

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043370**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.05.22

(21) Номер заявки
202190322

(22) Дата подачи заявки
2019.07.19

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(54) ИМИДАЗО[1,2-*b*]ПИРИДАЗИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ Trk

(31) 1811825.7

(32) 2018.07.19

(33) GB

(43) 2021.06.28

(86) PCT/GB2019/052021

(87) WO 2020/016594 2020.01.23

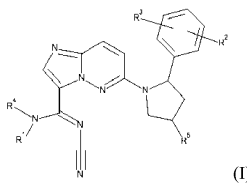
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БЕНЕВОЛЕНТАИ БАЙО ЛИМИТЕД
(GB)

(72) Изобретатель:
Браун Алан, Глен Анджела (GB)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2012034091
US-A1-2006025614

(57) Изобретение относится к определенным имидазо[1,2-*b*]пиридазиновым соединениям и фармацевтически приемлемым солям таких соединений. Изобретение также относится к способам получения соединений, содержащим соединения композициям и применениям таких соединений и солей при лечении заболеваний или состояний, ассоциированных с активностью тропомиозин-рецепторной киназы (Trk). Более конкретно, изобретение относится к соединениям и их солям, применимым в качестве ингибиторов Trk



(I)

где значения R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 определены в документе.

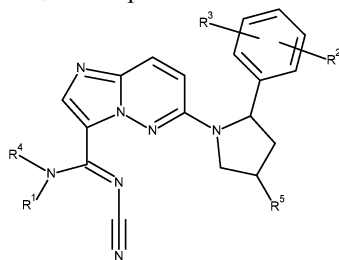
B1**043370****043370****B1**

Изобретение относится к определенным имидазо[1,2-b]пиридазиновым соединениям и к фармацевтически приемлемым солям таких соединений. Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений, содержащих такие соединения композиций и к применению таких соединений и солей при лечении заболеваний или состояний, ассоциированных с активностью тропомиозин-рецепторной киназы (Trk). Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединениям и их солям, применимым в качестве ингибиторов Trk.

Тропомиозин-рецепторные киназы (Trk) представляют собой семейство рецепторных тирозинкиназ, активируемых нейротрофинами, группой растворимых факторов роста, включающей в себя фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор из тканей головного мозга (BDNF) и нейротрофин-3 (NT-3) и нейротрофин-4/5 (NT-4/5). Trk-рецепторы включают в себя три представителя семейства TrkA, TrkB и TrkC, которые связываются с нейротрофинами и опосредуют передачу сигналов от нейротрофинов. NGF активирует TrkA, BDNF и NT-4/5 активируют TrkB, и NT3 активирует TrkC.

Тропомиозин-рецепторные киназы вовлечены в следующие заболевания: атопический дерматит, псориаз, экзема и узловатая чесуха, острый и хронический зуд, пруриг, воспаление, злокачественная опухоль, респект, атеросклероз, тромбоз, пруриг, нарушение нижних мочевыводящих путей, воспалительные заболевания легких, такие как астма, аллергический ринит, злокачественная опухоль легких, псориагический артрит, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, такие как язвенный колит, болезнь Крона, фиброз, нейродегенеративное заболевание, заболевания, нарушения и состояния, связанные с нарушением миелинизации или демиелинизацией, определенные инфекционные заболевания, такие как инфекция *Trypanosoma cruzi* (болезнь Чагаса), связанная со злокачественной опухолью боль, хроническая боль, нейробластома, злокачественная опухоль яичников, колоректальный рак, меланома, злокачественная опухоль головы и шеи, карцинома желудка, карцинома легкого, злокачественная опухоль молочной железы, глиобластома, медуллобластома, секреторная злокачественная опухоль молочной железы, злокачественная опухоль слюнной железы, папиллярная карцинома щитовидной железы, миелолейкоз у взрослых, опухолевый рост и метастазирование, и интерстициальный цистит (C. Potenzieri and B. J. Udem, *Clinical and 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 и Ru-Rong Ji, *Pflugers Arch - Eur J Physiol*, DOI 10.1007/s00424-013-1284-2, опубликовано онлайн 1 мая 2013 г.); публикации международных заявок на патент №№ WO2012/158413, WO2013/088256, WO2013/088257 и WO2013/161919, (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(1), 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(1), 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 & 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 & Microbe* (2007) 1(4), 251-261).

Согласно одному аспекту, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату;

где R¹ выбран из H, -XR⁷, (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₈)циклоалкила и C-связанного 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 4-2 гетероатома, выбранных из N, O и S; X выбран из -CH₂-;

R² выбран из H и -SR⁶;

R^3 выбран из Н и галогена;

R^4 выбран из Н и (C_1-C_3) алкила;

R^5 выбран из Н 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 Н, то R^1 представляет собой XR^7 .

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, определенному выше в настоящем документе, 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.

Согласно дополнительному варианту осуществления настоящего изобретения, определенному выше в настоящем документе, R^1 выбран из (C_1-C_6) алкила и (C_3-C_8) циклоалкила.

Согласно альтернативному дополнительному варианту осуществления настоящего изобретения, определенному выше в настоящем документе, R^1 выбран из XR^7 и С-связанного 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S.

Согласно еще одному дополнительному варианту осуществления настоящего изобретения, определенному выше в настоящем документе, R^1 представляет собой (C_1-C_6) алкил.

Согласно еще одному дополнительному варианту осуществления настоящего изобретения, определенному выше в настоящем документе, R^1 выбран из XR^7 и С-связанного 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из N и O.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, определенному выше в настоящем документе, R^2 представляет собой $-SR^6$.

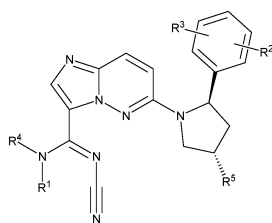
Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, определенному выше в настоящем документе, R^3 представляет собой Н или фтор.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, определенному выше в настоящем документе, R^4 представляет собой Н.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, определенному выше в настоящем документе, R^5 представляет собой Н или фтор.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, определенному выше в настоящем документе, R^7 представляет собой фенил, замещенный гидроксигруппой, где гидроксифенил необязательно дополнительно замещен фтором.

Согласно еще одному дополнительному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к соединению формулы Ia



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где значения R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 определены выше в настоящем документе применительно к соединению формулы I.

Согласно одному варианту осуществления, отдельные соединения согласно настоящему изобретению представляют собой соединения, перечисленные ниже в разделе "Примеры".

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, предложено соединение согласно настоящему изобретению, которое выбрано из примеров 1-7, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, предложено соединение согласно настоящему изобретению, 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 его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения, предложено соединение согласно настоящему изобретению, 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 его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

Согласно упомянутым в настоящем документе вариантам осуществления, если определены лишь конкретные переменные, то предполагается, что значения оставшихся переменных определены в настоящем документе в любом варианте осуществления. Таким образом, настоящее изобретение относится к комбинации ограниченных или необязательных определений переменных.

Предполагается, что используемые в настоящем документе последующие термины характеризуются следующими значениями:

Используемый в настоящем документе термин "необязательно замещенный" означает группу, которая может быть незамещенной или замещенной по одному или двум или трем положениям любым заместителем или любой комбинацией заместителей, перечисленных далее в тексте.

Используемый в настоящем документе термин "галоген" или "галоид" относится к фтору, хлору, бром и йоду.

Используемый в настоящем документе термин "алкил" относится к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному углеводородному фрагменту, содержащему до 20 атомов углерода. Если не указано иное, то алкил относится к углеводородным фрагментам, содержащим 1-16 атомов углерода, 1-10 атомов углерода, 1-7 атомов углерода или 1-4 атомов углерода. Типичные примеры алкила включают в себя без ограничения 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.

Используемый в настоящем документе термин "C₁-C₃алкил", "C₁-C₆алкил", "C₁-C₈алкил", и т. п. означает алкильную группу, которая содержит от одного до трех, шести или восьми (или соответствующее число) атомов углерода.

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкил" относится к насыщенным или ненасыщенным неароматическим моноциклическим, бициклическим или трициклическим углеводородным группам из 3-12 атомов углерода. Если не указано иное, то циклоалкил относится к циклическим углеводородным группам, содержащим от 3 до 9 кольцевых атомов углерода или от 3 до 7 кольцевых атомов углерода. Иллюстративные моноциклические углеводородные группы включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил и циклогексенил, и т.п. Иллюстративные бициклические углеводородные группы включают в себя 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, содержащую 3-8 кольцевых атомов углерода, например, моноциклическую группу, такую как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил, или бициклическую группу, такую как бициклогептил или бициклооктил. Может указываться различное число атомов углерода с соответствующим изменением определения.

Используемый в настоящем документе термин "алкокси" относится к алкил-О-, где значение алкила определено выше в настоящем документе. Типичные примеры алкокси включают в себя без ограничения метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси, гексилокси, циклопропилокси-, циклогексилокси-, и т.п. Обычно, алкоксигруппы содержат приблизительно 1-7, как более подходящий вариант приблизительно 1-4 атомов углерода.

Используемый в настоящем документе 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 могут быть необязательно окислены до различных степеней окисления. Гетероциклическая группа может быть присоединена по гетероатому или атому углерода. С-связанная гетероциклическая группа может быть присоединена по атому азота. Примеры гетероциклов включают в себя 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.

Если контекстом не предусмотрено иное, то по всему настоящему описанию и последующей формуле изобретения, слово "содержать" или его вариации, такие как "содержит" или "содержащий", должны пониматься как включающие в себя указанное численное значение или стадию, или группу численных значений или стадий, но не исключающие любого другого численного значения или стадии, или группы численных значений или стадий.

Соединения согласно настоящему изобретению включают в себя соединения формулы (I) и их соли, определенные далее в настоящем документе, их полиморфы, изомеры и сольваты (включая оптические, геометрические изомеры и таутомеры), определенные далее в настоящем документе, и меченые изотопами соединения формулы (I).

Настоящее изобретение также включает в себя фармацевтически приемлемые соли соединения формулы (I). Подразумевается, что "фармацевтически приемлемая соль" означает соль свободной кислоты или основания соединения, представленного формулой (I), которая является нетоксичной, биологически приемлемой или иным образом биологически подходящей для введения субъекту (в общем случае см. 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 and VHCA, Zurich, 2002).

Примерами фармацевтически приемлемых солей являются соли, которые являются фармакологически эффективными и подходящими для контакта с тканями субъекта без проявления нежелательной токсичности, раздражения или аллергической реакции. Соединение формулы (I) может содержать достаточно кислую группу, достаточно основную группу или оба типа функциональных групп, и соответственно взаимодействовать с целым рядом неорганических и органических оснований и неорганических и органических кислот с формированием фармацевтически приемлемой соли.

Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть сформированы с неорганическими кислотами и органическими кислотами, как например ацетаты, аспартаты, бензоаты, безилаты, бромиды/гидробромиды, бикарбонаты/карбонаты, бисульфаты/сульфаты, камфорсульфонаты, хлориды/гидрохлориды, хлоротеофиллинаты, цитраты, этандисульфаты, фумараты, глюцептаты, глюконаты, глюкуроны, гиппураты, гидройодиды/йодиды, изетионаты, лактаты, лактобионаты, лаурилсульфаты, малаты, малеаты, малонаты, манделаты, мезилаты, метилсульфаты, нафтоаты, напсилаты, никотинаты, нитраты, октадеканоаты, олеаты, оксалаты, пальмитаты, памоаты, фосфаты/гидрофосфаты/дигидрофосфаты, полигалактуронаты, пропионаты, стеараты, сукцинаты, сульфосалицилаты, тартраты, тозилаты, трифторацетаты и трифторметилсульфонаты.

Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, и т.п.

Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, трифторметилсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту, и т.п. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли могут быть сформированы с неорганическими и органическими основаниями.

Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, соли аммония и металлов из I-XII групп периодической таблицы. Согласно определенным вариантам осуществления, соли получают с натрием, калием, аммонием, кальцием, магнием, железом, серебром, цинком и медью; особенно подходящие соли включают в себя соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы, и т.п. Определенные органические амины включают в себя изопропиламин, бензатин, хлоринат, диэтанолламин, диэтиламин, лизин, меглутин, пиперазин и трометамин.

Примеры фармацевтически приемлемых солей, в частности, включают в себя сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты,

формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, ксилолсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, у-гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и манделаты.

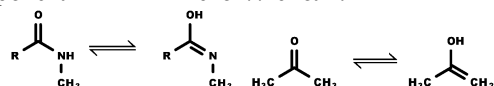
Кроме того предполагается, что любая представленная в настоящем документе формула также относится к гидратам, сольватам и полиморфам таких соединений и их смесям, даже если такие формы не указаны в явном виде. Соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) могут быть получены в виде сольвата. Сольваты включают в себя сольвата, сформированные в результате взаимодействия или образования комплексов соединений согласно настоящему изобретению с одним или несколькими растворителями, либо в виде раствора, либо в твердой или кристаллической форме. Согласно некоторым вариантам осуществления, растворитель представляет собой воду, а сольваты являются гидратами. В дополнение, определенные кристаллические формы соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) могут быть получены в виде сокристаллов. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения, соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) могут быть получены в кристаллической форме. Согласно другим вариантам осуществления, соединение формулы (I) может быть получено в одной из нескольких полиморфных форм, в виде смеси кристаллических форм, в виде полиморфной формы или в виде аморфной формы. Согласно другим вариантам осуществления, соединение формулы (I) может претерпевать превращение в растворе между одной или несколькими кристаллическими формами и/или полиморфными формами.

Соединения согласно настоящему изобретению, которые содержат группы, способные к взаимодействию в качестве доноров и/или акцепторов водородных связей, могут быть способны формировать сокристаллы с подходящими формирующим сокристаллы агентами. Указанные сокристаллы могут быть получены из соединений формулы (I) известными методиками формирования сокристаллов. Такие методики включают в себя измельчение, нагревание, совместную возгонку, совместное плавление или приведение в контакт в растворе соединений формулы (I) с формирующим сокристаллы агентом в условиях кристаллизации и выделение сформировавшихся тем самым сокристаллов. Подходящие формирующие сокристаллы соединения включают в себя агенты, описаны в документе WO 2004/078163. Следовательно, настоящее изобретение дополнительно относится к сокристаллам, содержащим соединение формулы (I).

Подразумевается, что любая приведенная в настоящем документе формула изображает соединения со структурой, отраженной структурной формулой, а также определенные вариации и формы. В частности, соединения любой формулы, приведенной в настоящем документе, могут содержать асимметрические центры, а потому существовать в различных энантиомерных формах. Считается, что все оптические изомеры и стереоизомеры соединений общей формулы и их смеси подпадают под объем указанной формулы. Таким образом, подразумевается, что любая приведенная в настоящем документе формула изображает рацемат, одну или несколько энантиомерных форм, одну или несколько диастереоизомерных форм, одну или несколько атропоизомерных форм и их смеси. Кроме того, определенные структуры могут существовать в виде геометрических изомеров (т.е. цис- и транс-изомеров), в виде таутомеров или в виде атропоизомеров.

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

Если соединение формулы (I) содержит, например, кетогруппу или гуанидиновую группу, или ароматический фрагмент, то может происходить таутомерная изомерия ("таутомерия"). Из этого следует, что отдельное соединение может обладать более чем одним типом изомерии. Примеры потенциальных типов таутомерии, проявляемых соединениями согласно настоящему изобретению, включают в себя таутомерию по типу "амид $\rightleftharpoons$ гидроксимилин" и "кето $\rightleftharpoons$ енол":



Цис-/транс-изомеры могут быть разделены общепринятыми методиками, хорошо известными специалистам в данной области, например, методом хроматографии и фракционной кристаллизации.

Общепринятые методики для получения/выделения отдельных энантиомеров включают в себя хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или расщепление рацемата (или рацемата соли или другого производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC).

Хиральные соединения согласно настоящему изобретению (и их хиральные предшественники) мо-

гут быть получены в энантимерно обогащенной форме с использованием хроматографии, обычно HPLC, на смоле с асимметрической неподвижной фазой и с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, обычно гептана или гексана, содержащего от 0 до 50% этанола, обычно от 2 до 20%. Путем концентрирования элюата получают обогащенную смесь.

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

Используемый в настоящем документе термин "изомеры" относится к различным соединениям, которые имеют одну и ту же молекулярную формулу, но отличаются по расположению и конфигурации атомов. Также используемый в настоящем документе термин "оптический изомер" или "стереоизомер" относится к любой из различных стереоизомерных конфигураций, которые могут существовать для данного соединения согласно настоящему изобретению, и включает в себя геометрические изомеры. Подразумевается, что заместитель может быть присоединен к хиральному центру атома углерода. Поэтому, настоящее изобретение включает в себя энантиомеры, диастереоизомеры и рацематы соединения. "Энантиомерами" является пара стереоизомеров, которые являются неналагающимися зеркальными отображениями друг друга. Смесь пары энантиомеров 1:1 представляет собой "рацемическую" смесь. В соответствующих случаях термин используют для обозначения рацемической смеси. "Диастереоизомерами" являются стереоизомеры, которые содержат по меньшей мере два асимметрических атома, но не являются зеркальными отображениями друг друга. Абсолютную стереохимию указывают в соответствии с R-S системой Кана-Ингольда-Прелога. Если соединение является чистым энантиомером, то стереохимия каждого хирального атома углерода может быть указана как R или S. Разделенные соединения, чья абсолютная конфигурация неизвестна, могут обозначаться как (+) или (-) в зависимости от направления (право- или левовращающие), в котором они вращают плоскость поляризованного света при длине волны D-линии натрия. Определенные из соединений, описанных в настоящем документе, содержат один или несколько асимметрических центров или осей, а потому могут приводить к формированию энантиомеров, диастереоизомеров и других стереоизомерных форм, которые в контексте абсолютной стереохимии могут быть определены как (R)- или (S)-. Подразумевается, что настоящее изобретение включает в себя 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 расщеплены с использованием общепринятых методик. Если соединение содержит двойную связь, то заместитель может иметь E или Z конфигурацию. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, то циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Все таутомерные формы также подлежат включению. Таутомеры являются одними из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии, и легко преобразуются из одной изомерной формы в другую.

Примеры таутомеров включают в себя без ограничения соединения, определенные в формуле изобретения.

Любой асимметрический атом (например, атом углерода и т.п.) соединения (соединений) согласно настоящему изобретению может быть представлен в рацемической или энантимерно обогащенной, например, (R)-, (S)- или (R, S)-конфигурации. Согласно определенным вариантам осуществления, каждый асимметрический атом характеризуется по меньшей мере 50% энантиомерным избытком, по меньшей мере 60% энантиомерным избытком, по меньшей мере 70% энантиомерным избытком, по меньшей мере 80% энантиомерным избытком, по меньшей мере 90% энантиомерным избытком, по меньшей мере 95% энантиомерным избытком или по меньшей мере 99% энантиомерным избытком в (R)- или (S)-конфигурации. Заместители атомов при ненасыщенных связях могут быть, если это возможно, представлены в цис- (Z)- или транс- (E)- форме.

Соответственно, используемое в настоящем документе соединение согласно настоящему изобретению может находиться в форме одного из возможных изомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например, в виде по существу чистых геометрических (цис или транс) изомеров, диастереоизомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов и 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, диастереоизомеры, рацематы, например, методом хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Любые полученные рацематы конечных продуктов или промежуточных соединений могут быть расщеплены на оптические антиподы известными способами, например, путем разделения их диастереоизомерных солей, полученных с оптически активной кислотой или основанием, и высвобождения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, основной фрагмент может быть использован для расщепления соединений согласно настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, путем фракционной кристаллизации соли, сформированной с оптически активной кислотой, например, винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-О, О'-пара-толуолилвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфоновой кислотой. Рацемические продукты также могут быть расщеплены методом хиральной хроматографии, на-

пример, жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) с использованием хирального адсорбента.

Поскольку соединения согласно настоящему изобретению предназначены для применения в фармацевтических композициях, совершенно понятно, что они предпочтительно предоставляются в по существу чистой форме, например, с чистотой по меньшей мере 60%, более предпочтительно с чистотой по меньшей мере 75%, и предпочтительно с чистотой по меньшей мере 85%, в особенности с чистотой по меньшей мере 98% (% указаны по массе). Содержащие примеси препараты соединений могут использоваться для получения более чистых форм, используемых в фармацевтических композициях; указанные менее чистые препараты соединений должны содержать по меньшей мере 1%, более предпочтительно по меньшей мере 5% и предпочтительно от 10 до 59% соединения согласно настоящему изобретению.

Если в одной и той же молекуле присутствуют и основная группа, и кислотная группа, то соединения согласно настоящему изобретению могут также формировать внутренние соли, например, цвиттер-ионные молекулы.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемым пролекарствам соединения формулы (I) и способам лечения с использованием таких фармацевтически приемлемых пролекарств. Термин "пролекарство" означает предшественника указанного соединения, который после введения субъекту продуцирует соединение *in vivo* посредством химического или физиологического процесса, такого как сольволиз или ферментативное расщепление, или в физиологических условиях (например, пролекарство при физиологических pH преобразуется до соединения формулы (I)). "Фармацевтически приемлемое пролекарство" представляет собой пролекарство, которое является нетоксичным, биологически приемлемым и иным образом биологически подходящим для введения субъекту. Иллюстративные методики выбора и получения подходящих пролекарственных производных описаны, например, в документе "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Пролекарство является активным или неактивным соединением, которое химически модифицируется посредством физиологического процесса *in vivo*, такого как гидролиз, метаболизм, и т.п., в соединение согласно настоящему изобретению после введения пролекарства субъекту. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть активны сами по себе и/или действовать как пролекарства, которые преобразуются *in vivo* до активных соединений. Пригодность и методики, используемые при получении и использовании пролекарств, хорошо известны специалистам в данной области. Пролекарства могут быть по существу разделены на две неисключительные категории, пролекарства-биопрекурсоры и пролекарства-носители (см. The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001)). В общем смысле, пролекарства-биопрекурсоры представляют собой соединения, которые неактивны или обладают меньшей активностью по сравнению с соответствующим активным лекарством, которые содержат одну или несколько защитных групп и преобразуются до активной формы посредством метаболизма или сольволиза. И активная форма лекарства, и любые высвобождаемые продукты метаболизма, должны характеризоваться достаточно низкой токсичностью. Пролекарства-биопрекурсоры представляют собой лекарства, которые содержат транспортный фрагмент, например, который улучшает всасывание и/или локализует доставку до места (мест) приложения действия.

Для такого пролекарства-носителя желательно, чтобы связь между фрагментами лекарства и транспортным фрагментом представляла собой ковалентную связь, пролекарство было неактивным или менее активно по сравнению с лекарством, и любой высвобождаемый транспортный фрагмент обладал достаточно низкой токсичностью. Для пролекарств, у которых транспортный фрагмент предназначен для усиления всасывания, высвобождение транспортного фрагмента обычно должно быть быстрым. В других случаях желательно использование фрагмента, который обеспечивает медленное высвобождение, например, определенных полимеров или их фрагментов, таких как циклодекстрины. Пролекарства-носители могут быть использованы, например, для улучшения одного из следующих свойств: повышенной липофильности, увеличенной продолжительности фармакологических эффектов, повышенной сайт-специфичности, сниженной токсичности и нежелательных реакций, и/или улучшения при технологии приготовления лекарства (например, стабильности, растворимости в воде, подавления нежелательного органолептического или физико-химического свойства). Например, липофильность может быть улучшена путем эстерификации (а) гидрофильных групп липофильными карбоновыми кислотами (например, карбоновой кислотой, содержащей по меньшей мере один липофильный фрагмент), или (b) карбоксикислотных групп липофильными спиртами (например, спиртом, содержащим по меньшей мере один липофильный фрагмент, например, алифатическими спиртами).

Иллюстративными пролекарствами являются, например, сложные эфиры карбоновых кислот и S-ацильные производные тиолов и O-ацильные производные спиртов или фенолов, где значение ацила определено в настоящем документе. Подходящими пролекарствами часто являются фармацевтически приемлемые сложноэфирные производные, преобразуемые в результате сольволиза в физиологических условиях до исходной карбоновой кислоты, например, сложные эфиры низших алкилов, сложные эфиры циклоалкилов, сложные эфиры низших алкенилов, сложные эфиры бензила, сложные эфиры моно- или ди-замещенных низших алкилов, такие как сложные эфиры ω-(амино, моно- или ди-(низший алкилами-

но, карбокси, низший алкоксикарбонил)-низших алкилов, сложные эфиры α -(низший алканоилокси, низший алкоксикарбонил или ди-(низший алкил)аминокарбонил)-низших алкилов, такие как пивалоилоксиметилловый эфир и т.п., традиционно используемые в данной области. В дополнение, амины могут быть замаскированы в виде арилкарбониллоксиметил-замещенных производных, которые расщепляются эстеразами *in vivo* с высвобождением свободного лекарства и формальдегида (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)). Более того, лекарства, содержащие кислот NH-группой, такие как имидазол, имид, индол, и т. п, маскируют N-ациллоксиметильными группами (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Гидроксигруппы маскирую в виде сложных эфиров и простых эфиров. В документе EP 039,051 (Sloan and Little) раскрыты пролекарства на основе оснований Манниха и гидроксамовой кислоты, их получение и применение.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемым метаболитам соединения формулы (I), которые также могут использоваться в способах согласно настоящему изобретению. "Фармацевтически приемлемый метаболит" означает фармакологически активный метаболит соединения формулы (I) или его соли в организме. Пролекарства и активные метаболиты соединения могут быть определены с использованием рутинных методик, известных или доступных из уровня техники (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 Prodrugs (Elsevier Press, 1985); и Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen, et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991)).

Любая формула, приведенная в настоящем документе, также предназначена для представления немеченых форм, а также меченных изотопами форм соединений. Меченные изотопами соединения имеют структуры, отображаемые формулами, приведенными в настоящем документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом с выбранной атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в состав соединения согласно настоящему изобретению, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода и фтора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , соответственно. Такие меченные изотопами соединения применимы в исследованиях метаболизма (с ^{14}C), исследованиях кинетики реакций (например, с ^2H или ^3H), способах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая методы анализа распределения лекарств или субстратов в тканях, или при лечении субъектов радиоактивными агентами. Замещение позитрон-испускающими изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть применимо при PET-исследованиях для оценки степени занятости рецептора субстратом. В частности, меченое ^{18}F или ^{11}C соединение может быть особенно предпочтительным для PET-исследований. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^2H) может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, являющиеся результатом большей метаболической стабильности, например, увеличенное время полураспада *in vivo* или пониженные требования к дозировке. Определенные меченные изотопами соединения формулы (I), например, соединения, включающие в свой состав радиоактивный изотоп, применимы при исследованиях распределения лекарства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, т.е. ^3H , и углерод-14, т.е. ^{14}C , особенно применимы для этой цели по причине простоты их включения в состав соединения и простых средств обнаружения.

Меченные изотопами соединения согласно настоящему изобретению и их пролекарства, как правило, могут быть получены путем осуществления методик, раскрытых на схемах или в примерах и подготовительных примерах, описанных ниже, посредством замены немеченого изотопами реагента на легкодоступный меченый изотопами реагент.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности дейтерием (т.е. ^2H или D) может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, являющиеся результатом большей метаболической стабильности, например, увеличенное время полураспада *in vivo* или пониженные требования к дозировке, или улучшение терапевтического индекса. Подразумевается, что в данном контексте дейтерий рассматривается в качестве заместителя соединения формулы (I). Концентрация такого более тяжелого изотопа, конкретно дейтерия, может быть определена коэффициентом изотопного обогащения. Используемый в настоящем документе термин "коэффициент изотопного обогащения" означает соотношение между содержанием конкретного изотопа и содержанием конкретного изотопа в природе. Если заместитель в соединении согласно настоящему изобретению обозначено как дейтерий, то такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого указанного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (52,5% включения дейтерия по каждому указанному атому дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% включения дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% включения дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% включения дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% включения дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% включения дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% включения дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% включения дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% включения дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% включения дейтерия).

Фармацевтически приемлемые сольваты согласно настоящему изобретению включают в себя сольваты, в которых используемый для кристаллизации растворитель может быть меченым изотопом, например, D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -DMSO.

Иллюстративные соединения согласно настоящему изобретению и иллюстративные соединения, применимые в способах согласно настоящему изобретению, будут описаны далее посредством ссылки на иллюстративные схемы синтеза для описанного ниже общего получения и последующих конкретных примеров. Специалистам будет ясно, что для получения различных описанных в данном документе соединений, исходные вещества могут быть подходящим образом выбраны так, чтобы необходимые в конечном итоге заместители были проведены через реакционную схему с введением или без введения защитных групп в соответствующих случаях с получением целевого продукта. В качестве альтернативы, может быть необходимо или желательно использование вместо необходимого в конечном итоге заместителя подходящей группы, которая может быть проведена через реакционную схему и замещена в соответствующих случаях требуемым заместителем. Если не указано иное, то значения переменных определены выше применительно к формуле (I). Реакции могут проводиться при температуре от точки плавления до температуры возгонки растворителя и предпочтительно от 0°C до температуры возгонки растворителя. Реакционные смеси могут нагреваться с использованием традиционного нагревания или микроволнового нагревания. Реакции также могут проводиться в герметизированных толстостенных сосудах при температуре выше нормальной температуры возгонки растворителя.

Все производные формулы (I) могут быть получены посредством методик, описанных в представленных ниже общих способах, или посредством их рутинных модификаций. Настоящее изобретение также охватывает любой или большую часть указанных способов для получения производных формулы (I) в дополнение к любым новым промежуточным соединениям, использованным в настоящем документе.

Представленные ниже пути синтеза, включая упомянутые в примерах и Подготовительных примерах, иллюстрируют способы синтеза соединения формулы (I). Специалисту следует понимать, что соединение согласно настоящему изобретению и промежуточные соединения для его получения могут быть получены способами, отличными от способов, конкретно описанных в настоящем документе, например, путем модификации описанных в настоящем документе способов, например, способами, известными из уровня техники. Подходящими руководствами для синтеза, взаимных преобразований функциональных групп, использования защитных групп, и т.д., являются, например: "Comprehensive Organic Transformations" by RC Larock, VCH Publishers Inc. (1989); "Advanced Organic Chemistry" by J. March, Wiley Interscience (1985); "Designing Organic Synthesis" by S Warren, Wiley Interscience (1978); "Organic Synthesis - The Disconnection Approach" by S Warren, Wiley Interscience (1982); "Guidebook to Organic Synthesis" by RK Mackie and DM Smith, Longman (1982); "Protective Groups in Organic Synthesis" by TW Greene and PGM Wuts, Fifth Ed, John Wiley and Sons, Inc. (2014); и "Protecting Groups" by PJ, Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994); и любые новые редакции указанных общепризнанных работ.

В дополнение, специалисту следует понимать, что на любой стадии синтеза соединений согласно настоящему изобретению может быть необходимо или желательно проведение защиты одной или нескольких чувствительных групп с целью предотвращения нежелательных побочных реакций. В частности, может быть необходимо или желательно проведение защиты фенольных или карбоксикислотных групп. Защитные группы, используемые при получении соединений согласно настоящему изобретению, могут быть использованы общепринятым способом (см., например, способы, описанные в документе 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora W Greene and Peter GM Wuts, fifth edition, (John Wiley and Sons, 2014), в частности в Главе 3 ("Protection for Phenols") и Главе 5 ("Protection for the Carboxyl group"), включенном в настоящий документ посредством ссылки, в котором также описаны способы удаления таких групп).

Если не указано иное, то в представленных ниже общих способах синтеза значения заместителей определены выше применительно к соединению формулы (I).

Если приведены соотношения растворителей, то соотношения являются соотношениями по объему.

Специалисту следует понимать, что экспериментальные условия, представленные в последующих схемах, являются иллюстрациями условий, подходящих для осуществления представленных преобразований, и что для получения соединения формулы (I) может быть необходимо или желательно варьировать точно указанными условиями. Также следует понимать, что для получения целевого соединения согласно настоящему изобретению может быть необходимо или желательно проводить преобразования в порядке, отличном от порядка, описанного на схемах, или модифицировать одно или несколько из преобразований.

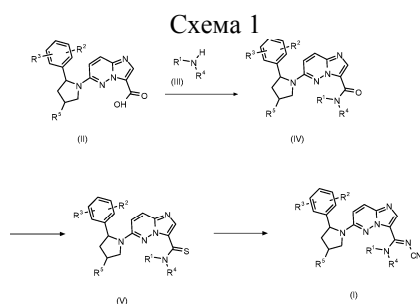
Соединения, полученные в соответствии с описанными выше схемами, могут быть получены в виде отдельных энантиомеров, диастереоизомеров или региоизомеров посредством энантио-, диастерео- или региоспецифичного синтеза, или посредством расщепления. Соединения, полученные в соответствии с описанными выше схемами, могут быть альтернативно получены в виде рацемической (1:1) или нерацемической (не равной 1:1) смесей или в виде смесей диастереоизомеров или региоизомеров. В случае получения рацемической или нерацемической смесей энантиомеров, отдельные энантиомеры могут быть выделены с использованием традиционных способов разделения, известных специалисту в данной области, таких как хиральная хроматография, перекристаллизация, формирование диастереоизомерных солей, дериватизация до диастереоизомерных аддуктов, биотрансформация или ферментативная транс-

формация. В случае получения региоизомерных или диастереоизомерных смесей, отдельные энантиомеры могут быть выделены с использованием традиционных способов, таких как хроматография или кристаллизация.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены любым способом, известным из уровня техники для получения соединений аналогичной структуры. В частности, соединение согласно настоящему изобретению может быть получено методиками, описанными применительно к последующим Схемам, или конкретными способами, описанными в примерах, или способами, сходными с любыми из них.

Специалисту следует понимать, что представленные в последующих схемах экспериментальные условия являются иллюстрациями условий, подходящих для осуществления представленных преобразований, и может быть необходимо или желательно варьировать точно указанными условиями, используемыми для получения соединения формулы (I). Также следует понимать, что для получения целевого соединения согласно настоящему изобретению может быть необходимо или желательно проводить преобразования в порядке, отличном от порядка, описанного на схемах, или модифицировать одно или несколько из преобразований.

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



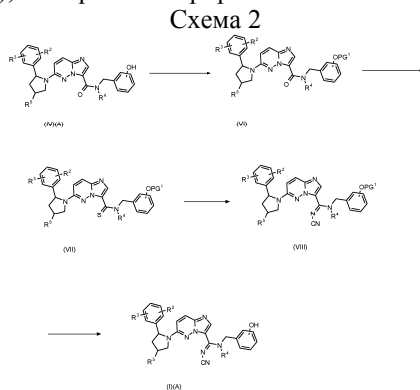
Амин формулы (III) является коммерчески доступным или может быть получен по аналогии со способами, известными из литературы.

Соединение формулы (IV) может быть получено путем формирования амидной связи между кислотой формулы (II) и амином формулы (III) в присутствии подходящего агента сочетания и органического основания в подходящем полярном апротонном растворителе. Предпочтительные условия включают в себя осуществление взаимодействия кислоты формулы (II) с амином формулы (III) в присутствии НАТУ, в присутствии подходящего органического основания, обычно DIPEA, в подходящем растворителе, таком как DMF, при комнатной температуре.

Соединение формулы (V) может быть получено путем тионирования амида формулы (IV) с использованием подходящего тионирующего агента, такого как пентасульфид фосфора или реагент Лавессона, в подходящем растворителе. Предпочтительные условия включают в себя обработку амида формулы (IV) реагентом Лавессона в подходящем растворителе, таком как толуол, при повышенной температуре, такой как 100°C.

Соединение формулы (I) может быть получено путем обработки тиамида формулы (V) цианамидом в присутствии металлического катализатора, необязательно в присутствии органического основания, такого как Et₃N или DIPEA, в подходящем растворителе. Предпочтительные условия включают в себя обработку цианамидом в присутствии хлорида ртути (II) с Et₃N в растворителе, таком как DMF, при комнатной температуре. В качестве альтернативы, это преобразование может быть достигнуто путем обработки тиамида формулы (V) цианамидом в присутствии подходящего серебросодержащего катализатора, такого как AgOAc, в растворителе, таком как MeOH, при комнатной температуре.

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



PG¹ представляет собой подходящую фенолзащитную группу, обычно силилэфирную группу, и предпочтительно TBDMS.

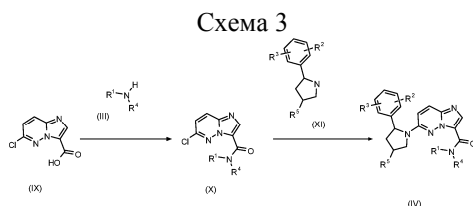
Соединение формулы (VI) может быть получено путем снятия защиты с соединения формулы (IV)(A) с использованием подходящей силилзащитной группы в подходящем растворителе. Предпочтительные условия включают в себя обработку соединения формулы (IV)(A) TBDMSCl в присутствии избытка имидазола в DMF при комнатной 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 путем обработки соединения формулы (VII) цианамидом, как описано на схеме 1, для получения соединения формулы (I).

Соединение формулы (I)(A) может быть получено путем снятия защиты с соединения формулы (VIII) в кислых условиях или в присутствии фторида тетраалкиламмония в подходящем растворителе. Предпочтительные условия включают в себя обработку соединения формулы (VIII) 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.



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

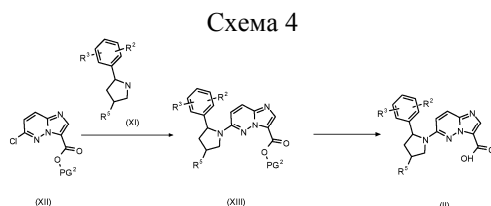
Соединение формулы (IX) является коммерчески доступным.

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. (WO 2012034091). В качестве альтернативы, соединения формулы (VIII) могут быть получены по аналогии со способами, описанными Huihui et. al. (J. Am. Chem. Soc., 2016, 138, 5016-5019). В качестве альтернативы, они могут быть получены, как описано ниже на схеме 5.

Амид формулы (X) может быть получен путем формирования амидной связи между кислотой формулы (IX) и амином формулы (III) в присутствии подходящего агента сочетания и органического основания, как ранее описано на схеме 1. Предпочтительные условия включают в себя осуществление взаимодействия кислоты формулы (IX) с амином формулы (III) в присутствии HATU, в присутствии подходящего органического основания, обычно 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 в себя обработку соединения формулы (X) амином формулы (XI) в присутствии KF в растворителе, таком как DMSO, при повышенной температуре, обычно при 130°C.

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



PG² представляет собой карбоксил-защитную группу, обычно C₁-C₃алкил, предпочтительно этил.

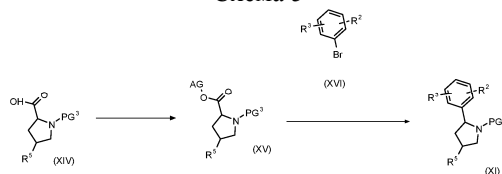
Соединение формулы (XII) является коммерчески доступным или может быть получено по аналогии со способами, описанными Fan et.al. (WO 2012034091).

Соединение формулы (XIII) может быть получено путем обработки хлорида формулы (XII) амином формулы (XI) в присутствии неорганического основания в полярном апротонном растворителе при повышенной температуре. Предпочтительные условия включают в себя обработку хлорида формулы (XII) амином формулы (XI) в присутствии KF в растворителе, таком как DMSO, при повышенной температуре, обычно при 130°C.

Соединение формулы (II) может быть получено путем гидролиза сложного эфира формулы (XIII) в подходящих кислых или щелочных условиях в подходящем водном растворителе. Предпочтительные условия включают в себя 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, обычно карбаматную или бензильную группу, предпочтительно Boc.

AG представляет собой активирующую группу, обычно 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 известными из литературы способами.

Соединение формулы (XV) может быть получено посредством реакции сочетания кислоты формулы (XIV) с AG-OH в присутствии подходящего агента сочетания. Предпочтительные условия включают в себя осуществление взаимодействия кислоты формулы (XIV) с AG-OH в присутствии DCC в EtOAc при комнатной температуре.

Соединение формулы (XI) может быть получено в ходе двухстадийной катализируемой Fe или Ni реакции кросс-сочетания из бромида формулы (XVI) через формирование промежуточного реактива Гриньяра, последующей обработки соединением формулы (XV), а затем способами согласно Toriyama et al. (J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 11132-35). Предпочтительные условия включают в себя обработку бромида формулы (XVI) Mg стружками в присутствии DIBAL-H и LiCl в THF при температуре от 0°C до комнатной температуры с получением промежуточного реактива Гриньяра, обработку соединения формулы (XV) подходящим Fe-катализатором, таким как Fe(acac)₃, или Ni(Br)₂ в подходящем полярном апротонном растворителе (растворителях), таких как THF и DMPU, при низкой температуре, обычно при 0°C.

Представленные выше общие схемы могут быть использованы для получения соединений согласно настоящему изобретению. Целевые конкретные соединения могут быть получены путем выбора соответствующих исходных веществ, реагентов и реакционных условий.

Исходные вещества и реагенты в представленных выше схемах являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены, следуя типовым описаниям из литературы.

Если не указано иное, то в рамках данного текста лишь легко удаляемая группа, которая не является составной частью конкретного целевого конечного продукта согласно настоящему изобретению определяется как "защитная группа". Защита функциональных групп такими защитными группами, сами защитные группы и реакции их расщепления описаны, например, в авторитетных справочных документах, таких как "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" by Theodora W Greene and Peter GM Wuts, fifth edition (John Wiley and Sons, 2014), в частности Глава 3 ("Protection for Phenols") и глава 5 ("Protection for the Carboxyl group"), которое включено в настоящий документ посредством ссылки, в котором также описаны способы удаления таких групп, в документе J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, в документе "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, в документе "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, в документе H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach и Basel 1982 и в документе Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Характеристикой защитных групп является тот факт, что они могут быть легко удалены (т.е. без протекания нежелательных вторичных реакций), например, путем сольволиза, восстановления, фотолиза или, в качестве альтернативы, в физиологических условиях (например, посредством ферментативного расщепления).

Соли соединений согласно настоящему изобретению, содержащие по меньшей мере одну солеобразующую группу, могут быть получены способом, известным специалистом в данной области. Например, соли соединений согласно настоящему изобретению, содержащие кислотные группы, могут быть сформированы, например, путем обработки соединений металл-содержащими соединениями, такими как соли щелочных металлов и подходящих органических карбоновых кислот, например, натриевой солью 2-этилгексановой кислоты, органическими соединениями, содержащими щелочные металлы или щелочно-земельные металлы, такими как соответствующие гидроксиды, карбонаты или гидрокарбонаты, такие как гидроксид, карбонат или гидрокарбонат натрия или калия, соответствующим кальций-содержащими соединениями или аммиаком или подходящим органическим амином, причем предпочтительно исполь-

зуются стехиометрические количества или лишь небольшой избыток солеобразующего агента. Кислотно-аддитивные соли соединений согласно настоящему изобретению получают стандартным способом, например, путем обработки соединений кислотой или подходящим анионообменным реагентом. Внутренние соли соединений согласно настоящему изобретению, содержащие кислотную и основную солеобразующую группы, например, свободную карбоксигруппу и свободную аминогруппу, могут быть сформированы, например, путем нейтрализации солей, таких как кислотно-аддитивные соли, до изоэлектрической точки, например, добавлением слабых оснований или путем обработки ионообменниками.

Соли могут быть преобразованы в соединения в форме свободного основания в соответствии со способами, известными специалистам в данной области. Соли металлов и аммония могут быть преобразованы, например, путем обработки подходящими кислотами и кислотно-аддитивными солями, например, путем обработки подходящим щелочным агентом.

Смеси изомеров, возможные к получению согласно настоящему изобретению, могут быть разделены на отдельные изомеры способом, известным специалистам в данной области; диастереоизомеры могут быть разделены, например, путем распределения между многофазными смесями растворителей, перекристаллизации и/или хроматографического разделения, например, на силикагеле, или методом, например, жидкостной хроматографии среднего давления на обращенно-фазовой колонке, а рацематы могут быть разделены, например, путем формирования солей с оптически активными солеобразующими реагентами и разделения полученной тем самым смеси диастереоизомеров, например, посредством фракционной кристаллизации или методом хроматографии на оптически активной неподвижной фазе колонки.

Промежуточные соединения и конечные продукты могут быть выделены и/или очищены в соответствии со стандартными способами, например, с использованием хроматографических способов, методов распределения, (пере)кристаллизации, и т.п.

Последующее в целом применимо ко всем процессам, упомянутым выше и ниже по тексту настоящего документа.

Все стадии упомянутых выше процессов могут проводиться в реакционных условиях, которые известны специалистам в данной области, включая конкретно упомянутые условия, в отсутствие или, как правило, в присутствии растворителей или разбавителей, включая, например, растворители или разбавители, которые являются инертными по отношению к использованным реагентам и растворяют их, в отсутствие или в присутствии катализаторов, конденсирующих или нейтрализующих агентов, например, ионообменников, таких как катионообменники, например, в форме H^+ , в зависимости от природы реакции и/или реагентов, при пониженной, нормальной или повышенной температуре, например, при температуре в диапазоне приблизительно от $-100^{\circ}C$ приблизительно до $190^{\circ}C$, включая, например, диапазон приблизительно от $-80^{\circ}C$ приблизительно до $150^{\circ}C$, например, при температуре от $-80^{\circ}C$ до $-60^{\circ}C$, при комнатной температуре, при температуре $-20^{\circ}C$ до $40^{\circ}C$ или при температуре возгонки, при атмосферном давлении или закрытом сосуде, при необходимости под давлением, и/или в инертной атмосфере, например, в атмосфере аргона или азота.

На всех реакционных стадиях смеси образующихся изомеров могут быть разделены на отдельные изомеры, например, диастереоизомеры или энантиомеры, или на любые целевые смеси изомеров, например, рацематы или смеси диастереоизомеров, например, по аналогии со способами, описанными в разделе "Дополнительные стадии процесса".

Если в описании процессов не указано иное, то растворители, из которых могут быть выбраны растворители, подходящие для любой конкретной реакции, включают в себя растворители, упомянутые конкретно, или, например, воду, сложные эфиры, такие как (низший алкил)-низшие алканолаты, например, этилацетат, простые эфиры, такие как алифатические эфиры, например, диэтиловый эфир, или циклические 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 хлористый метилен 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 низших алкановых кислот, например, уксусный ангидрид, циклические, неразветвленные или разветвленные углеводороды, такие как циклогексан, гексан или изопентан, метилциклогексан, или смеси указанных растворителей, например, водные растворы. Такие смеси растворителей также могут быть использованы при выделении, например, методом хроматографии или распределения.

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

Настоящее изобретение также относится к таким формам процесса, при котором соединение, возможное к получению в качестве промежуточного соединения на любой стадии процесса, используется в качестве исходного вещества, и проводятся оставшиеся стадии процесса, или при котором исходное вещество формируется в условиях проведения реакции или используется в форме производного, например,

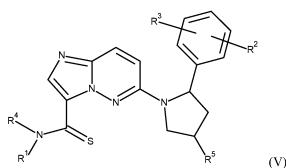
в защищенной форме или в форме соли, или соединение, возможное к получению в ходе процесса согласно настоящему изобретению, продуцируется в условиях проведения процесса и подвергается дальнейшей обработке *in situ*.

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

В качестве дополнительного аспекта настоящего изобретения, также предложен способ получения соединений формулы I или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения, предложен способ получения соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата включающий в себя стадию

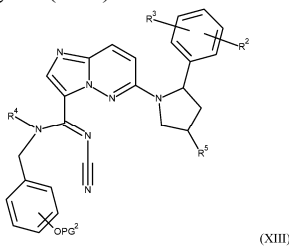
обработки тиамида формулы (V)



цианамидом в присутствии металлического катализатора, необязательно в присутствии органического основания, такого как Et₃N или DIPEA, в подходящем растворителе, где значения R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ определены выше в настоящем документе применительно к соединению формулы I.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения, предложен способ получения соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где R¹ представляет собой XR⁷, включающий в себя стадию

снятие защиты с соединения формулы (XIII)



в кислых условиях, или в присутствии соли фторида тетраалкиламмония в подходящем растворителе, где значения R², R³, R⁴ и R⁵ определены выше в настоящем документе применительно к соединению формулы I, и PG² представляет собой защитную группу.

Настоящее изобретение также относится к любому варианту способов согласно настоящему изобретению, при которых промежуточный продукт, получаемый на любой его стадии, используют в качестве исходного вещества, и проводят оставшиеся стадии, или при которых исходные вещества формируются *in situ* в условиях проведения реакции, или при которых компоненты реакции используются в форме солей или оптически чистых антиподов.

Соединения согласно настоящему изобретению и промежуточные соединения также могут быть преобразованы друг в друга в соответствии со способами, общеизвестными специалистам в данной области.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение относится к новым промежуточным соединениям, описанным в настоящем документе.

Соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют ценные фармакологические свойства, например, модулирующие свойства в отношении Trk, например, указанные в тестах *in vitro* и *in vivo*, которые представлены в последующих разделах, а потому показаны для терапии.

С учетом их способности ингибировать активность Trk, соединения согласно настоящему изобретению, альтернативно именуемые далее в настоящем документе "средствами согласно настоящему изобретению", применимы для лечения или профилактики состояния или нарушения, которое опосредовано Trk.

В частности, соединения согласно настоящему изобретению применимы для лечения нарушений или состояний, опосредованных высокоаффинными нейротрофиновыми рецепторами TrkA, TrkB и TrkC, и эффектами в отношении когнатных нейротрофиновых лигандов - NGF, BDNF/NT-4/5, NT-3 - указанных рецепторных тирозинкиназ. В частности, соединения согласно настоящему изобретению применимы для лечения или профилактики воспалительных состояний кожи (дермы) и зуда (прурита), которые опосредованы высокоаффинными нейротрофиновыми рецепторами 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 воспалительных патологиях кожи (Ilkovitch 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 нейротрофиновые лиганды играют роль в иммунологических и нейрогенных механизмах, ассоциированных с патологиями 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 резидентных иммунных клеток кожи, в частности клеток, которые вовлечены 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).

По сравнению с нормальными субъектами, уровни NGF, BDNF, NT-3 и NT-4/5 выше в поврежденных клетках кожи и в плазме пациентов с атопическим дерматитом, и эти 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 апрегулированы в поврежденных клетках 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 нейротрофиновые рецепторы и их эндогенные лиганды, в частности, Trk A/NGF, активируют первичные афферентные нервы и опосредуют дермальную гипериннервацию, способствуя тем самым сенсibilизации периферического зуда и, в частности, зуда 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). Ингибирование пути передачи сигналов через Trk низкомолекулярными соединениями, которые обладают ингибирующей активностью в отношении Trk, в доклинических моделях атопического дерматита на мышах снижало проявления дерматита и расчесывание с сопутствующим снижением 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 согласно настоящему изобретению могут быть использованы для лечения или профилактики кожных патологий или состояний, включая заболевания по типу дерматита, такие как атопический дерматит (экзема), контактный дерматит, аллергический дерматит; заболевания, связанные с зудом, такие как крапивница (Rössing et al, *Clin Exp Allergy.* 2011, 41(10): 1392-9), зуд, ассоциированный с кожной Т-клеточной лимфомой (CTCL), 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, связанные с кожной болью и нейропатией (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 опосредованы Trk, в частности Trk A, B и C, включают в себя без ограничения: заболевания, связанные с пруритом и зудом; аутоиммунные заболевания кожи; заболевания, связанные с кожной болью и нейропатией; и заболевания по типу дерматита.

Заболевания, связанные с пруритом и зудом, включают в себя без ограничения: экзематозные заболевания кожи; атопический дерматит; экзему; контактный дерматит; аллергический контактный дерматит; дерматит, вызванный раздражением; фотоаллергический дерматит; фототоксический дерматит; псориаз; зуд; анальный зуд; наследственно локализованный зуд; ассоциированный с зудом синдром Шегрена; идиопатический зуд; зуд при рассеянном склерозе; узловатую чесотку; плечелучевой зуд; острую чесотку; хроническую чесотку; диабетический зуд; зуд при железо-дефицитной анемии; зуд при истинной полицитемии; заболевание трансплантат против хозяина; уремический зуд; холестатический зуд; зудящие уртикарные папулы и бляшки при беременности; гестационный пемфигоид; старческий зуд; HIV-ассоциированный зуд; опоясывающий лишай; невралгию при инфекции herpes zoster, синдром "блуждающей личинки"; дерматомироз гладкой кожи; тунгиоз; экзантему; болезнь Фокса-Фордайса; паразитарные заболевания кожи; бактериальные заболевания кожи; зуд, ассоциированный с кожной Т-клеточной лимфомой; синдром Сезари; фунгоидный микоз; колоректальный рак; меланому; злокачественную опухоль головы и шеи; зуд, обусловленный лекарственной сыпью (ятрогенный); уртикарные реакции на лекарства; вибрационную уртикарную сыпь; механическую уртикарную сыпь; семейную холодовую уртикарную сыпь; аллергическую уртикарную сыпь; дермографизм; герпетический дерматит; болезнь Гровера.

Аутоиммунные заболевания кожи включают в себя без ограничения: аутоиммунное заболевание кожи и соединительной ткани; аутоиммунное заболевание с вовлечением кожи; аутоиммунное буллезное заболевание кожи; буллезный пемфигоид.

Заболевания, связанные с кожной болью и нейропатией, включают в себя без ограничения: диабетические нейропатии; невралгию; болезненную нейропатию; синдромы нервной компрессии; неврит; сенсорную периферическую нейропатию; алкогольную нейропатию; радикулопатию; комплексные региональные болевые синдромы; полинейропатию, вызванную лекарственными препаратами; поражение периферического нерва; полирадикулопатию; нейропатию седалищного нерва; невралгию тройничного нерва.

Заболевания по типу дерматита включают в себя без ограничения: экзематозные заболевания кожи; атопический дерматит; экзему; контактный дерматит; аллергический контактный дерматит; дерматит, вызванный раздражением; фотоаллергический дерматит; фототоксический дерматит; хронический дерматит рук, вызванный раздражением; дерматит, связанный с профессиональной деятельностью; дерматит, ассоциированный со стекловолокном; дерматит, вызванный ядовитым сумахом; дисгидротическую экзему; экзематозный дерматит век; аллергический контактный дерматит век; дерматит рук и ног; пальцевый дерматит; эксфолиативный дерматит; лучевой дерматит; герпетический дерматит; ювенильный герпетический дерматит; аутоиммунный прогестероновый дерматит; себорейный дерматит; лихеноидный параспориоз; блефарит; монетовидный дерматит; подобный себорее дерматит с псориазиформными элементами; ассоциированный с HTLV-1 инфекционный дерматит; псориаз; генерализованный пустулезный псориаз; папуло-сквамозные заболевания кожи; параспориоз; кератоз; эпидермолитический гиперкератоз; саркоидоз кожи; атрофию кожи; эритемо-сквамозный дерматоз; пойкилодермию с нейтропенией; мультиформную эритему; ангиолимфоидную гиперплазию с эозинофилией; полосовидный ладонно-подошвенный кератоз 3; вульгарные угри; ламеллярный ихтиоз; заболевания, вызванные лишаем; красный плоский лишай; фотохимически активный красный плоский лишай; красный плоский лишай ротовой полости; фолликулярный красный плоский лишай; склероатрофический лишай; блестящий лишай; склеротический лишай; простой хронический лишай; ограниченную склеродермию; лентовидный кератоз с сопутствующим ихтиозом и склерозирующей кератодермией; ретикулярную эритрокератодермию; папулезный ладонно-подошвенный кератоз; генетические заболевания кожи; аутосомный рецессивный врожденный ихтиоз; аутосомный рецессивный врожденный ихтиоз 1; аутосомный рецессивный врожденный ихтиоз 2; аутосомный рецессивный врожденный ихтиоз 3; аутосомный рецессивный врожденный ихтиоз 4А; аутосомный рецессивный врожденный ихтиоз 5; аутосомный рецессивный врожденный ихтиоз 6; аутосомный рецессивный врожденный ихтиоз 7; аутосомный рецессивный врожденный ихтиоз 8; аутосомный рецессивный врожденный ихтиоз 9; аутосомный рецессивный врожденный ихтиоз 10; аутосомный рецессивный врожденный ихтиоз 11.

Более конкретно, состояние или нарушение, которое опосредовано Trk, в частности, Trk A, B и C, может представлять собой атопический дерматит.

Лечение в соответствии с настоящим изобретением может быть симптоматическим или профилактическим.

Таким образом, согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к средству согласно настоящему изобретению для применения в качестве фармацевтического средства.

Поэтому, в соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение относится к средству согласно настоящему изобретению для лечения или профилактики состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности, Trk A, B и C.

Поэтому, в соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение относится к применению средства согласно настоящему изобретению для производства лекарственного средства для профилактики или лечения состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности, Trk A, B и C.

Поэтому, в соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение относится к способу профилактики или лечения состояния, которое опосредовано Trk, в частности, Trk A, B и C, который включает в себя введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества средства согласно настоящему изобретению.

В соответствии с вышесказанным, в качестве дополнительного аспекта, настоящее изобретение также относится к способу профилактики или лечения состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности, Trk A, B и C, более конкретно, атопического дерматита, который включает в себя введение нуждающемуся в этом субъекту, в частности субъекту-человеку, терапевтически эффективного количества средства согласно настоящему изобретению.

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к средству согласно настоящему изобретению для профилактики или лечения состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности, Trk A, B и C, более конкретно, атопического дерматита.

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к применению средства согласно настоящему изобретению для производства лекарственного средства для профилактики или лечения состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности, Trk A, B и C, более конкретно, атопического дерматита.

Используемый в настоящем документе термин "нарушение" или "заболевание" относится к положенному в основе патологическому нарушению в организме с наличием или отсутствием симптомов, по сравнению с нормальным организмом, которое может возникать, например, в результате инфекции или приобретенного или врожденного генетического дефекта.

Термин "состояние" относится к состоянию ума или тела организма, которое не обусловлено заболеванием, например, присутствием в организме фрагментов, таких как токсины, лекарства или загрязняющие вещества.

Согласно одному варианту осуществления, используемый в настоящем документе термин "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" применительно к любому заболеванию или нарушению отно-

сится к облегчению заболевания или нарушения (т.е. к замедлению или к остановке или к снижению прогрессирования заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). Согласно другому варианту осуществления, термин "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относится к ослаблению или облегчению по меньшей мере одного физического параметра, включая параметры, которые могут быть не очевидны для пациента. Согласно еще одному варианту осуществления, термин "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относится к модулированию заболевания или нарушения, либо физически (например, стабилизация очевидного симптома), физиологически (например, стабилизация физического параметра), или и то и другое. Согласно еще одному варианту осуществления, термин "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относится к предотвращению или отсрочке начала или развития или прогрессирования заболевания или нарушения.

Термин "профилактика" состояния или нарушения относится к отсрочке или к предотвращению начала состояния или нарушения или к снижению его тяжести, оцениваемым по проявлению или по степени выраженности одного или нескольких симптомов упомянутого состояния или нарушения.

Используемый в настоящем документе термин "субъект" относится к животному. Как правило, животное представляет собой млекопитающее. Термин субъект также относится, например, к приматам (например, к людям), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и т.п. Согласно определенным вариантам осуществления, субъект представляет собой примата. Согласно другим вариантам осуществления, субъект представляет собой человека.

Согласно настоящему документу, субъект считается "нуждающимся в" лечении, если в результате такого лечения такой субъект извлечет пользу с биологической, медицинской точки зрения или по качеству жизни.

Термин "терапевтически эффективное количество" средства согласно настоящему изобретению относится к количеству средства согласно настоящему изобретению, которое вызывает биологический или медицинский ответ у субъекта, например, снижение или ингибирование ферментативной активности или активности белка, или облегчение симптомов, улучшение состояний, замедление или отсрочку прогрессирования заболевания, или предотвращение заболевания и т.п. Согласно одному не ограничивающему варианту осуществления, термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству средства согласно настоящему изобретению, которое при введении субъекту является эффективным, по меньшей мере частично улучшая, ингибируя, предотвращая и/или облегчая состояние или нарушение, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C. Согласно другому не ограничивающему варианту осуществления, термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству средства согласно настоящему изобретению, которое при введении в клетку, ткань или отличный от клеток биологический материал, или в среду является эффективным, по меньшей мере частично ингибируя активность Trk, в частности Trk A, B и C.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, состояние или нарушение, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C, выбирают из таких заболеваний, как пруриг и зуд; аутоиммунные заболевания кожи; заболевания, связанные с кожной болью и нейропатией; и заболевания по типу дерматита.

Согласно конкретному варианту осуществления, состояние или нарушение, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C, представляет собой атопический дерматит.

Как описано выше, средства согласно настоящему изобретению которые ингибируют Trk, в частности Trk A, B и C, характеризуются различными клиническими применениями, а потому дополнительный аспект согласно настоящему изобретению относится к фармацевтическим композициям, содержащим средства согласно настоящему изобретению. Применение таких средств в качестве лекарственных форм представляет собой дополнительный аспект настоящего изобретения.

Активные средства согласно настоящему изобретению используют по отдельности или в сочетании с одним или несколькими дополнительными активными ингредиентами для составления фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению. Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению включает в себя: (a) эффективное количество по меньшей мере одного активного средства в соответствии с настоящим изобретением; и (b) фармацевтически приемлемый эксципиент.

Таким образом, согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей средство согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе для применения в качестве лекарственного средства, в частности, для применения при лечении или предотвращении нарушений или состояний, опосредованных Trk, в частности Trk A, B и C, таких как описанные в настоящем документе состояния, способы лечения или профилактики с применением таких композиций и применения упомянутых средств для приготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения таких нарушений или состояний составляют дополнительные аспекты настоящего изобретения.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый" относится к ингредиентам, которые совместимы с другими ингредиентами композиций, а также физиологически приемлемы для реципиента.

Термин "фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к веществу, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически подходящим для введения субъекту, такому как инертное вещество, которое добавляют в фармацевтическую композицию или иным образом используют в качестве несущей среды, носителя или разбавителя для облегчения введения средства, и которое совместимо со средством. Примеры эксципиентов включают в себя карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает в себя любые растворители, дисперсионные среды, покрытия, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные средства, противогрибковые средства), изотонические средства, средства-замедлители всасывания, соли, консерванты, лекарства, стабилизаторы лекарств, связующие вещества, эксципиенты, разрыхлители, смазки, подсластители, вкусоароматизаторы, красители и т.п., и их сочетания, известные специалистам в данной области (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). За исключением случаев, когда какой-либо общепринятый носитель несовместим с активным ингредиентом, в терапевтических или фармацевтических композициях предусмотрено его использование.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть составлены общепринятым способом с использованием легко доступных ингредиентов. Так, активный ингредиент может быть включен в состав, необязательно вместе с другими активными веществами, с одним или несколькими общепринятыми носителями, разбавителями и/или эксципиентами с получением общепринятых галеновых препаратов, таких как таблетки, пилюли, порошки, леденцы, саше, облатки, эликсиры, суспензии, эмульсии, растворы, сиропы, аэрозоли (в виде твердой формы или в жидкой среде), мази, мягкие и твердые желатиновые капсулы, суппозитории, стерильные инъекционные растворы, порошки в стерильной упаковке и т.п.

Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение и ректальное введение и т.п. Кроме того, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде твердой формы (включая без ограничения капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в виде жидкой формы (включая без ограничения растворы, суспензии или эмульсии). Фармацевтические композиции могут быть подвергнуты общепринятым фармацевтическим процедурам, таким как стерилизация, и/или могут содержать общепринятые инертные разбавители, смазки или буферные средства, а также адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, увлажнители, эмульгаторы и буферные средства, и т.п.

Как правило, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с:

- а) разбавителями, например, лактозой, полилактоном, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином;
- б) смазками, например, кремнием, тальком, стеариновой кислотой, ее солями магния или кальция и/или полиэтиленгликолем;
- для таблеток также с:
- с) связующими веществами, например, алюмосиликатом магния, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, карбоксиметилцеллюлозой натрия и/или поливинилпирролидоном;
- при желании с:
- д) разрыхлителями, например, крахмалами, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью, или шипучими смесями;
- и/или с:
- е) абсорбентами, красителями, вкусоароматизаторами и подсластителями.

В соответствии со способами, известными в данной области техники, таблетки могут быть снабжены либо пленочным покрытием, либо кишечнорастворимым покрытием.

Композиции, подходящие для перорального введения, включают в себя эффективное количество средства согласно настоящему изобретению в форме таблеток, леденцов, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, приготавливают в соответствии с любым способом, известным в области производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, вкусоароматизаторов, красителей и консервантов, с целью обеспечения фармацевтически элегантных и привлекательных препаратов. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые подходят для производства таблеток. Такие эксципиенты представляют собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие средства и разрыхлители, например, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие вещества, например, крахмал, желатин или акация; и смазки, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут иметь

или не иметь покрытия, нанесенного посредством известных методик для отсрочивания разрыхления и всасывания в желудочно-кишечном тракте, обеспечивая тем самым замедленное действие в течение более длительного периода времени. Например, может быть использовано вещество-замедлитель, такое как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, с карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, с арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Определенные инъекционные композиции представляют собой водные изотонические растворы или суспензии, и суппозитории предпочтительно приготавливают из жирных эмульсий или суспензий. Такие композиции могут быть стерилизованы и/или могут содержать адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, увлажнители или эмульгаторы, усилители растворимости, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они также могут содержать другие терапевтически ценные вещества. Такие композиции приготавливают в соответствии с общепринятыми способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия, соответственно, и содержат приблизительно 0,1-75% или приблизительно 1-50% активного ингредиента.

Композиции, подходящие для местного нанесения на кожу или слизистые (например, на кожу и глаза), которые действуют на кожу или чрескожно, включают в себя водные растворы, суспензии, мази, кремы, гели, гидрогели, микроэмульсии, присыпки, повязки, пены, пленки, кожные пластыри, капсулы-имплантаты, импланты, волокна, бандажи или распыляемые составы, например, для доставки посредством аэрозоля и т.п. Такие местные системы доставки будут особенно подходящими для нанесения на кожу, например, для лечения атопического дерматита. Поэтому, они особенно подходят для применения в составах для местного нанесения, включая косметические, хорошо известных в данной области техники. Они могут содержать солюбилизаторы, стабилизаторы, средства-усилители тоничности, буферы и консерванты. Обычные носители включают в себя спирт, воду, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. В состав могут быть включены усилители проницаемости [см., например, Finnin and Morgan, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 (October 1999).]

Подходящие композиции для чрескожного нанесения включают в себя эффективное количество средства согласно настоящему изобретению с подходящим носителем. Носители, подходящие для чрескожной доставки, включают в себя всасываемые фармакологически приемлемые растворители для облегчения проникновения через кожу хозяина. Например, чрескожные устройства могут принимать форму бандажа, содержащего опорную часть, резервуара, содержащего соединение необязательно вместе с носителями, необязательно барьера, контролирующего скорость доставки соединения в кожу хозяина с регулируемой и заранее определенной скоростью в течение пролонгированного периода времени, и средства для крепления устройства на коже.

Используемый в настоящем документе термин "местное нанесение" также может относиться к ингаляционному или к интраназальному применению. Оно может быть осуществлено общепринятым способом в форме сухого порошка (как по отдельности, к в смеси, например, сухой смеси с лактозой, так и со смешанными компонентами, например с фосфолипидами) с помощью порошкового ингалятора или путем подачи аэрозольного спрея из контейнера под давлением, помпы, спрея, атомайзера или небулайзера, с использованием или без подходящего пропеллента.

Дозировки средств согласно настоящему изобретению используемые в практике применения настоящего изобретения, безусловно, будут варьировать, например, в зависимости от конкретного подлежащего лечению состояния, желаемого эффекта и способа введения. В общем, подходящие суточные дозировки для введения посредством ингаляции составляют приблизительно от 0,0001 до 30 мг/кг, обычно от 0,01 до 10 мг/кг пациента, тогда как для перорального введения подходящие суточные дозы составляют приблизительно от 0,01 до 100 мг/кг.

Настоящее изобретение дополнительно относится к безводным фармацевтическим композициям и лекарственным формам, содержащим средства согласно настоящему изобретению в качестве активных ингредиентов, поскольку вода может способствовать деградации определенных соединений.

Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги и в условиях низкого содержания влаги или низкой влажности. Безводную фармацевтическую композицию можно приготавливать и хранить так, чтобы поддерживалась ее безводная структура. Соответственно, безводные композиции упаковывают с использованием таких материалов, известных в качестве предотвращающих воздействие воды, которые могут быть включены в состав в подходящих рецептурных наборах. Примеры подходящей упаковки включают в себя без ограничения герметично закрытую фольгу, пластик, контейнеры для однократной дозы (например, флаконы), блистерные упаковки и стрип-упаковки.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат одно или несколько средств, которые снижают скорость, с которой будет разрушаться соединение согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента.

Такие средства, которые в настоящем документе называют "стабилизаторы", включают в себя без ограничения антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, pH буферы или солевые буферы и т.п.

Средство согласно настоящему изобретению можно вводить как одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, так и до него или после него. Средство согласно настоящему изобретению можно вводить по отдельности посредством того же или другого пути введения или в одной фармацевтической композиции вместе с другими средствами.

Согласно одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к продукту, содержащему средство согласно настоящему изобретению и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство в качестве комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в терапии. Согласно одному варианту осуществления, терапия представляет собой лечение состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C. Продукты, предусмотренные в качестве комбинированного препарата, включают в себя композицию, содержащую средство согласно настоящему изобретению и другое(ие) терапевтическое(ие) средство(а) вместе в одной фармацевтической композиции, или средство согласно настоящему изобретению и другое(ие) терапевтическое(ие) средство(а) в отдельных формах, например, в форме набора.

Согласно одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей средство согласно настоящему изобретению и другое(ие) терапевтическое(ие) средство(а). Фармацевтическая композиция может необязательно содержать описанный выше фармацевтически приемлемый эксципиент.

Согласно одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к набору, содержащему две или более отдельных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит средство согласно настоящему изобретению. Согласно одному варианту осуществления, такой набор включает в себя средства для отдельного хранения указанных композиций, такие как контейнер, разделенный сосуд или разделенная фольгированная упаковка. Пример такого набора представляет собой блистерную упаковку, которая обычно используется для упаковки таблеток, капсул и т.п.

Набор согласно настоящему изобретению можно использовать для введения разных лекарственных форм, например, пероральных и местных, для введения отдельных композиций в разные интервалы дозирования или для подбора отдельных композиций в сравнении друг с другом. Для облегчения соблюдения режима терапии, набор согласно настоящему изобретению обычно содержит инструкции по введению.

При комбинированных видах терапии согласно настоящему изобретению, средство согласно настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть произведены и/или включены в состав одними и теми же или отличными производителями. Кроме того, средство согласно настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть объединены в комбинированную терапию: (i) до выпуска комбинированного продукта для лечащих врачей (например, в случае набора, содержащего средство согласно настоящему изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самими лечащими врачами (или под контролем лечащего врача) сразу перед введением; (iii) самими пациентами, например, в процессе последовательного введения средства согласно настоящему изобретению и другого терапевтического средства.

Соответственно, настоящее изобретение относится к применению средства согласно настоящему изобретению для лечения состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C, где лекарственное средство приготавливают для введения вместе с другим терапевтическим средством. Настоящее изобретение также относится к применению другого терапевтического средства для лечения состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C, где лекарственное вводят вместе со средством согласно настоящему изобретению.

Такое комбинирование может способствовать усилению эффективности (например, посредством включения в комбинацию соединения, усиливающего потенциал или эффективность активного средства в соответствии с настоящим изобретением), снижению одного или нескольких побочных эффектов или снижению необходимой дозы активного средства в соответствии с настоящим изобретением.

Настоящее изобретение также относится к средству согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C, где такое средство согласно настоящему изобретению приготавливают для введения вместе с другим терапевтическим средством. Настоящее изобретение также относится к другому терапевтическому средству для применения в способе лечения состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C, где другое терапевтическое средство приготавливают для введения вместе со средством согласно настоящему изобретению. Настоящее изобретение также относится к средству согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C, где такое средство согласно настоящему изобретению вводят вместе с другим терапевтическим средством. Настоящее изобретение также относится к другому терапевтическому средству для применения в способе лечения состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C, причем другое терапевтическое средство вводят вместе со средством согласно настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к применению средства согласно настоящему изобретению для лечения состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C, где субъект предварительно (например, в пределах 24 часов) подвергался лечению другим терапевтическим средством. Настоящее изобретение также относится к применению другого терапевтического средства для лечения состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C, где субъект предварительно (например, в пределах 24 часов) подвергался лечению средством согласно настоящему изобретению.

Согласно одному варианту осуществления, соединение согласно настоящему изобретению вводят вместе с одним или несколькими терапевтически активными средствами. Поэтому, соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы, например, в сочетании с одним или несколькими дополнительными средствами для лечения атопического дерматита, такими как: одно или несколько местных и/или пероральных кортикостероидных средств; одно или несколько антигистаминных средств; один или несколько антибиотиков; один или несколько местных ингибиторов кальцинейрина, таких как такролимус и/или пимекролимус; один или несколько системных иммуносупрессантов, таких как циклоспорин, метотрексат, интерферон гамма-1b, микофенолата мофетил и/или азатиоприн; один или несколько ингибиторов PDE4, таких как кризаборол; одно или несколько моноклональных антител, таких как дупилумаб.

Специалисту следует понимать, что средство согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту, в частности субъекту-человеку, причем субъект подвергался фототерапии в связи с состоянием или нарушением, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C, таким как атопический дерматит. Соединение согласно настоящему изобретению также можно вводить субъекту, в частности субъекту-человеку, причем субъект ранее (например, в пределах 24 часов) подвергался фототерапии в связи с состоянием или нарушением, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C, таким как атопический дерматит. Субъект, в частности субъект-человек, также может подвергаться фототерапии в связи с состоянием или нарушением, которое опосредовано Trk, в частности Trk A, B и C, таким как атопический дерматит, если предварительно (например, в пределах 24 часов) субъекту вводили соединение согласно настоящему изобретению.

Соответственно, в качестве дополнительного аспекта, настоящее изобретение относится к комбинации средства согласно настоящему изобретению с одним или несколькими дополнительными средствами для лечения атопического дерматита, такими как: одно или несколько местных и/или пероральных кортикостероидных средств; одно или несколько антигистаминных средств; один или несколько антибиотиков; один или несколько местных ингибиторов кальцинейрина, таких как такролимус и/или пимекролимус; один или несколько системных иммуносупрессантов, таких как циклоспорин, метотрексат, интерферон гамма-1b, микофенолата мофетил и/или азатиоприн; один или несколько ингибиторов PDE4, таких как кризаборол; одно или несколько моноклональных антител, таких как дупилумаб; и фототерапия.

Методы анализа *in vitro*.

Ниже подробно изложен подходящий метод анализа для определения ингибирующей активности соединения в отношении Trk.

Для определения IC₅₀ низкомолекулярных соединений в отношении TRK рецепторов человека использовали наборы для исследования HTRF® KinEASE™ производства Cisbio. Анализ проводили в черных 384-луночных планшетах малого объема.

Рекомбинантные TRK человека (Invitrogen) инкубировали в присутствии или в отсутствие соединения (дозозависимый ответ по 11 точкам с FAC 10 мкМ) в течение 30 минут при 23°C. Киназную реакцию инициировали путем добавления АТФ к смеси, содержащей фермент (NTRK1-4 нМ, NTRK2-1 нМ, NTRK3-10 нМ) и субстрат (1 мкМ). Киназную реакцию оставляли развиваться в течение 10-45 минут при 23°C, после чего ее останавливали путем добавления детекционной смеси (поставляется поставщиком), содержащей EDTA, меченые криптатом Eu³⁺ TK-Ab- (разбавления 1:200) и стрептавидин-XL665 (250 нМ). Аналитические планшеты инкубировали в этой детекционной смеси в течение 60 минут при 23°C. Считанный на Envision результирующий сигнал TR-FRET, рассчитанный как соотношение флуоресценции при 665/620 нм, был пропорционален уровню фосфорилирования пептида в присутствии или в отсутствие соединения.

Однородность планшетов обеспечивалась значением Z' [1-{3·(SDHPE+SDZPE)/(ZPE-HPE)}]. Выраженный в процентах эффект соединения, т.е. ингибирование (%), рассчитывали из сравнения сигнала в лунках положительного (HPE) и отрицательного (ZPE) контролей в каждом аналитическом планшете. Конечный показатель ингибирования (%) для соединения-стандарта рассчитывали в каждом эксперименте в качестве меры контроля качества. Значение IC₅₀ определяли путем построения графика ингибирования для соединения в соответствующей дозе с использованием GraphPad Prism 5 и четырехпараметрической логистической кривой.

Согласно описанному выше методу анализа, все соединения согласно настоящему изобретению обладали ингибирующей активностью в отношении Trk, выраженной в виде значения IC₅₀, не превышающего 1 мкМ. Предпочтительные примеры характеризовались значениями IC₅₀ менее 200 нМ, а особенно

предпочтительные примеры характеризовались значениями IC_{50} менее 50 нМ. Значения IC_{50} для соединений примеров 1-7 представлены ниже в табл. 1.

Таблица 1

Ингибирующая активность в отношении Trk, выраженная в виде значений IC_{50}

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

Применительно к последующим примерам, соединения предпочтительных вариантов осуществления синтезировали с использованием способов, описанных в настоящем документе, или других способов, известных из уровня техники.

Следует понимать, что для органических соединений согласно предпочтительным вариантам осуществления может наблюдаться явление таутомерии. Поскольку химические структуры в данном описании могут представлять собой лишь одну из возможных таутомерных форм, следует понимать, что предпочтительные варианты осуществления охватывают любую таутомерную форму изображенной структуры.

Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается вариантами осуществления, изображенными в настоящем документе с целью иллюстрации, а охватывает все такие формы, подпадающие по объему представленного выше раскрытия.

Общие положения.

Последующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и не должны истолковываться как его ограничения. Значения температуры представлены в градусах Цельсия. Если не указано иное, то все процедуры упаривания проводят в условиях пониженного давления. Структуру конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных веществ подтверждают стандартными аналитическими методами, например данными микрохимического анализа и спектроскопическими характеристиками, например данными МС, ИК, ЯМР. Используемые сокращения являются сокращениями, общепринятыми в данной области. Если не указано, то термины характеризуются своими общепринятыми значениями.

Сокращения и акронимы, использованные в настоящем документе, включают в себя следующее.

Сокращение/акроним	Термин
AcOH	уксусная кислота
AgOAc	ацетат серебра
водн.	водный
Bn	бензил
ушир.	уширенный
°C	градусы Цельсия
CDCl ₃	дейтерохлороформ
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезия
Cy	циклогексан
δ	химический сдвиг
d	дублет
dd	дублет дублетов
ddd	дублет дублетов
DCC	N,N'-дициклогексилкарбодимид

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	гексадейтерометилсульфоксид
Et	этил
Et ₃ N	триэтиламин
EtOH	этанол
EtOAc	этилацетат
Fe(acac) ₃	ацетилацетонат железа (III)
г	грамм
HCl	соляная кислота
HATU	(1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат)
H ₂ O	вода
HPLC	жидкостная хроматография высокого давления
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
ЖХ/МС	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
МС(m/z)	пик масс-спектра
MsCl	метансульфонилхлорид
MTBE	метил-трет-бутиловый эфир
масс./об.	массо-объемное соотношение
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 удерживания
с	синглет
нас.	насыщенный
р-р	раствор
т	триплет
TBDMS	трет-бутилдиметилсилил
TBDMSCl	трет-бутилдиметилсилилхлорид
TEAF	фторид тетраэтиламмония
THF	тетрагидрофуран
TMS	триметилсилил
мкл	микролитры
об./об.	объемное соотношение
масс./масс.	массовое соотношение

Применительно к последующим примерам, соединения предпочтительных вариантов осуществления синтезировали с использованием способов, описанных в настоящем документе, или других способов, известных из уровня техники.

Различные исходные вещества, промежуточные соединения и соединения согласно предпочтительным вариантам осуществления могут быть выделены и очищены, в случае необходимости, с использованием общепринятых методик, таких как осаждение, фильтрование, кристаллизация, упаривание, дистилляция и хроматография. Если не указано иное, то все исходные вещества получали от коммерческих поставщиков и использовали без дополнительной очистки. Соли могут быть получены из соединений известными методиками солеобразования.

Следует понимать, что для органических соединений согласно предпочтительным вариантам осуществления может наблюдаться явление таутомерии. Поскольку химические структуры в данном описании могут представлять собой лишь одну из возможных таутомерных форм, следует понимать, что предпочтительные варианты осуществления охватывают любую таутомерную форму изображенной структуры.

Спектры ядерного магнитного резонанса ¹H (¹H-ЯМР) во всех случаях соответствовали предполагаемым структурам. Характеристические химические сдвиги (δ) представлены в миллионных долях в сторону слабого поля относительно тетраметилсилана (для ¹H-ЯМР) с использованием сокращений, общепринятых для обозначения основных пиков: например, с - синглет; д - дублет; т - триплет; кв - квартет;

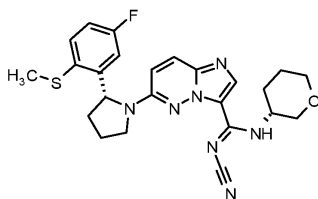
м - мультиплет; ушир. - уширенный. Следующие сокращения использовали для широко известных растворителей: CDCl₃ - дейтерохлороформ; DMSO-d₆ - гексадейтерометилсульфоксид; и MeOD-d₄ - дейтерометанол. При необходимости, таутомеры могут регистрироваться при получении данных ЯМР; и могут наблюдаться несколько способных к обмену протонов.

Масс-спектры, МС(m/z), регистрировали либо методом ионизации электрораспылением (ESI), либо методом химической ионизации при атмосферном давлении (APCI). В соответствующих случаях и если не указано иное, то представленные данные m/z приведены для изотопов ¹⁹F, ³⁵Cl, ⁷⁹Br и ¹²⁷I.

В случае использования препаративной ТСХ или хроматографии на силикагеле, специалист в данной области может выбрать любую комбинацию растворителей для очистки целевого соединения.

Примеры соединений согласно настоящему изобретению включают в себя следующее.

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-карбоксимид

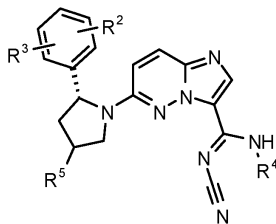


К раствору 6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3R)оксан-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карботиоамида (подготовительный пример 27, 100 мг, 0,212 ммоль) в DMF (2 мл) в атмосфере N₂ одной порцией добавляли дихлорид ртути (144 мг, 0,530 ммоль), а затем цианамид (62 мг, 1,48 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума, остаток повторно суспендировали в DCM (10 мл), фильтровали через слой Dicalite®, промывали 20% MeOH в DCM (20 мл). Фильтрат концентрировали в условиях вакуума и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гептаны:EtOAc:MeOH (80:20:0-0:100:0-0:90:10). Продукт растирали с MeOH с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества, 30 мг, 30%.

ЖХ/МС m/z=480,2 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 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).

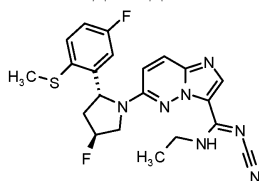
Примеры 2 и 3



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

Пример	Структура и название	Исходные вещества, выход и данные
2	 (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-карбоксимид	6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3S)оксан-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карботиоамид (Подготовительный пример 28) выход 13% в виде бесцветного твердого вещества ЖХ/МС m/z=480,3 [M+H] ⁺ ¹ H-ЯМР (MeOD-d ₄ , 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).
3	 (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-карбоксимид	N-этил-6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-3-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карботиоамид (Подготовительный пример 31) выход 47% в виде бесцветного твердого вещества ЖХ/МС m/z=441,9 [M+H] ⁺ ¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆ , 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 (2<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).

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-карбоксимидаид

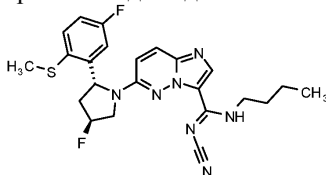


К перемешанному раствору N-этил-6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карботиоамида (подготовительный пример 30, 86 мг, 0,20 ммоль) и цианамида (42 мг, 0,99 ммоль) в безводном MeOH (2 мл) в атмосфере N₂ добавляли ацетат серебра (33 мг, 0,18 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т., дополнительно добавляли ацетат серебра (33 мг, 0,18 ммоль), и защищали реакционную колбу от света, накрывая алюминиевой фольгой. Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 48 ч, полученную суспензию фильтровали, и упаривали фильтрат досуха. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью DCM:MeOH (96:4), а затем методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии, элюируя смесью MeCN:вода (5:95-95:5), 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).

ЖХ/МС 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

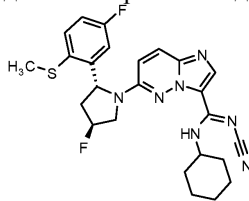


Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного твердого вещества с выходом 43% из N-бутил-6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карботиоамида (подготовительный пример 32), следуя способу, описанному в примере 4.

ЖХ/МС 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

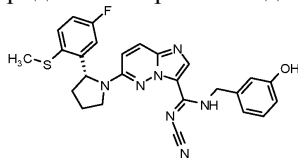


Указанное в заголовке соединение получали в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 4% из N-циклогексил-6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карботиоамида (подготовительный пример 33), следуя способу, описанному в примере 4.

ЖХ/МС m/z=496 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (MeOD-d₄, 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



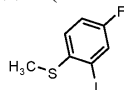
К раствору (Z)-N-({3-[(трет-бутилдиметилсилил)метил]фенил}-метил)-N'-циано-6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксимидаид (подготови-

тельный пример 34, 60 мг, 0,097 ммоль) в MeCN (0,5 мл) одной порцией добавляли TEAF (73 мг, 0,49 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 4 ч. Охлажденную смесь упаривали в условиях вакуума, остаток разбавляли EtOAc (15 мл), промывали водой (3×15 мл), органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью DCM:MeOH (99:1-92:8), и растирали продукт с водой с получением указанного в заголовке соединения, в виде бесцветного твердого вещества, 16 мг, 33%.

ЖХ/МС $m/z=502,0$ [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (MeOD-d₄, 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).

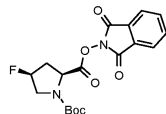
Подготовительный пример 1. 4-Фтор-2-йод-1-(метилсульфанил)бензол



2-Бром-4-фтор-1-(метилсульфанил)бензол (0,5 г, 2,26 ммоль) по каплям добавляли к суспензии активированных Mg стружек (1,92 г, 79 ммоль) в атмосфере N₂(газ) в безводном THF (80 мл), и нагревали реакционную смесь до начала формирования Гриньяра. По каплям добавляли оставшийся 2-бром-4-фтор-1-(метилсульфанил)бензол (17 г, 76,89 ммоль), поддерживая температуру ниже 50°C, и после завершения добавления реакционную смесь оставляли охлаждаться до к.т. и перемешивали в течение 16 ч. Раствор добавляли через канюлю к охлажденному на льду раствору йода (24,11 г, 94,99 ммоль) в безводном THF (80 мл), поддерживая температуру ниже 10°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, при к.т. в течение 1 ч, а затем вливали в ледяной нас. р-р NH₄Cl (300 мл). Смесь концентрировали в условиях вакуума для удаления органических растворителей, а затем экстрагировали Et₂O (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали нас. р-ром Na₂S₂O₃, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла, 21,5 г, 83%.

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

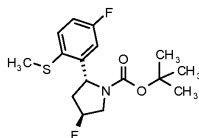
Подготовительный пример 2. 1-трет-Бутил-2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)-(2S,4S)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилат



Раствор (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (1,07 г, 4,6 ммоль) в EtOAc (12,5 мл) добавляли к перемешанной 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 N₂(газ), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 4 ч. Смесь фильтровали через слой силикагеля, промывали EtOAc (50 мл), и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Полученное масло повторно растворяли в EtOAc (20 мл), промывали нас. водн. NaHCO₃ (4×30 мл), органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, 1,55 г, 89%.

LCMS $m/z=278,9$ [M-Boc]⁺.

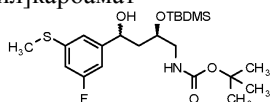
Подготовительный пример 3. трет-Бутил-(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-карбоксилат



Комплекс дибромида никеля и диметилового эфира этиленгликоля (0,09 г, 0,291 ммоль) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин (0,08 г, 0,298 ммоль) продували N₂(газ), и добавляли безводный DMA (4 мл). Полученную сине-зеленую смесь перемешивали в атмосфере N₂(газ) в течение 15 мин, затем добавляли 4-фтор-2-йод-1-(метилсульфанил)бензол (подготовительный пример 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 (подготовительный пример 2, 0,62 г, 1,64 ммоль) и цинковую пыль (0,251 г, 3,84 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 28°C в течение 17 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой силикагеля и промывали Et₂O (75 мл). Фильтрат промывали соевым раствором (4×75 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гептаны:EtOAc (100:0-90:10), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла, 0,24 г, 36%.

ЖХ/МС $m/z=230,1$ [M-Boc]⁺.

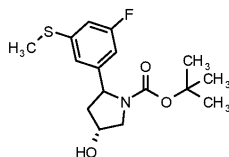
Подготовительный пример 4. трет-Бутил-N-[(2R)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-4-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]-4-гидроксибутил]карбамат



К перемешанной суспензии активированных Mg стружек (10,7 г, 438 ммоль) в безводном THF (110 мл) в атмосфере N_2 (газ) по каплям добавляли 20 мл раствора 3-бром-5-фтор-1-(метилсульфанил)бензола (38,0 г, 146 ммоль) в безводном THF (110 мл), и нагревали реакционную смесь до начала формирования Гриньяра. Затем, добавляли оставшийся раствора 3-бром-5-фтор-1-(метилсульфанил)бензола, поддерживая температуру ниже $50^\circ C$. После завершения добавления, реакционную смесь оставляли охлаждаться до к.т. и перемешивали дополнительно в течение ч. Раствор добавляли через канюлю к находящемуся при $-20^\circ C$ раствору трет-бутил-(R)-4-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-оксопирролидин-1-карбоксилата (US9701681, Пример 6, 38,4 г, 122 ммоль) в безводном THF (220 мл), поддерживая температуру ниже $-10^\circ C$. Смесь перемешивали при $-50^\circ C$ в течение 1 ч, при $0^\circ C$ в течение 1 ч, а затем повторно охлаждали до $-20^\circ C$. По каплям добавляли MeOH (150 мл), а затем 5 порциями $NaBH_4$ (6,91 г, 182 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при $-15^\circ C$ в течение 30 мин, а затем в течение 3,5 ч при к.т. Смесь вливали в ледяной нас. р-р NH_4Cl (150 мл), затем концентрировали в условиях вакуума для удаления органических растворителей, и экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$), упаривали в условиях пониженного давления, и очищали неочищенный продукт методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гептаны:EtOAc (95:5-60:40), с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла, 35,8 г, 64%.

ЖХ/МС $m/z=342,4$ [$M-H_2O$] $^+$.

Подготовительный пример 5. трет-Бутил-(4R)-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилат

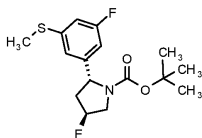


К охлажденному на льду раствору трет-бутил-N-[(2R)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-4-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]-4-гидроксибутил]карбамата (подготовительный пример 4, 35,8 г, 77,9 ммоль) в безводном DCM (210 мл) по каплям добавляли Et_3N (33 мл, 237 ммоль), а затем мезилхлорид (9,10 мл, 117 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч. Смесь вливали в ледяную воду (140 мл), экстрагировали DCM (3×70 мл), объединенные органические экстракты сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в условиях вакуума.

Остаток растворяли в THF (140 мл), добавляли TBAF (1 М в THF, 110 мл, 110 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 ч. Затем эту смесь вливали в холодную воду (200 мл), концентрировали в условиях вакуума для удаления органических растворителей и экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$), упаривали в условиях пониженного давления и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гептаны:EtOAc (95:5-0:100), с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла, 23,7 г, 93%.

ЖХ/МС $m/z=228$ [$M-H_2O$] $^+$.

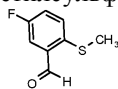
Подготовительный пример 6. трет-Бутил-(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-3-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-карбоксилат



К находящемуся при $-5^\circ C$ раствору трет-бутил-(4R)-2-[3-фтор-5-(метилсульфанил)фенил]-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (подготовительный пример 5, 22,74 г, 69,5 ммоль) в безводном DCM (290 мл) по каплям добавляли DAST (16,9 мл, 139 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже $0^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при к.т., а затем осторожно вливали в ледяной нас. водн. р-р $NaHCO_3$ (250 мл). Эту смесь экстрагировали DCM (3×200 мл), объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$), концентрировали в условиях вакуума и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гептаны:TBME (100:0-70:30), с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-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).

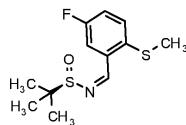
Подготовительный пример 7. 5-Фтор-2-(метилсульфанил)бензальдегид



К раствору 2-бром-4-фтор-1-(метилсульфанил)бензола (221,0 мг, 1 ммоль) в безводном THF (10 мл) при -78°C в атмосфере N_2 (газ) по каплям добавляли $n\text{-BuLi}$ в гексане (2,5 М, 0,4 мл, 1 ммоль), поддерживая температуру ниже -70°C . Добавляли DMF (80,0 мг, 1,1 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при -78°C дополнительно в течение 30 мин. Полученную смесь гасили добавлением ледяного нас. водн. р-ра NH_4Cl (10 мл), нагревали до к.т. и экстрагировали EtOAc (10 мл). Органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили (MgSO_4), концентрировали в условиях вакуума и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гептаны: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).

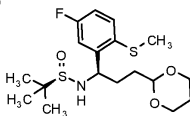
Подготовительный пример 8. (R)-N-[(1Z)-[5-Фтор-2-(метилсульфанил)фенил]метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамид



К раствору 5-фтор-2-(метилтио)бензальдегида (подготовительный пример 7, 130,0 мг, 0,76 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (93,0 мг, 0,76 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли Cs_2CO_3 (300,0 мг, 0,92 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 18 ч. Осторожно добавляли воду (15 мл), фазы разделяли, органический слой сушили (MgSO_4) и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гептаны:EtOAc (95:5-85:15), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла, 130 мг, 62%.

ЖХ/МС $m/z=274,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

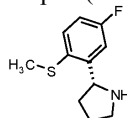
Подготовительный пример 9. (R)-N-[(1R)-3-(1,3-Диоксан-2-ил)-1-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пропил]-2-метилпропан-2-сульфинамид



Раствор (0,5 мл) 2-(2-бромэтил)-1,3-диоксолана (1,81 г, 10 ммоль) в безводном THF (5 мл) добавляли к суспензии активированных Mg стружек (729,0 мг, 30,0 ммоль) в атмосфере N_2 (газ) в безводном THF (10 мл), и нагревали реакционную смесь до начала формирования Гриньяра. Медленно добавляли оставшийся раствор 2-(2-бромэтил)-1,3-диоксолана (4,5 мл), поддерживая температуру ниже 50°C . После завершения добавления, реакционную смесь оставляли охлаждаться до к.т., перемешивали дополнительно в течение 1 ч, а затем повторно охлаждали до -50°C . По каплям добавляли раствор (R)-N-[(1Z)-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамида (подготовительный пример 8, 270,0 мг, 1 ммоль) в безводном THF (5 мл), реакционную смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч, а затем оставляли нагреваться до к.т. Для гашения реакционной смеси добавляли нас. водн. р-р NH_4Cl (20 мл), и распределяли смесь между EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Водную фазу дополнительно экстрагировали EtOAc (30 мл), объединенные органические фазы промывали соевым раствором (60 мл), сушили (MgSO_4) и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гептаны:EtOAc (50:50-0:100), с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, 420 мг, 100%.

ЖХ/МС $m/z=390,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

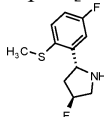
Подготовительный пример 10. (2R)-2-[5-Фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин



Раствор (R)-N-[(1R)-3-(1,3-диоксан-2-ил)-1-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пропил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (подготовительный пример 9, 390,0 мг, 1 ммоль) в смеси ТРА:вода (10 мл, 20:1) перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли Et_3SiH (1,16 г, 10 ммоль), и энергично перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч. Смесь разбавляли толуолом (30 мл), концентрировали в условиях вакуума, а затем подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×30 мл). Полученное масло очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя (DCM:MeOH: NH_4OH , 98:2:0,2-95:5:0,5), с получением указанного в заголовке продукта в виде масла 125 мг, 59%.

ЖХ/МС $m/z=212,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

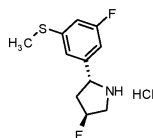
Подготовительный пример 11. (2R,4S)-4-Фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин



К раствору трет-бутил-(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-карбоксилата (подготовительный пример 3, 1,21 г, 3,67 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли HCl (4 М раствор в диоксане, 10 мл), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума с получением темно-коричневого масла, которое растворяли в MeOH (2 мл) и наносили на ионообменный картридж SCX, промывая 7н NH₄OH в MeOH. Фильтрат упаривали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-оранжевого масла, 0,4 г, 53%.

ЖХ/МС $m/z=230,0$ [M+H]⁺.

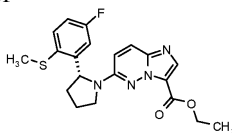
Подготовительный пример 12. (2R,4S)-4-Фтор-2-[5-фтор-3-(метилсульфанил)фенил]пирролидина гидрохлорид



Раствор трет-бутил-(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-3-(метилтио)фенил]пирролидин-1-карбоксилата (подготовительный пример 6, 3,88 г, 11,79 ммоль) в 4 М HCl в диоксане (60 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Раствор концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества, 3,69 г, 99%.

ЖХ/МС $m/z=230$ [M+H]⁺.

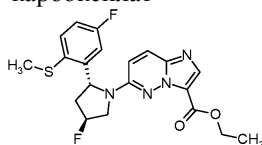
Подготовительный пример 13. Этил-6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксилат



Раствор (2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидина (подготовительный пример 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 условиях вакуума. Добавляли этил-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксилат (0,59 г, 2,52 ммоль) в DMSO (20 мл), и нагревали реакционную смесь при 130°C в течение 16 ч. Охлажденную смесь распределяли между водой (20 мл) и EtOAc (20 мл), и разделяли слои. Органическую фазу промывали соевым раствором (3×20 мл), сушили (MgSO₄) и упаривали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла, 1,13 г, 99%.

ЖХ/МС $m/z=401,2$ [M+H]⁺.

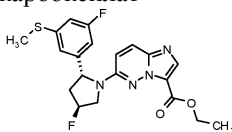
Подготовительный пример 14. Этил-6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксилат



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 (подготовительный пример 11), следуя методике, описанной в подготовительном примере 13.

ЖХ/МС $m/z=419,0$ [M+H]⁺.

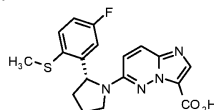
Подготовительный пример 15. Этил-6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-3-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали в виде коричневого масла с выходом 78% из гидрохлорида (2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-3-(метилсульфанил)фенил]пирролидина (подготовительный пример 12), следуя методике, описанной в подготовительном примере 13.

ЖХ/МС $m/z=419,0$ [M+H]⁺.

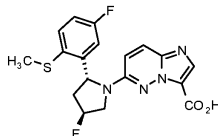
Подготовительный пример 16. 6-[(2R)-2-[5-Фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоновая кислота



К раствору этил-6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксилата (подготовительный пример 13, 1,0 г, 2,52 ммоль) в смеси EtOH:вода (12 мл, 6:1) порциями добавляли KOH (0,71 г, 12,6 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума, остаток распределяли между водой (20 мл) и DCM (20 мл), и разделяли слои. Водную фазу корректировали до pH 4 добавлением 2 М раствора HCl, а затем экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄) и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества, 999 мг, 99%.

ЖХ/МС $m/z=373,2$ $[M+H]^+$.

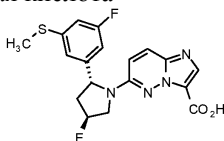
Подготовительный пример 17. 6-[(2R,4S)-4-Фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоновая кислота



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 (подготовительный пример 14), следуя методике, описанной в подготовительном примере 16.

ЖХ/МС $m/z=391$ $[M+H]^+$.

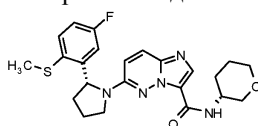
Подготовительный пример 18. 6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-3-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоновая кислота



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 (подготовительный пример 15), следуя методике, описанной в подготовительном примере 16.

ЖХ/МС $m/z=391$ $[M+H]^+$.

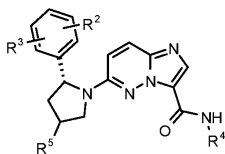
Подготовительный пример 19. 6-[(2R)-2-[5-Фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3R)оксан-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид



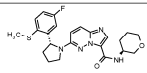
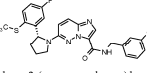
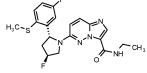
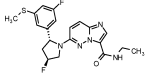
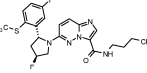
К раствору 6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоновой кислоты (подготовительный пример 16, 150 мг, 0,407 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли (R)-тетрагидро-2H-пиран-3-амин гидрохлорид (61 мг, 0,443 ммоль) и HATU (168 мг, 0,443 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 5 мин, добавляли DIPEA (0,140 мл, 0,805 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. дополнительно в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (15 мл), промывали водой (15 мл) и соевым раствором (15 мл), а затем сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью DCM:MeOH (99:1-92:8), и подвергали продукт азеотропной перегонке с водой с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества, 133 мг, 72%.

ЖХ/МС $m/z=456,2$ $[M+H]^+$.

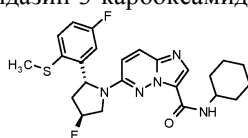
Подготовительные примеры 20-24



Следующие соединения получали из соответствующей карбоновой кислоты и амина R⁴NH₂, следуя методике, описанной в подготовительном примере 19.

Подготовительный пример №	Структура и название	Исходные вещества	Выход, данные
20	 6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3S)-оксан-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид	6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоновая кислота (Подготовительный пример 16) и (S)-тетрагидро-2H-пиран-3-амина гидрохлорид	Коричневое твердое вещество, 77% ЖХ/МС $m/z=456$ [M+H] ⁺
21	 6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3-гидроксибензил)метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид	6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоновая кислота (Подготовительный пример 16) и 3-гидроксибензиламина гидрохлорид	Бесцветное твердое вещество, 55% ЖХ/МС $m/z=478,1$ [M+H] ⁺
22	 N-этил-6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид	6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоновая кислота (Подготовительный пример 17) и этиламин	Бесцветное твердое вещество, 77% ЖХ/МС $m/z=418,0$ [M+H] ⁺
23	 N-этил-6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-3-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид	6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-3-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоновая кислота (Подготовительный пример 18) и этиламин	Желтое масло, 97% ЖХ/МС $m/z=418,0$ [M+H] ⁺
24	 N-бутил-6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид	6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоновая кислота (Подготовительный пример 17) и н-бутиламин	Не совсем белое твердое вещество, 92% ЖХ/МС $m/z=446$ [M+H] ⁺

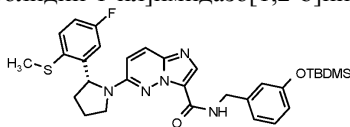
Подготовительный пример 25. N-Циклогексил-6-[(2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид



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

ЖХ/МС $m/z=472$ [M+H]⁺.

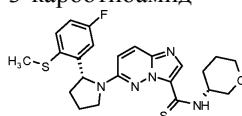
Подготовительный пример 26. N-({3-[(трет-Бутилдиметилсилил)окси]фенил}метил)-6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид



К раствору 6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3-гидроксибензил)метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид (подготовительный пример 21, 156 мг, 0,327 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли TBDMSCl (59 мг, 0,392 ммоль) и 1H-имидазол (44 мг, 0,653 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч. Смесь распределяли между MTBE (50 мл) и водой (50 мл), органический слой промывали насыщенным соевым раствором (3×15 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью DCM:MeOH (99:1-92:8), с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы, 166 мг, 86%.

ЖХ/МС $m/z=592,2$ [M+H]⁺.

Подготовительный пример 27. 6-[(2R)-2-[5-Фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3R)оксан-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карботиоамид

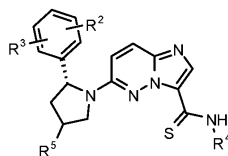


К раствору 6-[(2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3R)оксан-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид (подготовительный пример 19, 0,113 г, 0,248 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли реагент Лавессона (0,12 г, 0,297 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при

100°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до к.т. Смесь концентрировали в условиях вакуума, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью DCM:MeOH (99:1-92:8), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, 106 мг, 90%.

ЖХ/МС $m/z=472$ $[M+H]^+$.

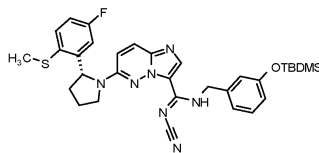
Подготовительные примеры 28-33



Следующие соединения получали из соответствующего амида и реагента Лавессона, следуя методике, описанной в подготовительном примере 27.

Подготовительный пример №	Структура и название	Исходное вещество	Выход, данные
28	 6-((2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил)-N-[(3S)-оксан-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карботиоамид	6-((2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил)-N-[(3S)-оксан-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид (Подготовительный пример 20)	Желтое твердое вещество, 67% ЖХ/МС $m/z=472$ $[M+H]^+$
29	 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	N-((3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]фенил)метил)-6-((2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид (Подготовительный пример 26)	Желтое твердое вещество, 67% ЖХ/МС $m/z=608,2$ $[M+H]^+$
30	 N-этил-6-((2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карботиоамид	N-этил-6-((2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид (Подготовительный пример 22)	Желтое твердое вещество, 65% ЖХ/МС $m/z=434,1$ $[M+H]^+$
31	 N-этил-6-((2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-3-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карботиоамид	N-этил-6-((2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-3-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид (Подготовительный пример 23)	Оранжевое масло, выход 77% ЖХ/МС $m/z=434$ $[M+H]^+$
32	 N-бутил-6-((2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карботиоамид	N-бутил-6-((2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид (Подготовительный пример 24)	Желтое твердое вещество, выход 95% ЖХ/МС $m/z=462$ $[M+H]^+$
33	 N-циклогексил-6-((2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карботиоамид	N-циклогексил-6-((2R,4S)-4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид (Подготовительный пример 25)	Желтое твердое вещество, количественный выход ЖХ/МС $m/z=488$ $[M+H]^+$

Подготовительный пример 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-карбоксимид-амид

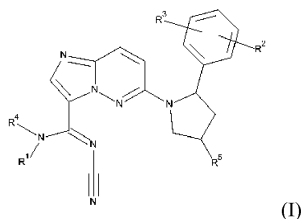


К раствору N-((3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]фенил)метил)-6-((2R)-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карботиоамида (подготовительный пример 29, 100 мг, 0,164 ммоль) в DMF (2 мл) в атмосфере N_2 (газ) добавляли дихлорид ртути (111 мг, 0,411 ммоль), а затем цианамид (50 мг, 0,493 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума, повторно суспендировали в DCM (10 мл), фильтровали через слой Dicalite®, промывали 20% MeOH в DCM (20 мл). Фильтрат концентрировали в условиях вакуума и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гептаны:EtOAc:MeOH (80:20:0-0:100:0-0:90:10), с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы, 60 мг, 59%.

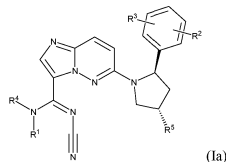
ЖХ/МС $m/z=616$ $[M+H]^+$.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



- или его фармацевтически приемлемая соль;
 где R^1 выбран из H, $-XR^7$, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_8) циклоалкила и C-связанного 6-членного гетероциклоалкила, содержащего атом O;
 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;
 при условии, что если R^2 представляет собой H, то R^1 представляет собой XR^7 .
2. Соединение по п.1, где R^1 выбран из XR^7 , (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_8) циклоалкила и C-связанного 6-членного гетероциклоалкила, содержащего атом O.
3. Соединение по п.1 или 2, где R^1 выбран из (C_1-C_6) алкила и (C_3-C_8) циклоалкила.
4. Соединение по п.3, где R^1 представляет собой (C_1-C_6) алкил.
5. Соединение по п.1 или 2, где R^1 выбран из XR^7 и C-связанного 6-членного гетероциклоалкила, содержащего атом O.
6. Соединение по любому предшествующему пункту, где R^2 представляет собой $-SR^6$.
7. Соединение по любому предшествующему пункту, где R^3 представляет собой H или фтор.
8. Соединение по любому предшествующему пункту, где R^4 представляет собой H.
9. Соединение по любому предшествующему пункту, где R^5 представляет собой H или фтор.
10. Соединение формулы (Ia)



- или его фармацевтически приемлемая соль, где значения R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 определены в любом предшествующем пункте.
11. Соединение по п.1, где упомянутое соединение 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-карбоксимидаида;
- N' -циано-6-[2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[оксан-3-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксимидаида;
- N' -циано-N-этил-6-[4-фтор-2-[5-фтор-3-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксимидаида;
- N' -циано-N-этил-6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксимидаида;
- N-бутил- N' -циано-6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксимидаида;
- N' -циано-N-циклогексил-6-[4-фтор-2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксимидаида и
- N' -циано-6-[2-[5-фтор-2-(метилсульфанил)фенил]пирролидин-1-ил]-N-[(3-гидроксифенил)метил]имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксимидаида;
- или его фармацевтически приемлемая соль.
12. Соединение по п.1, где упомянутое соединение 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-карбоксимидаида;
- (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-карбоксимидаида;
- (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-карбоксимидаида;

(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 его фармацевтически приемлемая соль.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-12 и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

14. Фармацевтическая композиция по п.13 в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств выбраны из одного или нескольких местных и/или пероральных кортикостероидных средств; одного или нескольких антигистаминных средств; одного или нескольких антибиотиков; одного или нескольких местных ингибиторов кальцинейрина; одного или нескольких системных иммуносупрессантов; одного или нескольких ингибиторов фосфодиэстеразы 4 (PDE4); одного или нескольких моноклональных антител.

15. Применение соединения по любому из пп.1-12 в качестве фармацевтического средства для лечения или профилактики состояния или нарушения, которое опосредовано тропомиозин-рецепторной киназой (Trk).

16. Применение по п.15, где состояние или нарушение опосредовано TrkA, TrkB и TrkC.

17. Применение по п.15 или 16, где состояние или нарушение представляет собой атопический дерматит.

18. Применение соединения по любому из пп.1-12 при производстве лекарственного средства для лечения или профилактики состояния или нарушения, которое опосредовано Trk.

19. Применение по п.18, где состояние или нарушение опосредовано TrkA, TrkB и TrkC.

20. Применение по п.18 или 19, где состояние или нарушение представляет собой атопический дерматит.

21. Способ лечения или профилактики состояния или нарушения, которое опосредовано Trk, который включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-12.

22. Способ по п.21, где состояние или нарушение опосредовано TrkA, TrkB и TrkC.

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

