

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042646**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.03.09

(21) Номер заявки
202191115

(22) Дата подачи заявки
2019.10.25

(51) Int. Cl. *A61K 31/501* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 237/02 (2006.01)
C07D 237/22 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

(54) **ПИРИДАЗИНЫ**(31) **18203226.8**(32) **2018.10.29**(33) **EP**(43) **2021.09.06**(86) **PCT/EP2019/079231**(87) **WO 2020/089098 2020.05.07**

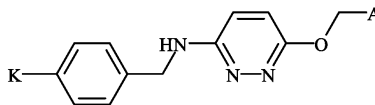
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Рот Геральд Йюрген, Бретшнайдер
Том, Куттруфф Кристиан Андреас
(DE)**

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

(56) US-A1-2016287584
US-A1-2018127425

(57) Изобретение относится к новым пиридазинам формулы (I)



(I),

к способам их получения, к содержащим их фармацевтическим композициям и к их применению в лечении, в частности в лечении и/или предупреждении заболеваний и расстройств, опосредованных аутооксином.

B1**042646****042646****B1**

Область, к которой относится изобретение

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

Предпосылки создания изобретения

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

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

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

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

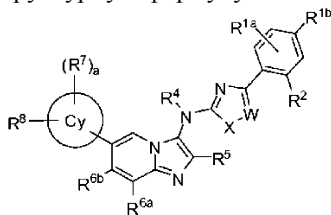
IPF представляет собой хроническое фиброзное необратимое и в конечном итоге смертельное заболевание легких, характеризующееся прогрессирующим фиброзом интерстиция легких, ведущим к уменьшению объема легких и прогрессирующей легочной недостаточности. IPF также характеризуется специфическим гистопатологическим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

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

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

Поэтому желательно обеспечить сильнодействующие ингибиторы АТХ.

Обзор ингибиторов АТХ различных структурных классов приведен у D. Castagna и соавт. (J. Med. Chem. 2016, 59, 5604-5621). В заявке WO2014/139882 раскрыты соединения, которые являются ингибиторами АТХ, имеющие обобщенную структурную формулу



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

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к новым пиридазинам, которые неожиданно являются сильными ингибиторами аутоксина (анализ А), которые дополнительно характеризуются высокой эффективностью в цельной крови человека (анализ В) и существенным снижением уровней концентрации LPA в плазме *in vivo* в течение нескольких часов (анализ С).

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

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

- активность в качестве ингибиторов АТХ,
- активность в качестве ингибиторов АТХ в цельной крови человека,
- снижение уровня концентрации LPA в плазме *in vivo* в течение нескольких часов.

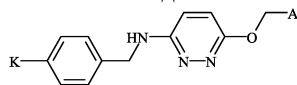
АТХ представляет собой растворимый белок плазмы, который активен в гепаринизированной цельной крови. Его субстрат LPC имеет высокую избыточность, его концентрация находится в диапазоне мкМ. Таким образом, анализ цельной крови при физиологических концентрациях субстрата является весьма актуальным анализом,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

Снижение LPA *in vivo* определяют путем измерения концентрации LPA в плазме после перорального введения соединений в соответствии с настоящим изобретением. LPA представляет собой очень сильный биоактивный липид, который эффективно активирует нисходящие пути через LPA-рецепторы 1-6 в зависимости от концентрации. Выраженную и стойкую блокировку образования LPA посредством ингибирования АТХ оценивают путем измерения степени уменьшения LPA через 8 часов после введения дозировки соединения. Таким образом, сильное снижение уровня LPA в плазме через 8 часов является очень показательным для эффективности и продолжительности действия *in vivo*, а также для длительного вовлечения рецепторов LPA в мишень.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением структурно отличаются от примеров 2 и 12 в заявке WO2014/139882 и примера 19 в ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257, поскольку они содержат центральное пиридазиновое ядро с заместителями в 3- и 6-положениях. Это структурное различие неожиданно приводит к превосходной комбинации: (i) ингибирования АТХ, (ii) ингибирования АТХ в цельной крови человека и (iii) снижения уровней концентрации LPA в плазме *in vivo* в течение нескольких часов.

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

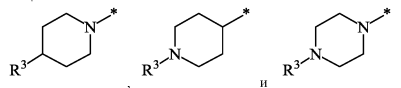
Настоящее изобретение обеспечивает новые соединения в соответствии с формулой (I)



(I)

в которой А выбран из группы, включающей в себя фенил и пиридил, необязательно замещенные одним или двумя членами группы, состоящей из H, C₁₋₄галогеналкил-O-, NC-, F, Cl, Br и C₁₋₄алкил-O-;

К выбран из группы, включающей в себя



R^3 выбран из группы, включающей в себя $R^4(O)C-$;

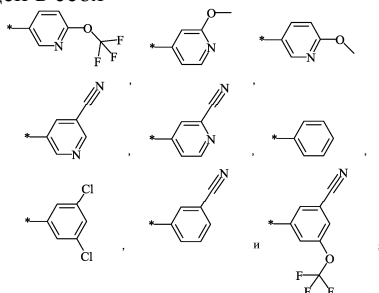
R^4 представляет собой C_{1-6} алкил.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению формулы I, в которой А выбран из группы, включающей в себя фенил и пиридил, необязательно замещенные одним или двумя членами группы, состоящей из H, F_3CO- , $NC-$, F, Cl, Br и H_3CO- ; и заместитель К определен как в любом из предыдущих вариантов осуществления.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению формулы I, в которой А представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя членами группы, состоящей из H, F_3CO- , $NC-$, F, Cl, Br и H_3CO- ; и заместитель К определен как в любом из предыдущих вариантов осуществления.

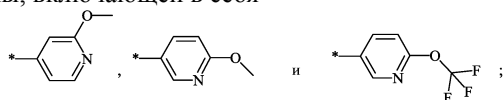
Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению формулы I, в которой А представляет собой пиридил, необязательно замещенный одним или двумя членами группы, состоящей из H, F_3CO- , $NC-$, F, Cl, Br и H_3CO- ; и заместитель К определен как в любом из предыдущих вариантов осуществления.

Предпочтительным является соединение формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением, где А выбран из группы, включающей в себя



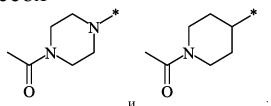
и заместитель К определен как в любом из предыдущих вариантов осуществления.

Особенно предпочтительным является соединение формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением, где А выбран из группы, включающей в себя



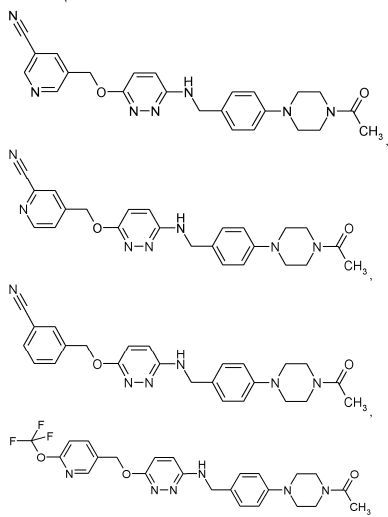
и заместитель К определен как в любом из предыдущих вариантов осуществления.

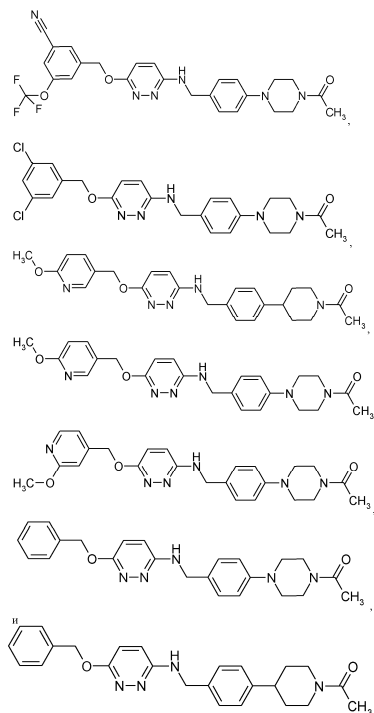
Предпочтительным является соединение формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением, где К выбран из группы, включающей в себя



и заместитель А определен как в любом из предыдущих вариантов осуществления.

Особенно предпочтительным является соединение формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением, выбранное из группы, включающей в себя





Еще один вариант осуществления относится к соли или, в частности, к фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением.

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

Еще один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей.

Используемые термины и определения

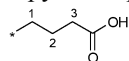
Терминам, не определенным в настоящей заявке конкретно, следует придавать значения, которые будут даны им специалистом в данной области в свете раскрытия и контекста. Однако, как они использованы в описании, если не указано иное, следующие термины имеют указанное значение, и соблюдаются следующие соглашения.

В группах, радикалах или фрагментах, определенных ниже, количество атомов углерода часто указано перед группой, например, C_{1-6} -алкил означает алкильную группу или радикал, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. Как правило, в таких группах, как HO, H_2N , (O)S, $(O)_2S$, NC (циано), HOOC, F_3C или и т.п., специалист в данной области техники может увидеть точку (точки) присоединения радикала к молекуле по свободным валентностям самой группы. Для комбинированных групп, содержащих две или более подгрупп, последняя названная подгруппа представляет собой точку присоединения радикала, например, заместитель "арил- C_{1-3} -алкил" означает арильную группу, которая связана с C_{1-3} -алкильной группой, последний из которых связан с ядром или с группой, к которой присоединен заместитель.

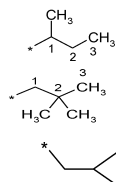
В случае, если соединение в соответствии с настоящим изобретением представлено в форме химического названия и в виде формулы, в случае любого расхождения формула имеет преимущественную силу. Звездочка может быть использована в подформулах для обозначения связи, которая связана с основной молекулой, как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

Нумерация атомов заместителя начинается с атома, ближайшего к ядру или группе, к которой присоединен заместитель.

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



где карбоксигруппа присоединена к третьему атому углерода пропильной группы. Термины "1-метилпропильная", "2,2-диметилпропильная" или "циклопропилметильная" группа представляют собой следующие группы:



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

Термин "C_{1-n} алкил", где n представляет собой целое число, выбранное из 2, 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 4 или 6, либо отдельно, либо в сочетании с другим радикалом означает ациклический, насыщенный, разветвленный или линейный углеводородный радикал с от 1 до n атомов C. Например термин C₁₋₅алкил охватывает радикалы H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- и H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-.

Термин "галоген" означает хлор, бром, йод и фтор. Под термином "галоген", добавленным к "алкильной", "алкиленовой" или "циклоалкильной" группе (насыщенной или ненасыщенной), понимается такая алкильная или циклоалкильная группа, в которой один или несколько атомов водорода заменены атомом галогена, выбранным из числа фтора, хлора или брома, предпочтительно фтора и хлора, особенно предпочтительным является фтор. Примеры включают: H₂FC-, HF₂C-, F₃C-.

Термин фенил относится к радикалу следующего кольца 

Термин пиридинил относится к радикалу следующего кольца 

Термин пиридазин относится к следующему кольцу 

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

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

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

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

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

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

Примеры кислот, образующих фармацевтически приемлемую соль с исходным соединением, содержащим основную группу, включают минеральные или органические кислоты, такие как бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, этансульфоновая кислота, фумаровая кислота, гентизиновая кислота, бромистоводородная кислота, соляная кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, 4-метилбензолсульфоновая

кислота, фосфорная кислота, салициловая кислота, сахарная кислота, серная кислота и винная кислота.

Примеры катионов и оснований, образующих фармацевтически приемлемую соль с исходным соединением, содержащим кислотный фрагмент, включают Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , NH_4^+ , L-аргинин, 2,2'-иминобисэтанол, L-лизин, N-метил-D-глюкамин или трис-(гидроскиметил)аминометан.

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

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

Биологические анализы.

Биологическую активность соединений определяли следующими методами.

Анализ А. Биохимический анализ АТХ.

5 нМ рекомбинантного АТХ (Cayman Chemicals) добавляли к 50 мМ буфера Tris (pH 8.0), содержащего 3 мМ KCl, 1 мМ CaCl_2 , 1 мМ MgCl_2 0,14 мМ NaCl, и 0,1% бычий сывороточный альбумин. Тестируемые соединения растворяли в ДМСО и тестировали в диапазоне от 0,1 нМ до 10 мМ. Ферментативную реакцию (22,5 мкл) запускали добавлением 2,5 мкл 10 мМ 18:1 LPC (Avanti Lipids, Алабама, США). После 2-часовой инкубации при комнатной температуре реакцию останавливали добавлением 20 мкл воды, содержащей 500 нМ 20:4 LPA в качестве внутреннего стандарта и 100 мкл 1-бутанола для экстракции LPA. Затем планшеты центрифугировали при 4000 об/мин, 4°C, в течение 2 мин. Полученную верхнюю бутанольную фазу непосредственно использовали для впрыска в систему (Agilent).

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

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

Таблица 1

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

Пример	АТХ человека LPA IC ₅₀ [нМ]
1.1	6
1.2	2
1.3	5
1.4	4
1.5	4
1.6	5
2.1	3
2.2	3
2.3	8
2.4	3
2.5	4

Таблица 2

Биологические данные для соединений предшествующего уровня техники (примеры 2 и 12 в WO2014/139882), как получено в анализе А

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

Таблица 3

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

Пример в ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 1252-1257	АТХ человека LPA IC ₅₀ [нМ]
19	2.2

Анализ В. Анализ АТХ цельной крови.

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

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

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

Таблица 4

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

Пример	Цельная кровь человека LPA IC ₅₀ [нМ]
1.1	46
1.2	55
1.3	83
1.4	201
1.5	9
2.1	33
2.2	38
2.3	186
2.4	73
2.5	264

Таблица 5

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

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

Таблица 6

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

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

Анализ С. In vivo.

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

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

Метод ЖХ-МС для анализа образцов *in vivo*.

Triple Quad 6500 (ABSciex, Торонто, Канада) был оснащен системой ЖХ Agilent 1290 (Agilent, Санта-Клара, Калифорния), автоматическим пробоотборником CTC и ЖХ колонкой Atlantis 50×2.1-мм, 3-мкМ HILIC (Waters, Elstree, UK). Элюент А содержал 0,2% муравьиной кислоты и 50 мМ формиата аммония в воде, тогда как элюент В состоял из 0,2% муравьиной кислоты в ацетонитриле. Градиент ЖХ начинается с 95% растворителя В и снижается в течение 1,5 мин до 75% и в течение 0,2 мин до 50% растворителя В с дальнейшим увеличением скорости потока с 500 до 700 мкл·мин⁻¹. Через 1,8 мин уровень растворителя В снова был установлен на 95% и оставался постоянным в течение 0,7 мин для повторного уравнивания колонки. Наблюдалось следующие виды LPA (DP: потенциал декластеризации и CE: энергия столкновения): 16:0 LPA при 409.2/152.8, DP = -150, CE = -28; 18:0 LPA при 437.3/152.8, DP = -60, CE = -28; 18:1 LPA при 435.2/152.8, DP = -40, CE = -28; 18:2 LPA при 433.2/152.8, DP = -150, CE = -28; 20:4 LPA при 457.2/152.8, DP = -100, CE = -29 и 17:0 LPA при 423.5/152.8, DP = -100, CE = -36.

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

Таблица 7

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

Пример	Снижение LPA через 8 часов [%]
1.4	95.7
2.1	98.3

Таблица 8

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

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

Таблица 9

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

Пример	Снижение LPA через 8 часов [%]
19	40.7

Способ лечения.

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

Соединения общей формулы (I) пригодны для предотвращения и/или лечения воспалительных состояний, включая, помимо прочего, синдром Шегрена, артрит, остеоартрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку, воспалительное заболевание кишечника, воспалительные заболевания дыхательных путей, такие как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хроническая астма; фиброзные заболевания, включая, помимо прочего, интерстициальные заболевания легких (ILD), включая прогрессирующие фиброзирующие интерстициальные заболевания легких (PFILD), такие как идиопатический фиброз легких (IPF) и SSC-ILD, семейные интерстициальные заболевания легких, миокардиальный и сосудистый фиброз, почечный фиброз, фиброз печени, легочный фиброз, фиброз кожи, коллагеновые

сосудистые заболевания, включая системный склероз (SSc) и инкапсулирующий перитонит; состояния дыхательной системы, включая, помимо прочего, диффузные паренхиматозные заболевания легких различной этиологии, включая ятрогенный фиброз, вызванный лекарственными средствами, профессиональный фиброз и/или фиброз, вызванный окружающей средой, системные заболевания и васкулиты, гранулематозные заболевания (саркоидоз, гиперчувствительная пневмония), почечные заболевания, включая, но не ограничиваясь острым повреждением почек и хроническим заболеванием почек с протеинурией и без нее, включая терминальную стадию почечной недостаточности (ESRD, фокальный сегментарный гломерулярный склероз, IgA нефропатия, васкулиты/системные заболевания, а также острое и хроническое отторжение трансплантата почки; состояния печени, включая, помимо прочего, цирроз печени, застой в печени, холестатическое заболевание печени, включая зуд, первичный билиарный холангит, неалкогольный стеатогепатит и острое и хроническое отторжение трансплантата печени; сосудистые состояния, включая, помимо прочего, атеросклероз, тромботические сосудистые заболевания, а также тромботические микроангиопатии, пролиферативную артериопатию (как например, набухшие миоинтимальные клетки, окруженные слизистым внеклеточным матриксом и узловое утолщение), эндотелиальную дисфункцию; сердечно-сосудистые состояния, включая, помимо прочего, острый коронарный синдром, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, артериальную и легочную гипертензию, сердечную аритмию, такую как фибрилляция предсердий, инсульт и другие сосудистые поражения; рак и метастазы рака, включая, помимо прочего, рак молочной железы, рак яичников, рак легких, рак предстательной железы, мезотелиому, глиому, карциному печени, рак желудочно-кишечного тракта и их прогрессирование и метастатическую агрессивность; глазные заболевания, включая, но не ограничиваясь ими, пролиферативную и непролиферативную (диабетическую) ретинопатию, сухую и влажную форму возрастной макулярной дегенерации сетчатки (AMD), макулярный отек сетчатки, окклюзия центральной артерии/вен, травматическое повреждение, глаукома; метаболические состояния, включая, помимо прочего, ожирение, дислипидемию и диабет; состояния нервной системы, включая, помимо прочего нейропатическую боль, болезнь Альцгеймера, шизофрению, нейровоспаление (например, астроглиоз), периферические и/или вегетативные (диабетические) невропатии.

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

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

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

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы (I) для лечения и/или предотвращения воспалительных состояний, включая, но не ограничиваясь этим, синдром Шегрена, артрит, остеоартрит, множественный склероз, системную красную волчанку, воспалительное заболевание кишечника, воспалительные заболевания дыхательных путей, такие как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хроническая астма; фиброзные заболевания, включая, но не ограничиваясь этим но не ограничиваясь этим (ILD), включая прогрессирующие фиброзирующие интерстициальные заболевания легких (PFILD), такие как идиопатический фиброз легких (IPF) и SSC-ILD, семейное интерстициальное заболевание легких, миокардиальный и сосудистый фиброз, почечный фиброз, фиброз печени, легочный фиброз, фиброз кожи, коллагеновые сосудистые заболевания, включая системный склероз (SSc) и инкапсулирующий перитонит; состояния дыхательной системы, включая, помимо прочего, диффузные паренхиматозные заболевания легких различной этиологии, включая ятрогенный фиброз, вызванный лекарственными средствами, профессиональный фиброз и/или фиброз, вызванный окружающей средой, системные заболевания и васкулиты, гранулематозные заболевания (саркоидоз, гиперчувствительная пневмония), почечные заболевания, включая, помимо прочего, острое повреждение почек и хроническое заболевание почек с протеинурией и без нее, включая терминальную стадию почечной недостаточности (ESRD, очаговый сегментарный гломерулярный склероз, IgA-нефропатию, васкулиты/системные заболевания, а также острое и хроническое отторжение трансплантата почки; состояния печени, включая, но не ограничиваясь ими, цирроз печени, застой в печени, холестатическое заболевание печени, включая зуд, первичный билиарный холангит, неалкогольный стеатогепатит и острое и хроническое отторжение трансплантата печени; сосудистые состояния, включая, помимо прочего, атеросклероз, тромботическое сосудистое заболевание, а также тромботические микроангиопатии, пролиферативную артериопатию (как, например, набухшие миоинтимальные клетки, окруженные муцинозным внеклеточным матриксом и узловым утолщением), эндотелиальную дисфункцию; сердечно-сосудистые состояния, включая, помимо прочего, острый коронарный синдром, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокар-

да, артериальную и легочную гипертензию, сердечную аритмию, такую как фибрилляция предсердий, инсульт и другие сосудистые поражения; рак и метастазы рака, включая, помимо прочего, рак молочной железы, рак яичников, рак легких, рак предстательной железы, мезотелиому, глиому, карциному печени, рак желудочно-кишечного тракта и их прогрессирование и метастатическую агрессивность; глазные заболевания, включая, но не ограничиваясь ими, пролиферативную и непролиферативную (диабетическую) ретинопатию, сухую и влажную форму возрастной макулярной дегенерации сетчатки (AMD), макулярный отек сетчатки, окклюзия центральной артерии/вен, травматическое повреждение, глаукома; метаболические состояния, включая, помимо прочего, ожирение, дислипидемию и диабет; состояния нервной системы, включая, помимо прочего нейропатическую боль, болезнь Альцгеймера, шизофрению, нейровоспаление, (например, астроглиоз), периферические и/или вегетативные (диабетические) невропатии.

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

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

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

Фармацевтические композиции.

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

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

Комбинированная терапия.

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

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

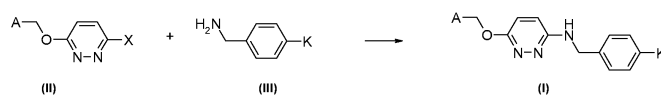
В соответствии с другим аспектом изобретение обеспечивает соединение формулы (I) в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, отличающееся тем, что соединение формулы (I) вводят в дополнение к лечению одной или несколькими антифиброзными молекулами из перечня, включающего в себя агонисты CB2, модуляторы TGF, модуляторы FGFR, ингибиторы VEGFR, ингибиторы PDGFR, модуляторы FGF, модуляторы интегрин $\alpha\beta6$, антитела против CTGF, ингибиторы ROCK2, rhPTX-2 (Pentraxin-2), ингибиторы JNK1, ингибиторы LOXL2, ингибиторы галектина3, ингибиторы MK2, ингибиторы пути Wnt, ингибиторы TGFR, модуляторы PDE4 и модуляторы микроРНК.

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

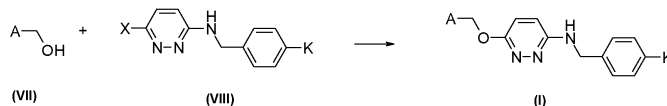
В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления, отличающемся тем, что соединение формулы (I) вводят в дополнение к нинтеданибу.

Получение.

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



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



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

Примеры

Экспериментальная часть.

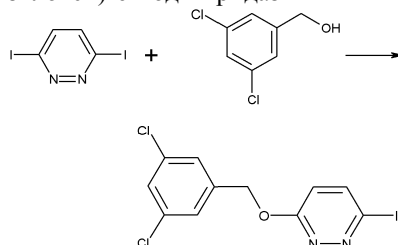
Приведенные ниже примеры предназначены для пояснения настоящего изобретения, не ограничивая его. Термины "температура окружающей среды" и "комнатная температура" используют взаимозаменяемо и обозначают температуру около 20°C.

Сокращения.

водн.	водный
ACN	ацетонитрил
Brett Phos	2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-три- <i>i</i> -пропил-1,1'-бифенил
Brett Phos Pd G3	метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три- <i>i</i> -пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II)
DCM	Дихлорметан
DIPE	Диизопропиловый эфир
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
Et ₂ O	Диэтиловый эфир
Пр.	Пример
экв.	Эквивалент
HCOOH	Муравьиная кислота
MeOH	метанол
MgSO ₄	Сульфат магния
NaHCO ₃	Бикарбонат натрия
Na ₂ SO ₄	Сульфат натрия
PE	Петролейный эфир
КТ	Комнатная температура (приблизительно 20°C)
нас.	насыщенный
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран

Получение исходных соединений

Пример 1.1. 3-(3,5-Дихлорбензилокси)-6-йод-пиридазин



К 1.00 г (3.01 ммоль) (3,5-дихлорфенил)метанола в 19 мл ТГФ медленно добавляют 138 мг (3.16 ммоль) гидроксида натрия в минеральном масле (55%) при 0°C, и смесь перемешивают в течение 30 мин. при 0°C. 560 мг (3.16 ммоль) 3,6-дигидропиридазин добавляют порциями к смеси при 0°C и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют водой, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат при 40°C.

C₁₁H₇Cl₂IN₂O (M = 380.9 г/моль).

ЭРИ-МС: 381/383/385 [M+H]⁺.

V_y (ВЭЖХ): 1.20 мин. (метод В).

Следующие ниже соединения получают аналогично примеру 1.1.

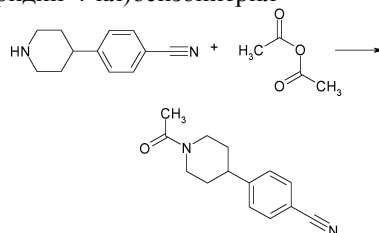
Пр.	Исходное вещество	Структура продукта	ЭРИ-МС	Время удерживания ВЭЖХ (метод) [мин]
I.2			422 [M+H] ⁺	1.12 (B)
I.3			344 [M+H] ⁺	0.89 (B)
I.4			344 [M+H] ⁺	0.86 (B)
I.5			398 [M+H] ⁺	1.10 (B)
I.6			313 [M+H] ⁺	проанализировано ТСХ: R _f = 0,5; силикагель, РЕ/ЕтОАс, 5/1
I.7			338 [M+H] ⁺	0.97 (B)
I.8			339 [M+H] ⁺	0.86 (A)
I.9			339 [M+H] ⁺	0.84 (C)

Для примера I.2 осадок перемешивают в MeOH, отфильтровывают и сушат при 40°C.

Для примера I.8 осадок перекристаллизовывают из ACN.

Для примера I.9 осадок отфильтровывают и промывают посредством ТГФ. После этого осадок экстрагируют водой и DCM/MeOH, Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток разбавляют трет-бутилметилловым эфиром, осадок отфильтровывают и сушат при 40°C.

Пример II.1. 4-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)бензонитрил



К 2,50 г (13,4 ммоль) 4-(4'-цианофенил)пиперидина в 10.0 мл DCM добавляют по каплям 1.27 мл (13.4 ммоль) уксусного ангидрида. После перемешивания при КТ в течение 4 ч, реакционную смесь добавляют в воду и экстрагируют посредством ДХМ. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают с DIPE, осадок отфильтровывают, промывают посредством DIPE и сушат в течение ночи при КТ.

C₁₄H₁₆N₂O (M = 228.3 г/моль).

ЭРИ-МС: 229 [M+H]⁺.

V_y (ВЭЖХ): 0,87 мин (метод А).

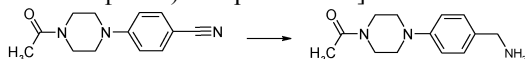
Следующее соединение получают аналогично примеру II.1.

Пр.	Исходное вещество	Структура продукта	ЭРИ-МС	Время удерживания ВЭЖХ (метод) [мин]
II.2			230 [M+H] ⁺	0,83 (B)

Для примера II.2, реакционную смесь экстрагируют водой. Органический слой нейтрализуют добавлением водн. Na₂CO₃ и промывают посредством нас. водн. NaCl, сушат над MgSO₄, фильтруют и рас-

творитель удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают с ACN/DIPE, осадок отфильтровывают и сушат в течение ночи при 40°C.

Пример X.1. 1-[4-(4-Аминотилфенил)пиперазин-1-ил]этанон



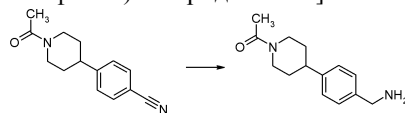
К 950 мг (4.14 ммоль) 4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)бензонитрила (пример II.2) в 10 мл метанольного аммиака добавляют 90 мг никеля Ренея. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре и добавляют водород (3 бар) в течение 6 ч. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют упариванием. Остаток очищают с помощью ВЭЖХ.

$C_{13}H_{19}N_3O$ ($M = 233.3$ г/моль).

ЭРИ-МС: 234 $[M+H]^+$.

V_y (ВЭЖХ): 0,56 мин (метод В).

Пример XI.1. 1-[4-(4-Аминотилфенил)пиперидин-1-ил]этанон



К 890 мг (3,90 ммоль) 4-(1-ацетил-пиперидин-4-ил)бензонитрила (пример II.1) в 20 мл этанольного аммиака добавляют 80.0 мг никеля Ренея. Реакционную смесь перемешивают при 40°C и добавляют водород (3 бара) в течение 18,5 ч. Смесь фильтруют, фильтрат концентрируют выпариванием и остаток очищают обращенно-фазовой хроматографией ВЭЖХ (ACN/ H_2O/NH_4OH).

$C_{14}H_{20}N_2O$ ($M = 232.3$ г/моль).

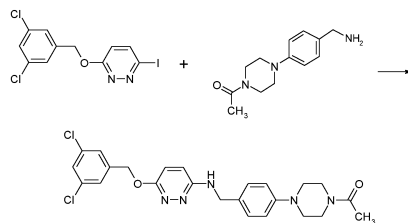
ЭРИ-МС: 233 $[M+H]^+$.

V_y (ВЭЖХ): 0,64 мин (метод А).

Получение конечных соединений.

Пример 1.

Пример 1.1. 1-[4-(4-{6-(3,5-Дихлорбензилокси)пиридазин-3-иламино}метил}фенил)пиперазин-1-ил]этанон



100 мг (0.262 ммоль) 3-(3,5-Дихлорбензилокси)-6-йод-пиридазина (пример I.1), 67,3 мг (0.289 ммоль) 1-[4-(4-аминометилфенил)пиперазин-1-ил]этанон (пример X.1), 5.00 мг (26.2 мкмоль) йодида меди(I), 8,83 мг (52,5 мкмоль) 2-(2-метил-1-оксопропил)циклогексанона и 256,5 г (0.787 ммоль) карбоната цезия в 1,5 мл DMF перемешивают при 90°C в течение 4 ч под аргонем. Реакционную смесь фильтруют и очищают обращенно-фазовой хроматографией ВЭЖХ.

$C_{24}H_{25}Cl_2N_5O_2$ ($M = 486,4$ г/моль).

ЭРИ-МС: 486/488/490 $[M+H]^+$.

V_y (ВЭЖХ): 0,88 мин (метод В).

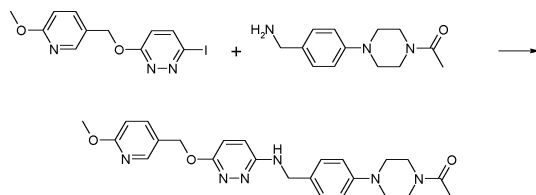
Следующие соединения получают согласно примеру 1.1, описанному выше.

Пр.	Исходные вещества		Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	Время удерживания ВЭЖХ (метод) [мин]
1.2	1.8	X.1		75 °C в течение ночи	444 $[M+H]^+$	0.58 (G)
1.3	1.9	X.1		75°C в течение ночи	444 $[M+H]^+$	0.61 (G)
1.4	1.7	X.1		90°C в течение ночи	443 $[M+H]^+$	0.69 (G)
1.5	1.5	X.1		90°C в течение ночи	503 $[M+H]^+$	0.81 (H)
1.6	1.2	X.1		90°C в течение ночи	527 $[M+H]^+$	0.87 (H)

Для примеров 1.2 и 1.3 используют 0,25 экв. йодида меди(I) и 2,50 экв. карбоната цезия.

Пример 2.

Пример 2.1. 1-[4-(4-{[6-(6-Метоксипиридин-3-илметокси)пиридазин-3-иламино]метил}фенил)пиперазин-1-ил]этанон



100 мг (0.291 ммоль) 3-Йод-6-(6-метоксипиридин-3-илметокси)пиридазин (пример 1.3), 81,5 мг (0.350 ммоль) 1-[4-(4-аминометилфенил)пиперазин-1-ил]этанон (пример X.1), 26.4 мг (29.1 мкмоль) Brett Phos Pd G3, 15,6 мг (29.1 мкмоль) Brett Phos и 84.0 мг (0.874 ммоль) трет-бутилат натрия в 2,3 мл диоксана перемешивают при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют и очищают обращенно-фазовой хроматографией ВЭЖХ.

$C_{24}H_{28}N_6O_3$ ($M = 448,5$ г/моль).

ЭРИ-МС: 449 $[M+H]^+$.

V_y (ВЭЖХ): 0,73 мин (метод В).

Следующие соединения получают согласно примеру 2.1, описанному выше.

Пр.	Исходные вещества		Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	Время удерживания ВЭЖХ (метод) [мин]
2.2	1.3	XI.1		70 °C 120 мин	448 $[M+H]^+$	0.70 (G)
2.3	1.4	X.1		70 °C 60 мин	449 $[M+H]^+$	0.40 (I)
2.4	1.6	X.1		60 °C 60 мин	418 $[M+H]^+$	0.74 (G)
2.5	1.6	XI.1		70 °C 120 мин	417 $[M+H]^+$	0.78 (G)

Для примеров 2.2 и 2.5, реакционную смесь добавляют в воду и экстрагируют посредством ДХМ. Органический слой промывают посредством воды, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в ACN и очищают методом обращенно-фазовой хроматографии ВЭЖХ.

Аналитические методы ВЭЖХ.

Метод А.

Время (мин)	Об.% воды (вкл. 0,1% TFA)	Об.% ACN	Поток [мл/мин]
0.00	97	3	2.2
0.20	97	3	2.2
1.20	0	100	2.2
1.25	0	100	3.0
1.40	0	100	3.0

Аналитическая колонка: Stable Bond (Agilent) 1,8 мкм; 3.0×30 мм; температура колонки: 60°C.

Метод В.

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

Аналитическая колонка: Sunfire (Waters) 2,5 мкм; 3.0×30 мм; температура колонки: 60°C.

Метод С.

Время (мин)	Об. % воды (вкл. 0,1% TFA)	Об. % ACN	Поток [мл/мин]
0.00	97	3	2.2
0.20	97	3	2.2
1.20	0	100	2.2
1.25	0	100	3.0
1.40	0	100	3.0

Аналитическая колонка: XBridge C18 (Waters) 2,5 мкМ; 3.0×30 мм; температура колонки: 60°C.
Метод G.

Время (мин)	Об. % воды (вкл. 0,1% NH ₄ OH)	Об. % ACN	Поток [мл/мин]
0.00	95	5	1.5
1.30	0	100	1.5
1.50	0	100	1.5
1.60	95	5	1.5

Аналитическая колонка: XBridge C18 (Waters) 2,5 мкМ; 3.0×30 мм; температура колонки: 60°C.
Метод H.

Время (мин)	Об. % воды (вкл. 0,1% NH ₄ OH)	Об. % ACN	Поток [мл/мин]
0.00	95	5	1.5
0.30	1	99	1.5
1.50	1	99	1.5
1.60	95	5	1.5

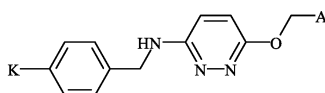
Аналитическая колонка: XBridge C18 (Waters) 3,5 мкМ; 3.0×30 мм; температура колонки: 60°C.
Метод I.

Время (мин)	Об. % воды (вкл. 0,1% TFA)	Об. % ACN (вкл. 0,08% TFA)	Поток [мл/мин]
0.00	95	5	1.5
1.30	0	100	1.5
1.50	0	100	1.5
1.60	95	5	1.5

Аналитическая колонка: Sunfire C18 (Waters) 2,5 мкМ; 3.0×30 мм; температура колонки: 60°C.

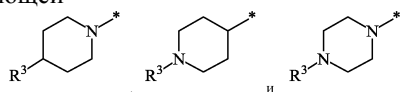
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

в которой А выбран из группы, включающей фенил и пиридил, необязательно замещенные одним или двумя членами группы, состоящей из H, C₁₋₄галогеналкил-O-, NC-, F, Cl, Br и C₁₋₄алкил-O-;
К выбран из группы, включающей



R³ представляет собой R⁴(O)C- и

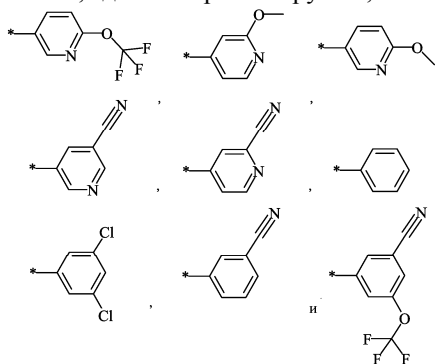
R⁴ представляет собой C₁₋₆алкил.

2. Соединение формулы (I) по п.1, в которой А выбран из группы, включающей фенил и пиридил, необязательно замещенные одним или двумя членами группы, состоящей из H, F₃CO-, NC-, F, Cl, Br и H₃CO-.

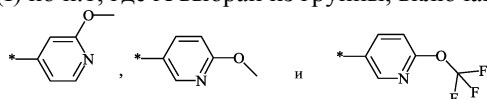
3. Соединение формулы (I) по п.1, в которой А представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя членами группы, состоящей из H, F₃CO-, NC-, F, Cl, Br и H₃CO-.

4. Соединение формулы (I) по п.1, где А представляет собой пиридил, необязательно замещенный одним или двумя членами группы, состоящей из H, F₃CO-, NC-, F, Cl, Br и H₃CO-.

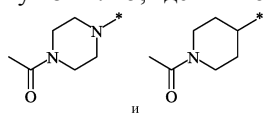
5. Соединение формулы (I) по п.1, где А выбран из группы, включающей в себя



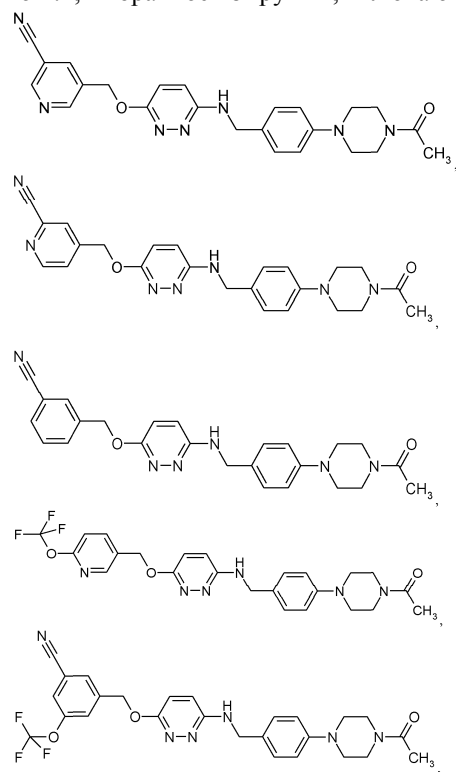
6. Соединение формулы (I) по п.1, где А выбран из группы, включающей в себя

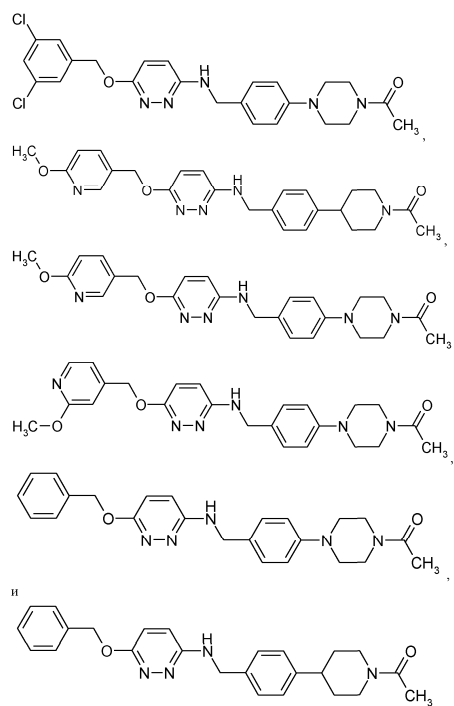


7. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-5, где К выбран из группы, включающей в себя

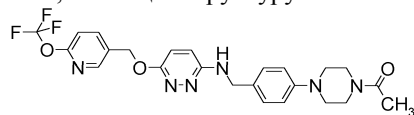


8. Соединение формулы (I) по п.1, выбранное из группы, включающей в себя

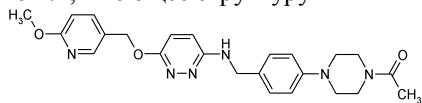




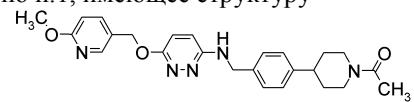
9. Соединение формулы (I) по п.1, имеющее структуру



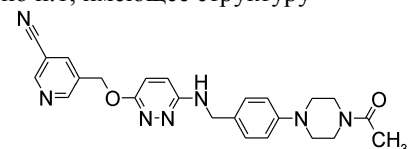
10. Соединение формулы (I) по п.1, имеющее структуру



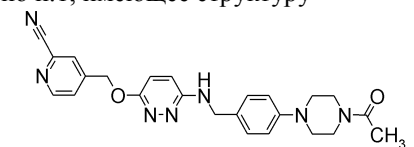
11. Соединение формулы (I) по п.1, имеющее структуру



12. Соединение формулы (I) по п.1, имеющее структуру



13. Соединение формулы (I) по п.1, имеющее структуру



14. Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) по любому из пп.1-13.

15. Применение соединения формулы (I) по одному или нескольким пп.1-14 в качестве лекарственного средства, обладающего активностью ингибиторов аутоаксина.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (I) по любому из пп.1-14 и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей.

17. Применение соединения формулы (I) по одному или нескольким пп.1-14 для лечения или предупреждения воспалительных заболеваний дыхательных путей и фиброзных заболеваний.

18. Применение соединения формулы (I) по одному или нескольким пп.1-14 для лечения или предупреждения идиопатической болезни легких (IPF) и системного склероза (SSc).



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2