилтио)бензальдегида (способ получения 7, 130,0 мг, 0,76 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (93,0 мг, 0,76 ммоль) в DCM (15 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Осторожно добавляли воду (15 мл), фазы разделяли, органический слой сушили (MgSO_4) 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 $m/z=274,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Способ получения 9

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

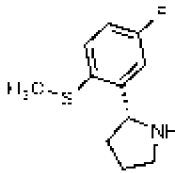


Раствор (0,5 мл) 2-(2-бромэтил)-1,3-диоксолана (1,81 г, 10 ммоль) в сухом THF (5 мл) добавляли к суспензии активированной Mg стружки (729,0 мг, 30,0 ммоль) в атмосфере N_2 (г) в сухом THF (10 мл) и реакционную смесь нагревали до тех пор, пока не начиналось образование соединения Гриньяра. Медленно добавляли оставшийся раствор 2-(2-бромэтил)-1,3-диоксолана (4,5 мл) при поддержании температуры ниже 50°C . После полного 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 8, 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 насыщ. водн. раств. NH_4Cl (20 мл) для гашения реакции и смесь распределяли между EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Водную фазу далее экстрагировали EtOAc (30 мл) и объединенные органические фазы промывали рассолом (60 мл), сушили (MgSO_4) 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 $m/z=390,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Способ получения 10

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

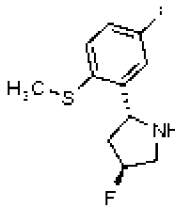


Раствор (R)- N- [(1R)- 3- (1,3- диоксан- 2- ил)- 1- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пропил]- 2- метилпропан- 2- сульфинамида (способ получения 9, 390,0 мг, 1 ммоль) в смеси TFA:вода (10 мл, 20:1) перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли Et₃SiH (1,16 г, 10 ммоль) и реакционную смесь энергично 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 качестве масла, 125 мг, 59%.

LCMS m/z=212,0 [M+H]⁺

Способ получения 11

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

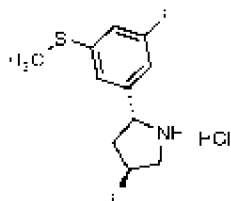


HCl (4 M раствор в диоксане, 10 мл) добавляли к раствору трет- бутил (2R,4S)- 4- фтор-2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- карбоксилата (способ получения 3, 1,21 г, 3,67 ммоль) в MeOH (15 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением темно-коричневого масла, которое растворяли в MeOH (2 мл), и загружали на ионообменную кассету SCX, промывая 7 Н NH₄OH в MeOH. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-оранжевого масла, 0,4 г, 53%.

LCMS m/z=230,0 [M+H]⁺

Способ получения 12

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



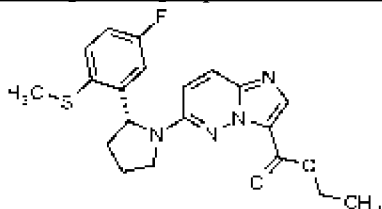
Раствор трет-бутил (2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-3-(метилтио)фенил]пирролидин-1- карбоксилата (способ получения 6, 3,88 г, 11,79 ммоль) в 4 M HCl в диоксане (60 мл)

перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Раствор концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, 3,69 г, 99%.

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

Способ получения 13

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

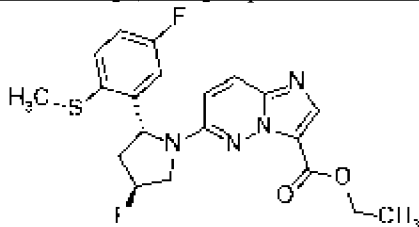


Раствор (2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидина (способ получения 10, 640 мг, 3,03 ммоль) в 4 М HCl в диоксане (20 мл) перемешивали при к.т. в течение 30 мин, а затем концентрировали в вакууме. Добавляли этил 6-хлоримидазо[1,2- b]пиридазин-3-карбоксилат (0,59 г, 2,52 ммоль) в DMSO (20 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 14

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

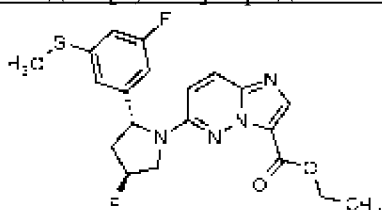


Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества с выходом 85% из (2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидина (способ получения 11) в соответствии с методикой, описанной для способа получения 13.

LCMS $m/z=419,0$ $[M+H]^+$

Способ получения 15

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

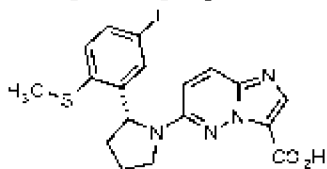


Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого масла с выходом 78% из гидрхлорида (2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 3- (метилсульфанил)фенил]пирролидина (способ получения 12) в соответствии с методикой, описанной для способа получения 13.

LCMS $m/z=419,0$ $[M+H]^+$

Способ получения 16

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

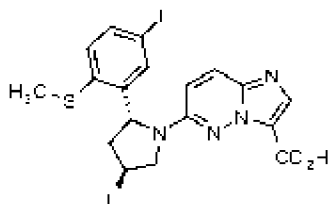


К раствору этил 6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксилата (способ получения 13, 1,0 г, 2,52 ммоль) в смеси EtOH:вода (12 мл, 6:1) порционно добавляли KOH (0,71 г, 12,6 ммоль), и реакцию смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали в вакууме, остаток распределяли между водой (20 мл) и DCM (20 мл) и слои разделяли. Водную фазу доводили до pH 4 2 М раствором HCl, а затем экстрагировали DCM (3×20 мл). Эти объединенные органические фазы 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 17

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

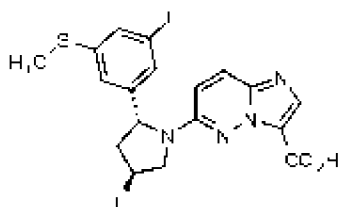


Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества с выходом 50% из этил 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксилата (способ получения 14) в соответствии с методикой, описанной для способа получения 16.

LCMS $m/z=391$ $[M+H]^+$

Способ получения 18

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

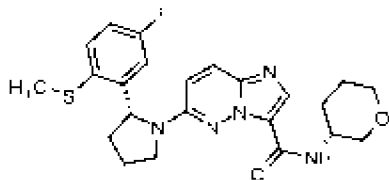


Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого масла с выходом 78% из этил 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 3- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксилата (способ получения 15) в соответствии с методикой, описанной для способа получения 16.

LCMS $m/z=391$ $[M+H]^+$

Способ получения 19

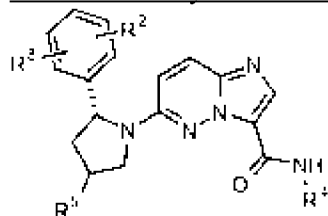
6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3R)- оксан- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамида



К раствору 6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоновой кислоты (способ получения 16, 150 мг, 0,407 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли гидрохлорид (R)-тетрагидро-2H-пиран-3-амина (61 мг, 0,443 ммоль) и HATU (168 мг, 0,443 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 5 мин, добавляли DIPEA (0,140 мл, 0,805 ммоль) и реакцию перемешивали при к.т. в течение дополнительных 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (15 мл), промывали водой (15 мл) и рассолом (15 мл), затем сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя DCM:MeOH (от 99:1 до 92:8), и продукт подвергали азеотропной перегонке с водой с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества, 133 мг, 72%.

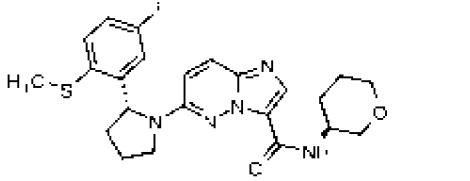
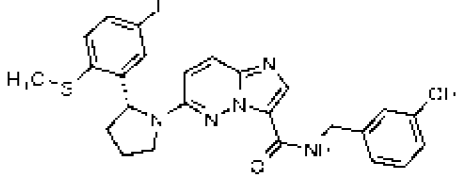
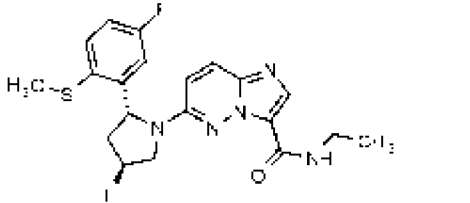
LCMS $m/z=456,2$ $[M+H]^+$

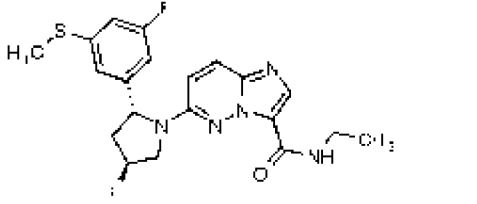
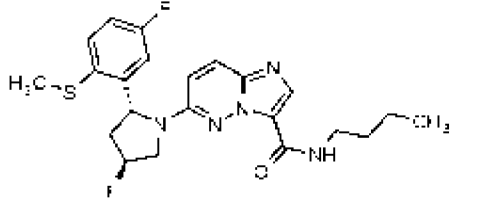
Способы получения с 20 по 24



Следующие соединения получали из соответствующей карбоновой кислоты и амина, R^4NH_2 , в соответствии с методикой, описанной для способа получения 19.

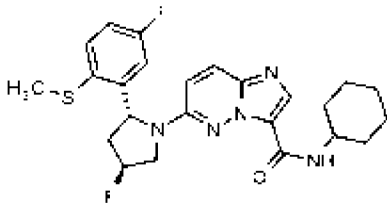
Способ получения	Структура и наименование	Исходные материалы	Выход, данные

№			
20	 <p data-bbox="406 414 877 672">6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3S)- оксан- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамид</p>	<p data-bbox="901 212 1260 795">6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоновая кислота (способ получения 16) и гидрохлорид (S)-тетрагидро-2H-пиран-3-амина</p>	<p data-bbox="1284 212 1436 672">Коричневое твердое вещество, 77% LCMS m/z=456 [M+H]⁺</p>
21	 <p data-bbox="406 1023 877 1281">6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3- гидроксифенил)метил]имидазо[1, 2- b]пиридазин- 3- карбоксамид</p>	<p data-bbox="901 822 1260 1350">6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоновая кислота (способ получения 16) и гидрохлорид 3-гидроксибензиламина</p>	<p data-bbox="1284 822 1436 1191">Бесцветное твердое вещество, 55% LCMS m/z=478,1 [M+H]⁺</p>
22	 <p data-bbox="406 1594 877 1852">N- этил- 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамид</p>	<p data-bbox="901 1370 1260 1852">6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоновая кислота (способ получения 17) и этиламин</p>	<p data-bbox="1284 1370 1436 1740">Бесцветное твердое вещество, 77% LCMS m/z=418,0 [M+H]⁺</p>

23	 <p>N-этил- 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 3- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамид</p>	6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 3- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоновая кислота (способ получения 18) и этиламин	Желтое масло, 97% LCMS m/z=418,0 [M+H] ⁺
24	 <p>N- бутил- 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамид</p>	6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоновая кислота (способ получения 17) и n-бутиламин	Не совсем белое твердое вещество, 92% LCMS m/z=446 [M+H] ⁺

Способ получения 25

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



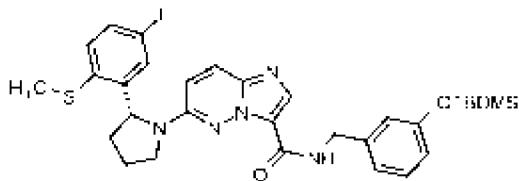
К раствору 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоновой кислоты (способ получения 17, 150 мг, 0,380 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли циклогексиламин (46 мг, 0,460 ммоль), TBTU (136 мг, 0,460 ммоль) и DIPEA (0,132 мл, 0,760 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли DCM (10 мл) промывали насыщенным раств. NH₄Cl (10 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой камеди, 133 мг, 72%.

LCMS m/z=472 [M+H]⁺

Способ получения 26

N- ({3- [(трет- бутилдиметилсилил)окси]фенил}метил)- 6- [(2R)- 2- [5- фтор-

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

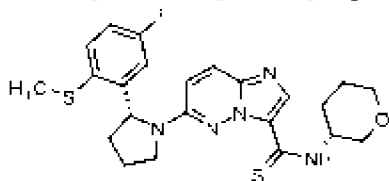


ТВДМССI (59 мг, 0,392 ммоль) и 1Н-имидазол (44 мг, 0,653 ммоль) добавляли к раствору 6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3- гидроксифенил)метил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамида (способ получения 21, 156 мг, 0,327 ммоль) в DMF (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь распределяли между МТБЕ (50 мл) и водой (50 мл) и органический слой промывали насыщенным раствором (3×15 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя DCM:MeOH (от 99:1 до 92:8), с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной камеди, 166 мг, 86%.

LCMS m/z=592,2 [M+H]⁺

Способ получения 27

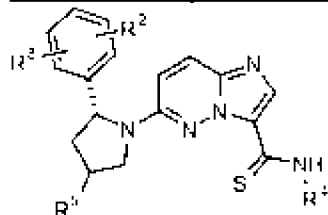
6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3R)- оксан- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карботиоамид



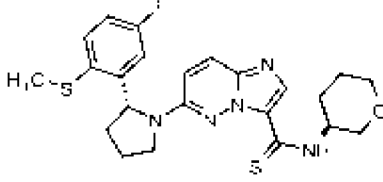
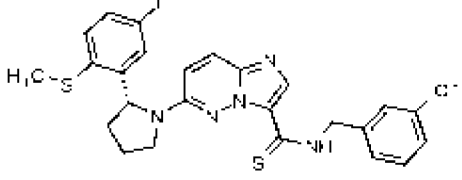
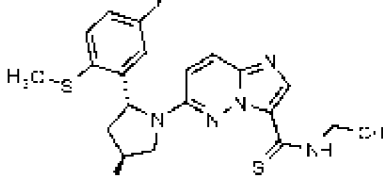
К раствору 6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3R)- оксан- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксамида добавляли реагент Лавессона (0,12 г, 0,297 ммоль) (способ получения 19, 0,113 г, 0,248 ммоль) в толуоле (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до к.т. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя DCM:MeOH (от 99:1 до 92:8) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, 106 мг, 90%.

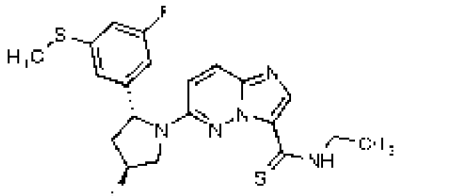
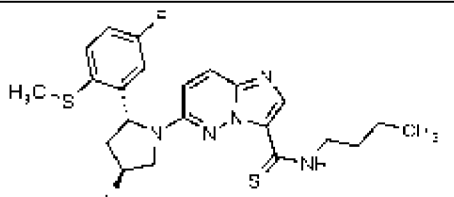
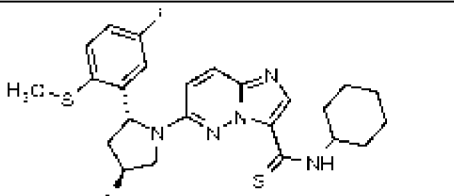
LCMS m/z=472 [M+H]⁺

Способы получения с 28 по 33



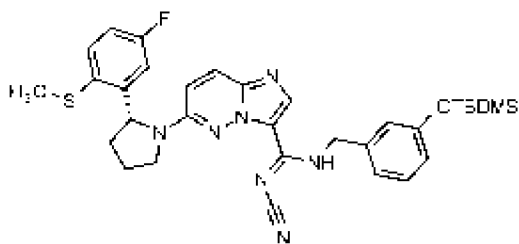
Приведенные ниже соединения получали из соответствующего амида и реагента Лавессона в соответствии с методикой, описанной для способа получения 27.

Способ получения №	Структура и наименование	Исходный материал	Выход, данные
28	 <p>6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3S)- оксан- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карботиоамид</p>	6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3S)- оксан- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксаимид (способ получения 20)	Желтое твердое вещество, 67% LCMS m/z=472 [M+H] ⁺
29	 <p>N- ({3- [(трет-бутилдиметилсилил)окси]фенил}метил)- 6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карботиоамид</p>	N- ({3- [(трет-бутилдиметилсилил)окси]фенил}метил)- 6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксаимид (способ получения 26)	Желтое твердое вещество, 67% LCMS m/z=608,2 [M+H] ⁺
30	 <p>N- этил- 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карботиоамид</p>	N- этил- 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксаимид (способ получения 22)	Желтое твердое вещество, 65% LCMS m/z=434,1 [M+H] ⁺

31	 <p>N- этил- 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 3- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксиоамид</p>	<p>N- этил- 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 3- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксиамид (способ получения 23)</p>	<p>Оранжевое масло, выход 77%. LCMS m/z=434 [M+H]⁺</p>
32	 <p>N- бутил- 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксиоамид</p>	<p>N- бутил- 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксиамид (способ получения 24)</p>	<p>Желтое твердое вещество, выход 95%. LCMS m/z=462 [M+H]⁺</p>
33	 <p>N- циклогексил- 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксиоамид</p>	<p>N- циклогексил- 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксиамид (способ получения 25)</p>	<p>Желтое твердое вещество, количественный выход LCMS m/z=488 [M+H]⁺</p>

Способ получения 34

(Z)- N- (3- [(трет- бутилдиметилсилил)метил]фенил)метил)- N'- циано- 6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксимидаид



К раствору N- ((3- [(трет- бутилдиметилсилил)окси]фенил)метил)- 6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карботиоамида (способ получения 29, 100 мг, 0,164 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли дихлорид ртути (111 мг, 0,411 ммоль), а затем цианамид (50 мг, 0,493 ммоль) в атмосфере N₂ (г) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме, ресуспендировали в DCM (10 мл), фильтровали через слой Dicalite®, ополаскивая 20% MeOH в DCM (20 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гептан:EtOAc:MeOH, (от 80:20:0 до 0:100:0 до 0:90:10) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной камеди, 60 мг, 59%.

LCMS m/z=616 [M+H]⁺

Пример 8 - 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
Пример 3	1,76	1,76	1,60	1,60	1,60
ПЭГ 400	38,24	48,14	48,30	48,30	42,20
Пропиленгликоль	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Transcutol P	30,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Октисалат	-	-	-	-	6,10
ВНТ	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
ПЭГ 3350	19,90	-	20,00	-	-
ПЭГ 4000	-	20,00	-	20,00	20,00
Итого	100	100	100	100	100
pH	7,62	6,92	7,40	6,77	7,06

Фармацевтические композиции для местного применения на основе неводного геля

(NAG)

Состав	NA1	NA2	NA3	NA4	NA5
Пример 3	1,97	1,97	1,95	1,95	1,58
ПЭГ 400	46,93	46,93	20,95	40,85	46,32
Этанол	10,00	10,00	10,00	10,00	5,00

Глицерин	4,00	4,00	20,00	4,00	10,00
Пропиленгликоль	10,00	10,00	20,00	10,00	10,00
Transcutol P	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00
Октисалат	-	-	-	6,10	-
ВНТ	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
НРС MF	2,00	-	-	-	-
НРС GF	-	2,00	2,00	2,00	2,00
Итого	100	100	100	100	100
pH	6,37	6,37	7,58	6,39	7,57

Фармацевтические композиции для местного применения на основе крема (CR)

Состав	CR1	CR2	CR3	CR4	CR5
Пример 3	0,22	0,22	0,34	0,34	0,34
SR ПЭГ 400	24,68	23,68	23,56	23,56	23,56
Пропиленгликоль	10,00	10,00	15,00	15,00	15,00
Transcutol P	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Забуференная деионризованная вода, pH 7 (цитрат/фосфат)	25,00	25,00	20,00	20,00	20,00
Феноксизтанол	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Tween 80	5,05	5,04	4,94	5,04	5,04
ВНТ	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Цетостеариловый спирт	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
Вазелиновое масло	0,00	7,00	0,00	7,00	0,90
Span 60	0,95	0,96	1,06	0,96	0,96
Кродамол GTCC	6,00	-	7,00	-	-
Октисалат	-	-	-	-	6,10
Итого	100	100	100	100	100
pH	8,73	8,72	8,85	8,87	8,91

Примеры 9 - 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).

Среднее процентное извлечение (% масс./масс.) API		
t=2 недели	t=4 недели	t=6 месяцев

Соста в						
	25°C	40°C	25°C	40°C	25°C	40°C
O1	96,58	98,00	96,52	97,57	97,89	96,33
O2	количеств.	количеств.	99,95	количеств.	-	-
O3	количеств.	количеств.	количеств.	количеств.	-	-
O4	количеств.	количеств.	99,84	количеств.	-	-
O5	99,74	количеств.	99,75	количеств.	количеств.	количеств.
NAG1	количеств.	количеств.	количеств.	98,64	-	-
NAG2	количеств.	количеств.	количеств.	99,76	-	-
NAG3	99,54	количеств.	99,18	99,29	количеств.	количеств.
NAG4	97,81	97,36	90,20	99,68	-	-
NAG5	количеств.	99,28	94,01	количеств.	-	-
CR1	98,81	99,34	94,49	98,50	-	-
CR2	количеств.	99,94	94,01	количеств.	99,44	98,87
CR3	количеств.	98,45	94,73	99,65	количеств.	98,66
CR4	количеств.	99,23	98,46	99,45	-	-
CR5	99,98	99,96	100,11	98,67	-	-

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		
Градиентный поток	Время (мин)	% фаза А	% фаза В
	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	1 мл/мин		

потока	
Температура колонки	30°C
Объем инжектирования	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, неводного геля и крема демонстрируют подходящую физическую стабильность состава, причем мазь, водный гель и неводный гель демонстрируют наибольшую высокую стабильность.

Пример 10 - Нагрузка лекарственным средством

Для всех из местных фармацевтических композиций по настоящему изобретению является благоприятной возможностью включения активного фармацевтического ингредиента в высоком количестве (т.е. с высокой нагрузкой API). Из заявленных в формуле изобретения фармацевтических композиций для местного применения мази и неводные гели имеют особенно высокую способность к нагрузке API, причем нагрузка API составляет более 1,5% по массе композиции. Мази имели даже лучшие характеристики, демонстрируя нагрузку API 1,5% 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 11 - 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 инкубаторы 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	119,7	Не вызывающий раздражения
O9	86,1	Не вызывающий раздражения
CR32	137,0	Не вызывающий раздражения
CR33	94,0	Не вызывающий раздражения
O1 PBO	119,6	Не вызывающий раздражения
O5 PBO	142,4	Не вызывающий раздражения
CR2 PBO	97,9	Не вызывающий раздражения
CR3 PBO	109,7	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 12 - 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 см^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 усилии 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 (°С)	50			
Температура автоматического пробоотборника (°С)	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.

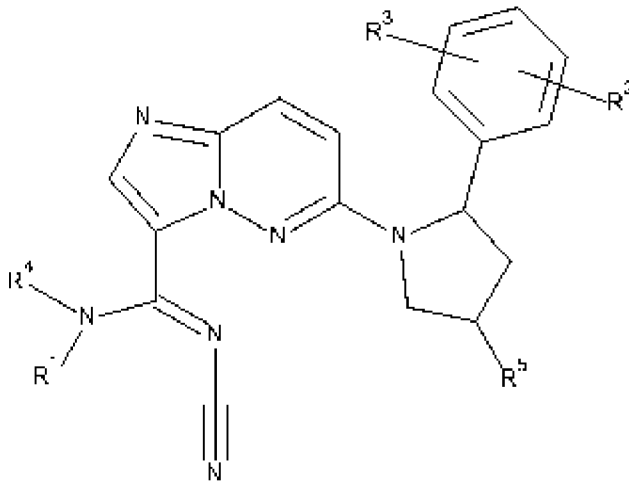
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для местного применения, содержащая

(а) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль 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



(I)

где

R^1 выбран из H, $-XR^7$, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_8) циклоалкила и C-связанного 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S;

X выбран из $-CH_2-$;

R^2 выбран из H и $-SR^6$;

R^3 выбран из H и галогена;

R^4 выбран из H и (C_1-C_3) алкила;

R^5 выбран из H и галогена;

R^6 представляет собой метил;

R^7 представляет собой фенил, замещенный гидроксигруппой, где гидроксифенил необязательно дополнительно замещен галогеном;

при условии, что, если R^2 представляет собой H, тогда R^1 представляет собой XR^7 .

2. Фармацевтическая композиция для местного применения по п.1, где система эксципиентов включает 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 55%, наиболее предпочтительно от приблизительно 15% до приблизительно 50%, по массе композиции.

3. Фармацевтическая композиция для местного применения по п.1 или п.2, где система эксципиентов включает гликоль, моноалкиловый эфир диалкилгликоля или их комбинацию, предпочтительно в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 70%, более предпочтительно от приблизительно 20% до приблизительно 55%, по массе композиции, еще более предпочтительно где система эксципиентов включает пропиленгликоль и моноэтиловый эфир диэтилгликоля.

4. Фармацевтическая композиция для местного применения по любому из предшествующих пунктов, где система эксципиентов включает

(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%, наиболее предпочтительно от приблизительно 15% до приблизительно 50%, по массе композиции;

(В) гликоль в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 30%, предпочтительно от приблизительно 5% до приблизительно 25%, более предпочтительно от приблизительно 10% до приблизительно 20%, по массе композиции, предпочтительно гликоль представляет собой пропиленгликоль; и/или

(С) моноалкиловый эфир диалкилгликоля в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 40%, предпочтительно от приблизительно 10% до приблизительно 35%, более предпочтительно от приблизительно 15% до приблизительно 30%, по массе композиции, предпочтительно моноалкиловый эфир диалкилгликоля представляет собой моноэтиловый эфир диэтилгликоля.

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

(а) масляную основу, такую как вазелиновое масло и/или ПЭГ, выбранный из от ПЭГ 1000 до ПЭГ 10000, в количестве приблизительно от 15% до 30% по массе композиции, предпочтительно ПЭГ представляет собой ПЭГ 3350 или ПЭГ 4000; или

(b) (i) 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

(ii) многоатомный спирт, предпочтительно глицерин, в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 25% по массе композиции; или

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

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

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

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

(v) необязательно консервант, такой как феноксиэтанол, в количестве приблизительно от 0,1% до 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 включает

(a) масляную основу, такую как вазелиновое масло и/или ПЭГ, выбранный из от ПЭГ 1000 до ПЭГ 10000, в количестве приблизительно от 15% до 30% по массе композиции, предпочтительно ПЭГ представляет собой ПЭГ 3350 или ПЭГ 4000; или

(b) (i) 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

(ii) многоатомный спирт, предпочтительно глицерин, в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 25% по массе композиции.

8. Фармацевтическая композиция 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

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

(B) система эксципиентов включает

(i) ПЭГ 400 в количестве от приблизительно 35% до приблизительно 50% по массе композиции;

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

(iii) моноэтиловый эфир диэтилгликоля в количестве от приблизительно 15% до приблизительно 35% по массе композиции;

(iv) ПЭГ, выбранный из от ПЭГ 1000 до ПЭГ 10000, в количестве приблизительно от 15% до 25% по массе композиции, предпочтительно ПЭГ представляет собой ПЭГ 3350 или ПЭГ 4000; и

(v) 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 1% до приблизительно 3% по массе композиции;

(В) система эксципиентов включает

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

(ii) глицерин в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 25% по массе композиции;

(iii) пропиленгликоль в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 25% по массе композиции;

(iv) моноэтиловый эфир диэтилгликоля в количестве от приблизительно 22% до приблизительно 28% по массе композиции; и

(v) низкомолекулярный спирт, предпочтительно этанол, в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 13% по массе композиции;

(vi) гелеобразующее вещество в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 3%, по массе композиции, предпочтительно гелеобразующее вещество представляет собой HPC MF или HPC 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

(А) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и/или сольват присутствует в количестве от приблизительно 0,05% до приблизительно 2% по массе композиции;

(В) система эксципиентов включает

(i) ПЭГ 400, предпочтительно SR ПЭГ 400, в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 28% по массе композиции;

(ii) пропиленгликоль в количестве от приблизительно 7% до приблизительно 17% по массе композиции;

(iii) моноэтиловый эфир диэтилгликоля в количестве от приблизительно 12% до приблизительно 18% по массе композиции;

(iv) воду в количестве от приблизительно 17% до приблизительно 28% по массе композиции;

(v) Tween 80 в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 10% 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;

(viii) Span 60 в количестве от приблизительно 0,2% до приблизительно 1,5% по массе композиции; и

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

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

(xi) необязательно консервант, такой как феноксиэтанол, в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 3% по массе композиции; и

(xii) необязательно УФ-фильтр, такой как октисалат.

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

R^1 выбран из $-XR^7$, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_8) циклоалкила и С-связанного 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, предпочтительно R^1 выбран из

(a) (C_1-C_6) алкила и (C_3-C_8) циклоалкила, более предпочтительно R^1 представляет собой (C_1-C_6) алкил; или

(b) $-XR^7$ и С-связанного 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, более предпочтительно $-XR^7$ и С-связанного 4-6-членного гетероциклоалкила содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N и O;

R^2 представляет собой $-SR^6$;

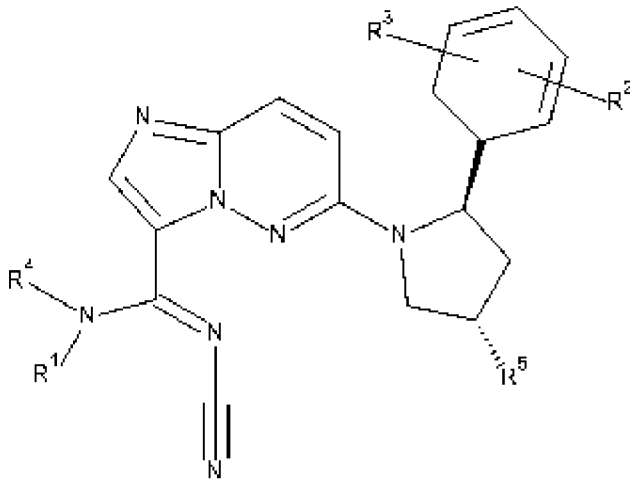
R^3 представляет собой H или фтор;

R^4 представляет собой H;

R^5 представляет собой H или фтор; и/или

R^7 представляет собой фенил, замещенный гидроксигруппой, где гидроксифенил необязательно дополнительно замещен фтором.

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



(Ia)

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 п.1 или п.12.

14. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пп., где соединение формулы (I) выбрано из

N' - циано- 6- [2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N - [(3R)- оксан- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксимидамида;

N' - циано- 6- [2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N - [(оксан- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксимидамида;

N' - циано- N - этил- 6- [4- фтор- 2- [5- фтор- 3- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксимидамида;

N' - циано- N - этил- 6- [4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксимидамида;

N - бутил- N' - циано- 6- [4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксимидамида;

N' - циано- N - циклогексил- 6- [4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксимидамида; и

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

или их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата.

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

(Z)- N' - циано- 6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N - [(3R)-оксан- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксимидамида;

(Z)- N' - циано- 6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин-

1- ил]- N- [(3S)- оксан- 3- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксимидамида;

(Z)- N'- циано- N- этил- 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 3- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксимидамида;

(Z)- N'- циано- N- этил- 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксимидамида;

(Z)- N- бутил- N'- циано- 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксимидамида;

(Z)- N'- циано- N- циклогексил- 6- [(2R,4S)- 4- фтор- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксимидамида; и

(Z)- N'- циано- 6- [(2R)- 2- [5- фтор- 2- (метилсульфанил)фенил]пирролидин- 1- ил]- N- [(3- гидроксифенил)метил]имидазо[1,2- b]пиридазин- 3- карбоксимидамида; или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

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

17. 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.

18. Фармацевтическая композиция для местного применения для применения по п.17, где состояние или нарушение представляет собой дерматит, предпочтительно атопический дерматит.

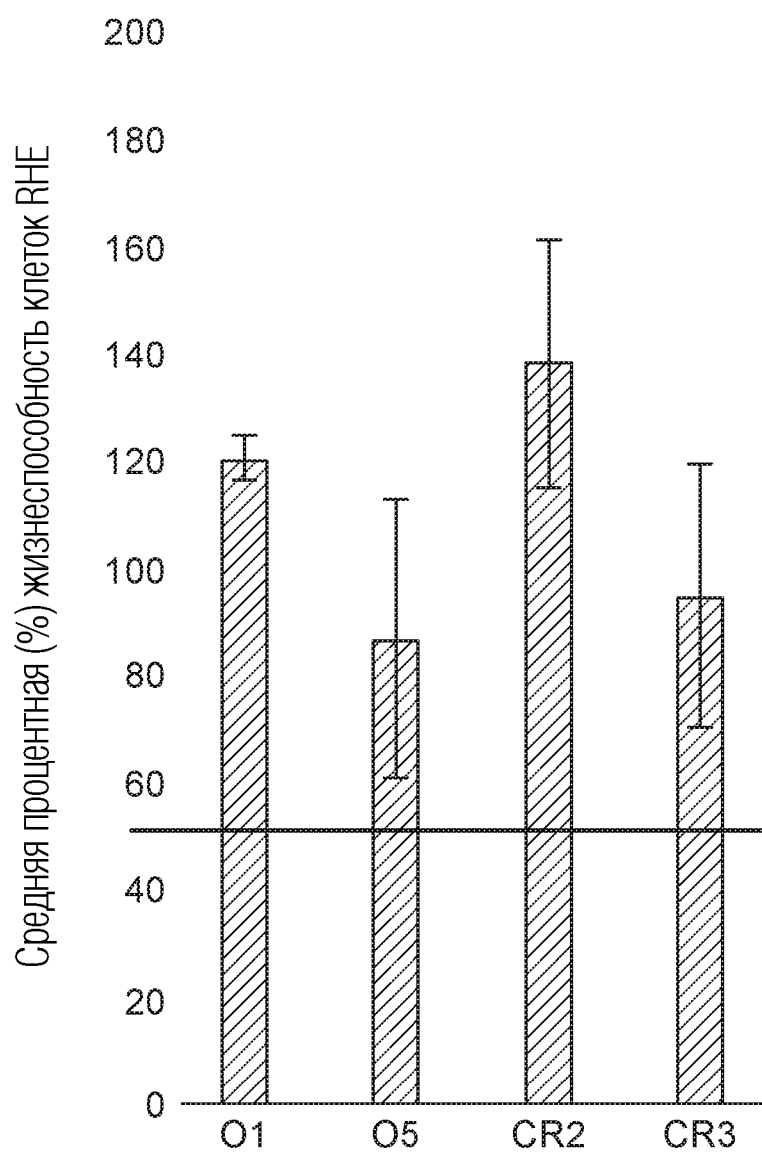
19. Способ предупреждения или лечения состояния или нарушения, которое опосредуется Trk, который включает введение индивидууму терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции для местного применения по любому из пп.1-16, предпочтительно где состояние или нарушение опосредуется TrkA, TrkB и TrkC.

20. Способ по п.19, где состояние или нарушение представляет собой дерматит, предпочтительно атопический дерматит.

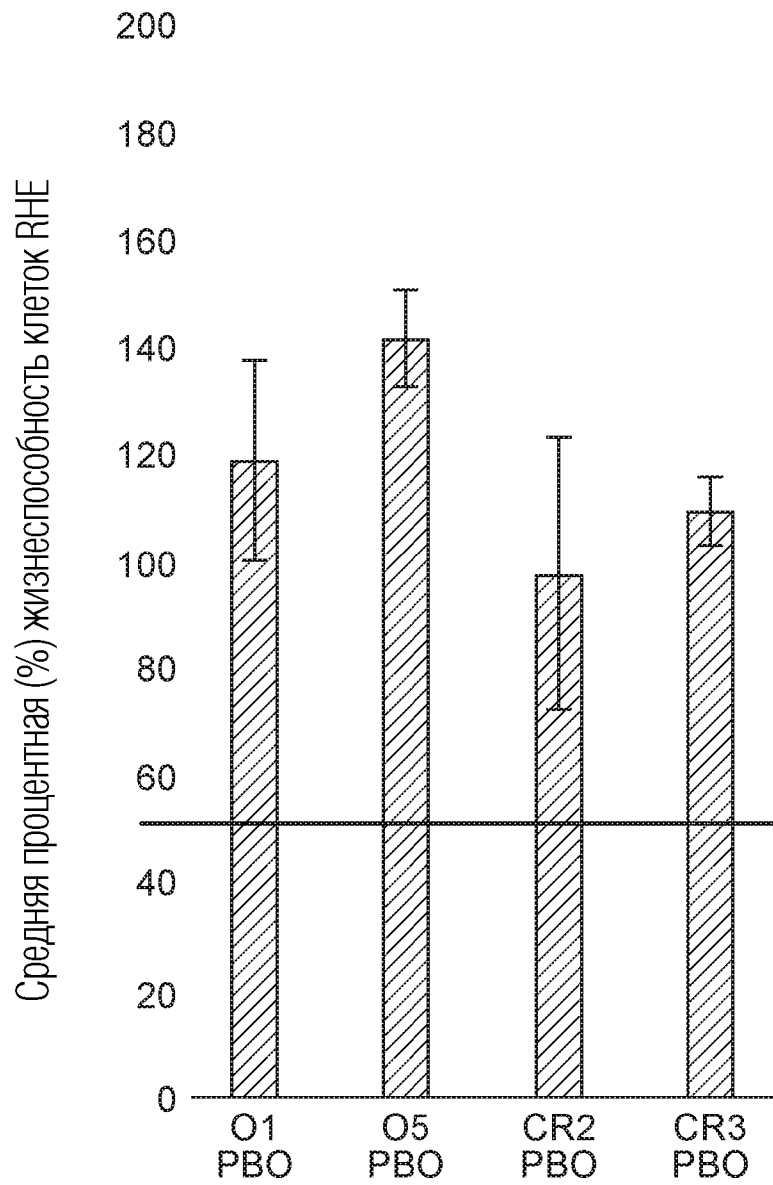
21. Применение соединения формулы (I), как оно определено в любом из пп.1 и 12-15, для производства лекарственного средства для лечения или предупреждения состояния или нарушения, которое опосредуется Trk, предпочтительно состояние или нарушение опосредуется TrkA, TrkB и TrkC, где лекарственное средство содержит фармацевтическую композицию для местного применения по в любому из пп.1-11 и 18.

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

ФИГ. 1

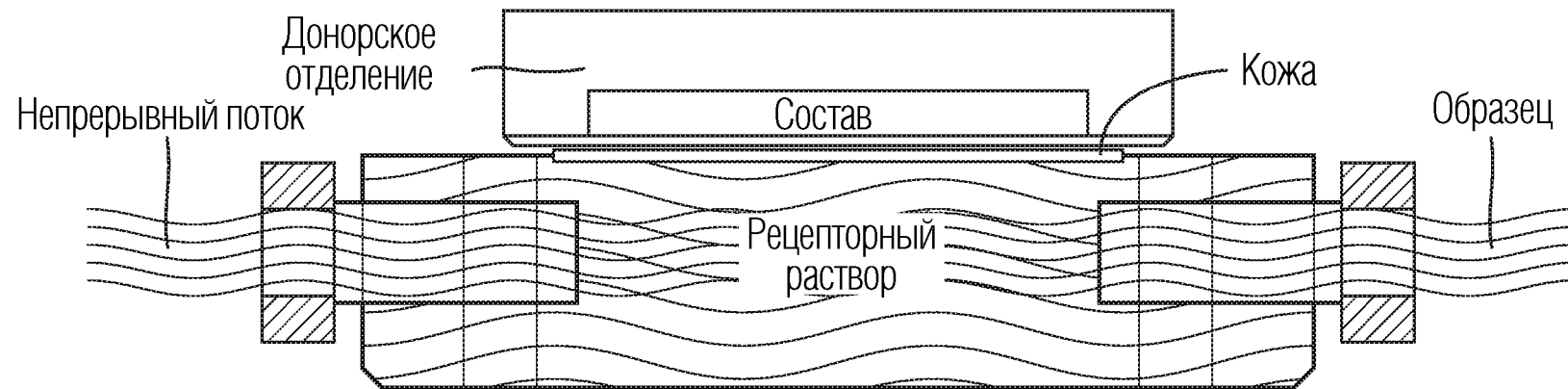


ФИГ. 2



ФИГ. 3

Схематическое представление ячейки MedFlux-HT™



ФИГ. 4

