



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123633** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 11/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

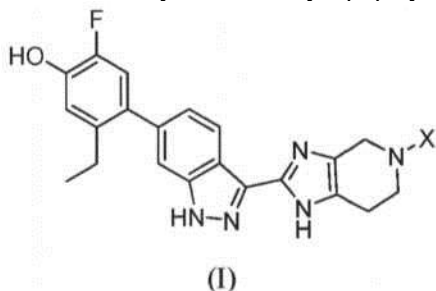
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

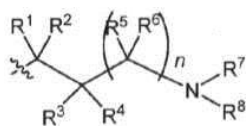
(21) Номер заявки: **а 2018 06062**
(22) Дата подання заявки: **02.11.2016**
(24) Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **06.05.2021**
(31) Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції: **62/250,113**
(32) Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції: **03.11.2015**
(33) Код держави-учасниці
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заявку: **US**
(41) Публікація відомостей
про заявку: **10.10.2018, Бюл.№ 19**
(46) Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: **05.05.2021, Бюл.№ 18**
(86) Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ **PCT/US2016/059999,
02.11.2016**

(72) Винахідник(и):
**Фазері Пол Р. (US),
Джекобсен Джон Р. (US),
Босолей Анн-Марі (US),
Брандт Гарі І.Л. (US),
Флері Мелісса (US),
Дзян Лань (US),
Сміт Камерон (US),
Салліван Стівен Д.Е. (US),
ван Орден Лорі Джин (US),
Кольсон П'єр-Жан (US),
Фесс Джин Тімоті (US),
Рапта Мірослав (US),
Бенджамін Ноа (US),
Деброс Марта (US),
Талладі Венкат Р. (US)**
(73) Володілець (володільці):
**ТЕРЕВАНС БАЙОФАРМА Ар ЕНД Ді АйПі,
ЕлЕлСі,
901 Gateway Boulevard, South San Francisco,
California 94080, United States of America
(US)**
(74) Представник:
**Бреус Наталія Володимирівна, реєстр.
№167**
(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:
WO 2013/014567 A1, 31.01.2013

UA 123633 C2**(54) СПОЛУКИ ІНГІБІТОРУ ЯК-КІНАЗИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РЕСПІРАТОРНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ****(57) Реферат:**

Винахід стосується сполук формули (I):





де Х являє собою $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8$ і змінні мають значення, як визначені в описі, або їх фармацевтично прийнятних солей, які є корисними як інгібітори JAK-кінази. Винахід також стосується фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки, способів використання таких сполук для лікування респіраторних захворювань, а також способів і проміжних сполук, придатних для одержання таких сполук.

Рівень техніки винаходу

Галузь техніки, до якої належить винахід

Винахід стосується діаміносполук, корисних як інгібітори JAK-кінази. Винахід також стосується фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки, способів використання таких

5 сполук для лікування респіраторних захворювань, а також способів і проміжних сполук, придатних для одержання таких сполук.

Існуючий рівень техніки

Астма являє собою хронічне захворювання дихальних шляхів, для якого немає профілактики або лікування. Захворювання характеризується запаленням, фіброзом, гіперчутливістю і ремоделюванням дихальних шляхів, усі з яких сприяють обмеженню повітряного потоку. По оцінках, 300 мільйонів людей в усьому світі страждають від астми, і по оцінках, до 2025 року число людей з астмою виросте більше ніж на 100 мільйонів людей. У Сполучених Штатах астмою страждає від 6 % до 8 % населення, що робить її одним з найпоширеніших хронічних захворювань у країні. Хоча більшість пацієнтів можуть контролювати симптоми астми з використанням інгаляційних кортикостероїдів, які можуть поєднуватися з модифікатором лейкотриєну і/або бета-агоністом тривалої дії, залишається підгрупа пацієнтів з важкою астмою, захворювання яких не контролюється традиційними методами лікування. Важка персистуюча астма визначається як захворювання, яке залишається неконтрольованим при високих дозах інгаляційних кортикостероїдів. У той час як важкі астматики, по оцінках, становлять приблизно 5 % усіх страждаючих астмою, вони мають високий ризик захворюваності і смертності і відповідають за непропорційну частку використання ресурсів охорони здоров'я серед астматиків. Існує потреба в нових методах лікування цих пацієнтів.

Цитокіни є міжклітинними сигнальними молекулами, які включають хемокіни, інтерферони, інтерлейкіни, лімфокіни і фактор некрозу пухлин. Цитокіни мають вирішальне значення для нормального росту клітин і імунорегуляції, але також сприяють імуніопосередкованим захворюванням і сприяють росту злоякісних клітин. Підвищені рівні багатьох цитокінів були залучені в патологію загострення астми. Наприклад, було показано, що терапія на основі антитіл, націлена на інтерлейкіни (IL)-5 і 13, дає клінічний ефект у підгрупах пацієнтів з важкою формою астми. Серед цитокінів, що беруть участь у загостренні астми, багато які діють через сигнальні шляхи, що залежать від сімейства Janus тирозинкіназ (JAK), які передають сигнал за допомогою сигнального трансдуктора і активатора транскрипції (STAT) сімейства факторів транскрипції. Цитокіни, що беруть участь у загостренні астми, які передають сигнал через канал JAK-STAT, включають IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-11, IL-13, IL-23, IL-31, IL-27, тимусний стромальний лімфопоетин (TSLP), інтерферон-γ (IFNγ) і гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF).

Сімейство JAK складається із чотирьох членів: JAK1, JAK2, JAK3 і тирозинкінази 2 (TYK2). Зв'язування цитокіну з JAK-залежним цитокіновим рецептором індукує димеризацію рецептора, що приводить до фосфорилування залишків тирозину на кіназі JAK, що приводить до активації JAK. Фосфорилувані JAK, у свою чергу, зв'язують і фосфорилують різні STAT-білки, які димеризують, інтерналізують у ядрі клітини і безпосередньо модулюють транскрипцію гена, що приводить, серед інших ефектів, до зменшення ефектів, пов'язаних із запальним захворюванням. JAK звичайно зв'язуються із цитокіновими рецепторами в парах як гомодимери і гетеродимери. Специфічні цитокіни пов'язані з конкретними JAK спарюваннями. Кожний із чотирьох членів сімейства JAK бере участь у передачі сигналу щонайменше одного із цитокінів, пов'язаних із загостренням астми. Отже, хімічний інгібітор з пан-активністю проти всіх членів сімейства JAK може модулювати широкий спектр прозапальних шляхів, які сприяють важкій астмі.

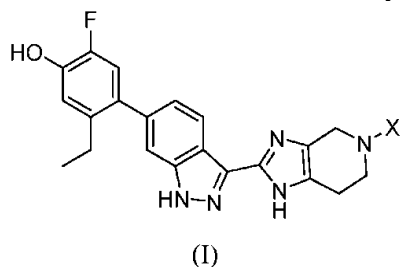
Однак широка протизапальна дія таких інгібіторів може пригнічувати нормальну функцію імунних клітин, що потенційно призводить до збільшення ризику інфікування. Доказ підвищеного ризику інфікування спостерігався з інгібітором JAK тофацитиніб, який вводять перорально для лікування ревматоїдного артрити. При астмі запалення локалізується в дихальних шляхах. Запалення дихальних шляхів характерне для інших респіраторних захворювань на доповнення до астми. Хронічна обструктивна хвороба легенів (COPD), кістозний фіброз (CF), пневмоніт, інтерстиціальні захворювання легенів (включаючи ідіопатичний легеневий фіброз), гостре ушкодження легенів, гострий респіраторний дистрес-синдром, бронхіт, емфізема і облітеруючий бронхіоліт також є захворюваннями дихальних шляхів, у яких патофізіологія, як вважаються, пов'язана з JAK у передачі сигналів від цитокінів. Місцеве введення інгібітору JAK у легені шляхом інгаляції забезпечує потенційно можливий терапевтично ефективний шлях доставки сильного антицитокінового засобу безпосередньо в місце дії, обмежуючи системний вплив і, отже, обмежуючи потенціал побічної загальної імуносупресії. Залишається потреба в потужному

інгібітори JAK, придатному для місцевого введення в легені для лікування респіраторних захворювань.

СУТЬ ВИНАХОДУ

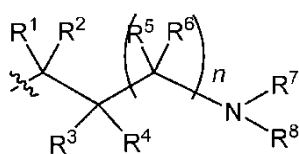
В одному аспекті винахід стосується нових сполук, які мають активність як інгібітори JAK-кінази.

Відповідно, даний винахід стосується сполуки формули (I):



де:

X являє собою групу формули (II):



n дорівнює 0 або 1;

R¹ являє собою водень або C₁₋₃-алкіл;

R² являє собою водень або C₁₋₃-алкіл;

R³ являє собою водень або C₁₋₃-алкіл;

або R² і R³, узяті разом, утворюють C₂₋₄-алкілен;

або, коли n дорівнює 1, R³ вибраний з водню, -ОН, -ОС₁₋₃-алкілу, галогену, -С(О)ОС₁₋₃-алкілу і C₁-алкілу, де C₁-алкіл необов'язково заміщений -ОН;

R⁴ являє собою водень або C₁₋₃-алкіл;

R⁵ вибраний з водню, C₁₋₃-алкілу, -С(О)ОС₁₋₃-алкілу і фенілу;

або, коли n дорівнює 1, R² і R⁵, узяті разом, утворюють C₁₋₃-алкілен;

R⁶ являє собою водень або C₁₋₃-алкіл;

R⁷ являє собою водень або C₁₋₃-алкіл,

або, коли n дорівнює 0, R² і R⁷, узяті разом, утворюють C₁₋₃-алкілен, або

R⁴ і R⁷, узяті разом, утворюють C₂₋₄-алкілен або C₁-алкілен-О-С₂-алкілен;

або, коли n дорівнює 1, R² і R⁷, узяті разом, утворюють C₂-алкілен, необов'язково заміщений C₁-алкілом або R^x,

або R⁴ і R⁷, узяті разом, утворюють C₁-алкілен або -О-С₂-алкілен;

R⁸ вибраний з

(a) водню,

(b) метилу, необов'язково заміщеного -CN, фенілом або C₃₋₆-циклоалкілом;

(c) C₂₋₆-алкілу, де C₂₋₆-алкіл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з -ОН, -ОС₁₋₃-алкілу, -CN, -SC₁₋₃-алкілу, фенілу, C₃₋₆-циклоалкілу, галогену, і необов'язково, додатково, двома замісниками на одному вуглецевому атомі, узятими разом з утворенням C₂-алкілену;

(d) C₃₋₆-циклоалкілу, де C₃₋₆-циклоалкіл необов'язково заміщений -ОН, -CN, -ОС₁₋₃-алкілом або C₁-алкілом, де C₁-алкіл необов'язково заміщений -ОС₁₋₃-алкілом або одним або двома галогенами,

(e) оксетанілу,

(f) тетрагідропіранілу,

(g) тетрагідротіофеніл-1,1-діоксиду, і

(h) фенілу,

або R⁷ і R⁸, узяті разом, утворюють C₃₋₅-алкілен або C₂-алкілен-О-С₂-алкілен;

де C₃₋₅-алкілен необов'язково заміщений одним або двома R^x;

R^x вибраний з -ОН, -CN, -ОС₁₋₃-алкілу, галогену, фенілу і C₁-алкілу, де C₁-алкіл необов'язково заміщений -ОС₁₋₃-алкілом або -ОН, або

два замісники R^x, узяті разом, утворюють C₁₋₅-алкілен або -CH₂OCH₂-,

або, коли n дорівнює 1 і R^2 і R^7 , узяті разом, утворюють C_2 алкілен, R^4 і замісник R^x на C_2 алкілені, узяті разом, утворюють C_2 алкілен;

за умови, що два замісники R^x на одному і тому ж атомі вуглецю не є обидва фтором, і

за умови, що, коли R^x приєднаний до атома вуглецю, суміжного з атомом азоту, R^x не є -OH,

-OC₁₋₃алкілом або галогеном;

або її фармацевтично прийнятної солі.

Як використовується далі в даному описі вираз "сполука формули (I)" означає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль; тобто, якщо не зазначене інше, даний вираз означає сполуку формули (I) у формі вільної основи або у формі фармацевтично прийнятної солі.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції, яка містить сполуку за винаходом і фармацевтично прийнятний носій.

В іншому аспекті винахід стосується конкретної сполуки формули (I) у вигляді кристалічного гідрату вільної основи. Було виявлено, що кристалічний гідрат 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпіперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу має температуру плавлення в діапазоні від близько 206 °C до близько 216 °C, звичайно від близько 209 °C до близько 214 °C, початок розкладання при близько 245 °C, і демонструє зміни маси менше ніж близько 0,12 % при впливі діапазону відносної вологості від близько 5 % до близько 90 % при кімнатній температурі.

Винахід також стосується способу лікування респіраторного захворювання, зокрема астми, у ссавця, причому спосіб включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки або фармацевтичної композиції за винаходом. В окремих і визначених аспектах винахід також забезпечує способи синтезу і проміжні сполуки, описані в даному документі, які застосовні для одержання сполук за винаходом.

Винахід також пропонує сполуку за винаходом, як описано в даному документі, для використання в медичній терапії, а також використання сполуки за винаходом при одержанні препарату або лікарського засобу для лікування респіраторного захворювання у ссавця.

Короткий опис креслень

Різні аспекти даного винаходу проілюстровані з посиланням на прикладні креслення.

На фігурі 1 показана порошкова рентгенівська дифрактограма (PXRD) кристалічного гідрату 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпіперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу.

На фігурі 2 показана термограма диференціальної скануючої калориметрії (DSC) кристалічного гідрату 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпіперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу.

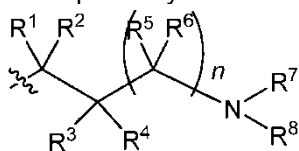
На фігурі 3 показаний графік термічного гравіметричного аналізу (TGA) кристалічного гідрату 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпіперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу.

На фігурі 4 показана ізотерма динамічної сорбції води (DMS) кристалічного гідрату 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпіперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу, спостережувана при температурі близько 25 °C.

Докладний опис винаходу

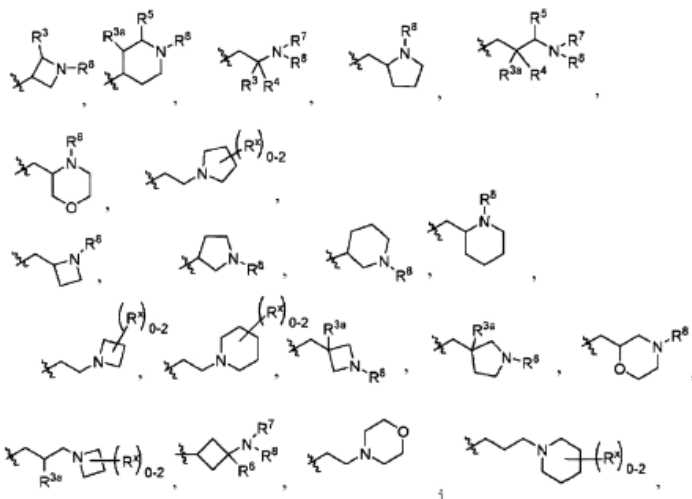
Серед інших аспектів винахід пропонує інгібітори JAK-кінази формули (I), їх фармацевтично прийнятні солі і проміжні сполуки для їх одержання. Наступні замісники і значення представлені як ілюстративні приклади різних аспектів даного винаходу. Зазначені зразкові значення призначені для подальшого визначення подібних аспектів і не передбачають виключення інших значень або обмеження обсягу даного винаходу.

У конкретному аспекті X являє собою групу формули (II):



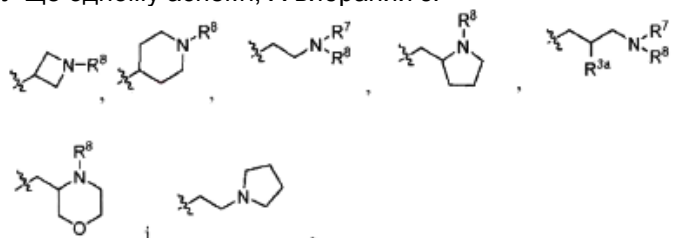
(II)

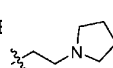
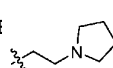
В іншому конкретному аспекті, X вибраний з



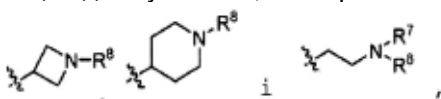
де змінні R^4 , R^5 , R^7 , R^8 і R^x мають значення, як визначено у формулі (I), або мають значення, як визначено нижче, R^3 являє собою водень або C_{1-3} -алкіл, і R^{3a} вибраний з водню, -ОН, -ОС $_{1-3}$ -алкілу, галогену, -C(O)ОС $_{1-3}$ -алкілу і C_{1-3} -алкілу, де C_{1-3} -алкіл необов'язково заміщений -ОН. В іншому аспекті, R^{3a} вибраний з водню, -ОН, -ОС $_{1-3}$ -алкілу, галогену, -C(O)ОС $_{1-3}$ -алкілу і C_{1-3} -алкілу.

У ще одному аспекті, X вибраний з:



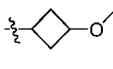
де змінні R^{3a} , R^7 і R^8 мають значення, як і , безпосередньо вище, або де, зокрема, R^{3a} являє собою галоген і піролідинове кільце  необов'язково заміщене C_{1-3} -алкілом.

У ще одному аспекті, X вибраний з:



де:

R^7 являє собою C_{1-3} -алкіл; і

R^8 вибраний з водню, метилу, C_{2-4} -алкілу, C_{3-4} -циклоалкілу і .

У конкретному аспекті n дорівнює 0 або 1. В іншому конкретному аспекті n дорівнює 0. У ще одному конкретному аспекті n дорівнює 1.

У конкретному аспекті, R^1 являє собою водень або C_{1-3} -алкіл. В іншому конкретному аспекті R^1 являє собою водень.

У конкретному аспекті, R^2 являє собою водень або C_{1-3} -алкіл. В іншому конкретному аспекті R^2 являє собою водень.

У конкретному аспекті, R^3 являє собою водень або C_{1-3} -алкіл; або R^2 і R^3 , узяті разом, утворюють C_{2-4} -алкілен; або, коли n дорівнює 1, R^3 вибраний з водню, -ОН, -ОС $_{1-3}$ -алкілу, галогену, -C(O)ОС $_{1-3}$ -алкілу і C_{1-3} -алкілу, де C_{1-3} -алкіл необов'язково заміщений -ОН.

В іншому конкретному аспекті R^3 являє собою водень або C_{1-3} -алкіл; або, коли n дорівнює 1, R^3 вибраний з водню, -ОН, -ОС $_{1-3}$ -алкілу, галогену, -C(O)ОС $_{1-3}$ -алкілу і C_{1-3} -алкілу.

У конкретному аспекті, R^2 і R^3 , узяті разом, утворюють C_{3-4} -алкілен.

Конкретні значення R^3 включають водень, -CH $_3$, -ОН, -CH $_2$ ОН і фтор.

У конкретному аспекті, R^4 являє собою водень або C_{1-3} -алкіл. В іншому конкретному аспекті R^4 являє собою водень.

У конкретному аспекті, R^5 вибраний з водню, C_{1-3} -алкілу, -C(O)ОС $_{1-3}$ -алкілу і фенілу, або, коли n дорівнює 1, R^2 і R^5 , узяті разом, утворюють C_{1-3} -алкілен.

В іншому конкретному аспекті R^2 і R^5 , узяті разом, утворюють C_{1-3} -алкілен.

В іншому конкретному аспекті R^5 являє собою водень або C_1 -залкіл. У ще одному конкретному аспекті, R^5 являє собою водень.

У конкретному аспекті, R^6 являє собою водень або C_1 -залкіл. В іншому конкретному аспекті, R^6 являє собою водень.

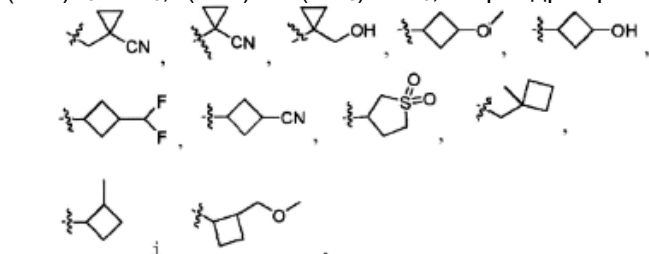
У конкретному аспекті, R^7 являє собою водень або C_1 -залкіл, або, коли n дорівнює 0, R^2 і R^7 , узяті разом, утворюють C_{1-3} залкілен, або R^4 і R^7 , узяті разом, утворюють C_{2-4} залкілен або C_1 алкілен-О- C_2 алкілен; або, коли n дорівнює 1, R^2 і R^7 , узяті разом, утворюють C_2 алкілен, необов'язково заміщений C_1 -залкілом, або R^4 і R^7 , узяті разом, утворюють C_{1-3} залкілен або -О- C_2 алкілен. В іншому конкретному аспекті, коли n дорівнює 1, R^4 і R^7 , узяті разом, утворюють -О- C_2 алкілен.

В іншому конкретному аспекті R^7 являє собою водень або C_1 -залкіл.

У конкретному аспекті R^8 вибраний з (а) водню, (б) метилу, необов'язково заміщеного -CN, фенілом або C_3 -6циклоалкілом; (с) C_{2-6} алкілу, де C_{2-6} алкіл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з -OH, -OC $_1$ -залкілу, -CN, -SC $_1$ -залкілу, фенілу, C_3 -6циклоалкілу, галогену, і необов'язково, додатково, двома замісниками на одному вуглецевому атомі, узятими разом з утворенням C_{2-3} алкілену; (d) C_3 -6циклоалкілу, де C_3 -6циклоалкіл необов'язково заміщений -OH, -CN, -OC $_1$ -залкілом або C_1 -залкілом, де C_1 -залкіл необов'язково заміщений -OC $_1$ -залкілом або одним або двома галогенами, (е) оксетанілу, (f) тетрагідропіранілу, (g) тетрагідротіофеніл-1,1-діоксиду, і (h) фенілу; або R^7 і R^8 , узяті разом, утворюють C_{3-5} алкілен або C_2 алкілен-О- C_2 алкілен.

В іншому конкретному аспекті R^8 вибраний з (а) водню, (б) метилу, необов'язково заміщеного C_3 -6циклоалкілом; (с) C_{2-4} алкілу, де C_{2-4} алкіл необов'язково заміщений одним замісником, вибраним з -OH, -OC $_1$ -залкілу, -CN, -SC $_1$ -залкілу, C_3 -4циклоалкілу і галогену, і необов'язково, додатково, двома замісниками на одному атомі вуглецю, узятими разом з утворенням C_2 алкілену; (d) C_3 -4циклоалкілу, де C_3 -4циклоалкіл необов'язково заміщений -OH, -CN, -OC $_1$ -залкілом або C_1 -залкілом, де C_1 -залкіл необов'язково заміщений -OC $_1$ -залкілом або одним або двома галогенами; (е) оксетанілу; (f) тетрагідропіранілу; і (g) тетрагідротіофеніл-1,1-діоксиду.

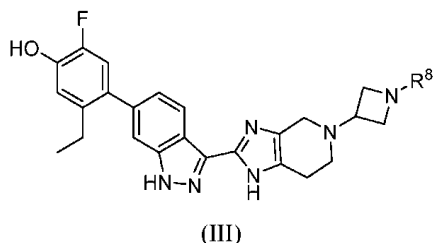
Конкретні значення R^8 включають водень, -CH $_3$, -C $_2$ H $_5$, ізопропіл, циклопропіл, циклобутил, -CH(CH $_3$)C $_2$ H $_5$, -(CH $_2$) $_2$ CN, -CH $_2$ CH $_2$ F, -CH $_2$ ізопропіл, -CH $_2$ циклопропіл, -(CH $_2$) $_2$ OH, (CH $_2$) $_2$ -3OCH $_3$, -(CH $_2$) $_2$ -3SCH $_3$, -(CH $_2$) $_2$ CH(CH $_3$)SCH $_3$, тетрагідропіран-4-іл, піридин-4-іл,



і конкретних аспектах, R^8 вибраний з водню, метилу, C_{2-4} алкілу, C_3 -4циклоалкілу і C_3 -6циклоалкілу; і водню, метилу, C_{2-4} алкілу і C_3 -4циклоалкілу.

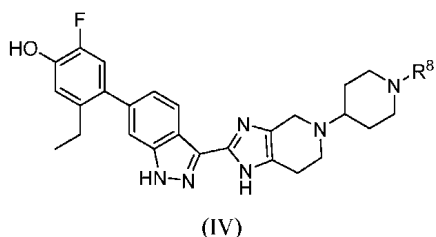
У ще одному конкретному аспекті, R^8 вибраний з водню, метилу, C_{2-4} алкілу і C_3 -4циклоалкілу або водню, метилу, C_{2-4} алкілу і C_3 циклоалкілу.

У визначеному аспекті, винахід стосується сполук формули (III):



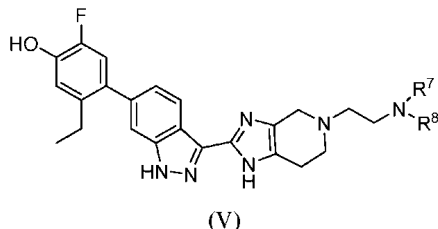
де змінна R^8 має значення, визначені в даному описі.

В іншому аспекті винахід стосується сполук формули (IV):



де змінна R^8 має значення, визначені в даному описі.

У ще одному аспекті винахід стосується сполук формули (V):



де змінні R^7 і R^8 мають значення, визначені в даному описі.

В іншому аспекті, винахід стосується сполуки, вибраної з наступних сполук:

5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилазетидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенол,

4-(3-(5-(азетидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенол,

5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенол,

4-(3-(5-(1-(втор-бутил)азетидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенол,

4-(3-(5-(1-циклопропілазетидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенол,

5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпіперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенол,

4-(3-(5-(2-(диметиламіно)етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенол,

5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(2-((3-метоксициклобутил)аміно)етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенол,

5-етил-4-(3-(5-(2-(етил(метил)аміно)етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-2-фторфенол,

4-(3-(5-(2-(втор-бутил(метил)аміно)етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенол,

(S)-5-етил-2-фтор-4-(3-(5-((1-метилпіролідин-2-іл)метил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенол,

4-(3-(5-(3-(диметиламіно)-2-фторпропіл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенол,

(S)-5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(морфолін-3-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенол,

(R)-5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(морфолін-3-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенол,

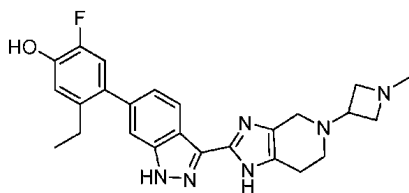
(S)-5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(2-(2-метилпіролідин-1-іл)етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенол

і їх фармацевтично прийнятних солей.

В одному аспекті винахід стосується сполук прикладів 1-18 і таблиць 1-19 нижче.

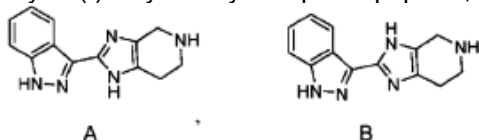
У конкретному аспекті винахід стосується сполук 3-19, 3-28 і 3-29, зазначених у таблиці 3, які не включені у формулу (I).

Хімічні структури в даному описі одержали назву відповідно до конвенцій IUPAC, які застосовані в програмному забезпеченні ChemDraw (PerkinElmer, Inc., Cambridge, MA). Наприклад, сполука прикладу 1



позначена як 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилазетидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенол.

Крім того, імідазольний фрагмент тетрагідроімідазопіридинового фрагмента в структурі формули (I) існує в таутомерних формах, показаних нижче для фрагмента сполуки прикладу 1



Відповідно до конвенції IUPAC, представлені структури приводять до різної нумерації атомів імідазольного фрагмента: 2-(1H-індазол-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин (структура A) у порівнянні з 2-(1H-індазол-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридином (структура B). Слід розуміти, що, хоча структури зображені або названі в конкретній формі, даний винахід також включає їх таутмери.

Сполуки за винаходом можуть містити один або декілька хіральних центрів, і, відповідно, такі сполуки (і їх проміжні сполуки) можуть знаходитися у вигляді рацемічних сумішей; чистих стереоізомерів (тобто енантіомерів або діастереомерів); стереоізомерзбагачених сумішей і таке інше. Описані або зазначені в даному документі хіральні сполуки без визначеної стереохімії хіального центру включають будь-який або всі можливі стереоізомерні варіанти невизначеного стереоцентру, якщо не зазначене інше. Опис або позначення конкретного стереоізомера має на увазі, що зазначений стереоцентр має визначену стереохімію, виходячи із припущення, що може також бути присутня незначна кількість інших стереоізомерів, якщо не зазначене інше, за умови, що ефективність описаних або зазначених сполук не виключається з присутністю іншого стереоізомера.

Сполуки формули (I) також містять декілька основних груп (наприклад, аміногруп), і, відповідно, такі сполуки можуть бути у вигляді вільної основи або у вигляді різних форм солей, наприклад у вигляді монопротонованої солі, у вигляді дипротонованої солі, у вигляді трипротонованої солі або їх сумішей. Усі такі форми включені в обсяг даного винаходу, якщо не зазначене інше.

Даний винахід також включає ізотопно мічені сполуки формули (I), тобто сполуки формули (I), де атом був замінений на атом або збагачений атомом, який має такий же атомний номер, але атомна маса якого відрізняється від атомної маси, що переважає в природі. Приклади ізотопів, які можуть бути включені в сполуку формули (I), включають, але ними не обмежуються, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{36}Cl і ^{18}F . Особливий інтерес представляють сполуки формули (I), збагачені тритієм або вуглецем-14, сполуки, які можуть бути використані, наприклад, у дослідженнях розподілу лікарського препарату в тканинах. Також особливий інтерес представляють сполуки формули (I), збагачені дейтерієм, особливо на ділянці метаболізму, сполуки, які, як очікують, будуть мати більшу метаболічну стабільність. Також особливий інтерес представляють сполуки формули (I), збагачені позитронно-активними ізотопами, такими як ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O і ^{13}N , сполуки, які можуть бути використані, наприклад, у дослідженнях із застосуванням позиційно-емісійної томографії (PET).

Визначення

При описі даного винаходу, включаючи його різні аспекти і варіанти здійснення, наступні терміни мають наступні значення, якщо не зазначене інше.

Термін "алкіл" позначає моновалентну насичену вуглеводневу групу, яка може бути лінійною або розгалуженою або їх комбінацією. Якщо не зазначене інше, такі алкільні групи звичайно містять від 1 до 10 атомів вуглецю. Характерні алкільні групи включають, наприклад, метил (Me), етил (Et), н-пропіл (n-Pr або nPr), ізопропіл (i-Pr або iPr), н-бутил (n-Bu або nBu), втор-бутил, ізобутил, трет-бутил (t-Bu або tBu), н-пентил, н-гексил, 2,2-диметилпропіл, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2-етилбутил, 2,2-диметилпентил, 2-пропілпентил і таке інше.

Термін "алкілен" позначає дивалентну насичену вуглеводневу групу, яка може бути лінійною або розгалуженою або їх комбінацією. Якщо не визначене інше, такі алкіленові групи звичайно містять від 1 до 10 атомів вуглецю. Характерні алкіленові групи включають, наприклад, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ і таке інше.

Коли конкретна кількість атомів вуглецю передбачається для конкретного терміна, кількість атомів вуглецю зазначена перед терміном. Наприклад, термін "C₁-залкіл" позначає алкілну групу, що має від 1 до 3 атомів вуглецю, де атоми вуглецю знаходяться у будь-якій хімічно прийнятній конфігурації, включаючи лінійні або розгалужені конфігурації.

5 Термін "циклоалкіл" позначає моновалентну насичену карбоциклічну групу, яка може бути моноциклічною або поліциклічною. Якщо не визначене інше, такі циклоалкільні групи звичайно містять від 3 до 10 атомів вуглецю. Типові циклоалкільні групи включають, наприклад, циклопропіл (cPr), циклобутил (cBu), циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, адамантил і таке інше.

10 Терміни "гетероцикл", "гетероциклічний" або "гетероциклічне кільце" позначають одновалентну насичену або частково ненасичену циклічну неароматичну групу, що має в циклі від 3 до 10 атомів, причому цикл містить від 2 до 9 кільцевих атомів вуглецю і від 1 до 4 кільцевих гетероатомів, вибраних з атома азоту, кисню і сірки. Гетероциклічні групи можуть бути моноциклічними або поліциклічними (наприклад, конденсованими або місточковими). Типові гетероциклічні групи включають, як приклад, піролідін, піперидин, піперазин, імідазол, імідазолідин, морфолін, тіоморфолін, індолін-3-іл, 2-імідазолініл, тетрагідропіраніл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл, хінуклідиніл, 7-азанорборнаніл, нортропаніл і таке інше, де місцем приєднання є будь-який доступний атом вуглецю або азоту циклу. Якщо з контексту точка приєднання гетероциклічної групи очевидна, то подібні групи, як альтернатива, можуть бути зазначені як невалентні хімічні сполуки, зокрема як піролідин, піперидин, піперазин, імідазол, тетрагідропіран і т. п.

Термін "галоген" позначає фтор, хлор, бром і йод.

Термін "сольват" позначає комплекс або агрегат, утворений однією або декількома молекулами розчиненої речовини, тобто сполукою винаходу або її фармацевтично прийнятною сіллю, і однією або декількома молекулами розчинника. Такі сольвати являють собою звичайно кристалічні тверді речовини, що мають в основному визначене молярне співвідношення розчиненої речовини і розчинника. Характерні розчинники включають, наприклад, воду, метанол, етанол, ізопропанол, оцтову кислоту і таке інше. Коли розчинником є вода, утворений сольват конкретно називають гідратом.

30 Термін "терапевтично ефективна кількість" позначає кількість, достатню для ефективного лікування при введенні пацієнту, що потребує лікування.

Термін "лікування", як використовується в даному описі, означає лікування захворювання, розладу або медичного стану у пацієнта (як, наприклад, захворювання органів дихання), такого як ссавець (зокрема, людина), яке включає одну або декілька з наступних дій:

35 (а) запобігання виникненню захворювання, розладу або медичного стану, зокрема запобігання повторному захворюванню або медичному стану, або профілактичне лікування пацієнта, який схильний до захворювання або медичного стану;

(b) полегшення захворювання, розладу або медичного стану, тобто усунення або викликання регресії захворювання, розладу або медичного стану, у пацієнта, включаючи протидію ефектам інших терапевтичних засобів;

40 (c) пригнічення захворювання, розладу або медичного стану, тобто уповільнення або зупинення розвитку захворювання, розладу або медичного стану, у пацієнта; або

(d) полегшення симптомів захворювання, розладу або медичного стану у пацієнта.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" означає сіль, яка є прийнятною для введення пацієнту або ссавцю, такому як людина (наприклад, позначає сіль, що має прийнятну безпеку для ссавців при заданому режимі дозування). Типові фармацевтично прийнятні солі включають солі оцтової, аскорбінової, бензолсульфонової, бензойної, камфорсульфонової, лимонної, етансульфонової, едизилової, фумарової, гентизинової, глюконової, глюкуронової, глутамінової, гіпурової, бромистоводневої, хлористоводневої, ізетінової, молочної, лактобінової, малеїнової, яблучної, мигдалевої, метансульфонової, слизової, нафталінсульфонової, нафталін-1,5-дисульфонової, нафталін-2,6-дисульфонової, ніотинової, азотної, оротової, памової, пантотенової, фосфорної, бурштинової, сірчаної, винної, п-толуолсульфонової і ксинафоевої кислоти і таке інше.

Термін "її сіль" означає сполуку, яка утворюється, коли атом водню кислоти замінюється катіоном, таким як катіон металу або органічний катіон і таке інше. Наприклад, катіон може являти собою протоновану форму сполуки формули (I), тобто форму, у якій одна або декілька аміногруп протоновані кислотою. Як правило, сіль є фармацевтично прийнятною сіллю, однак це необов'язково для солей проміжних сполук, які не призначені для введення пацієнту.

Термін "амінозахисна група" означає захисну групу, придатну для запобігання небажаним реакціям атома азоту аміногрупи. Типові амінозахисні групи включають, однак цим не

обмежуючись, форміл; ацильні групи, наприклад алканойльні групи, такі як ацетил і трифторацетил; алкоксикарбонільні групи, такі як трет-бутоксикарбоніл (Boc); арилметоксикарбонільні групи, такі як бензилоксикарбоніл (Cbz) і 9-флуоренілметоксикарбоніл (Fmoc); арилметильні групи, такі як бензил (Bn), тритил (Tr) і 1,1-ди-(4'-метоксифеніл)метил; силільні групи, такі як триметилсиліл (TMS), трет-бутилдиметилсиліл (TBDMS), [2-(триметилсиліл)етокси]метил (SEM); і таке інше. Численні захисні групи, а також їх введення і видалення описані в Greene T. W. and Wuts P.G.M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York.

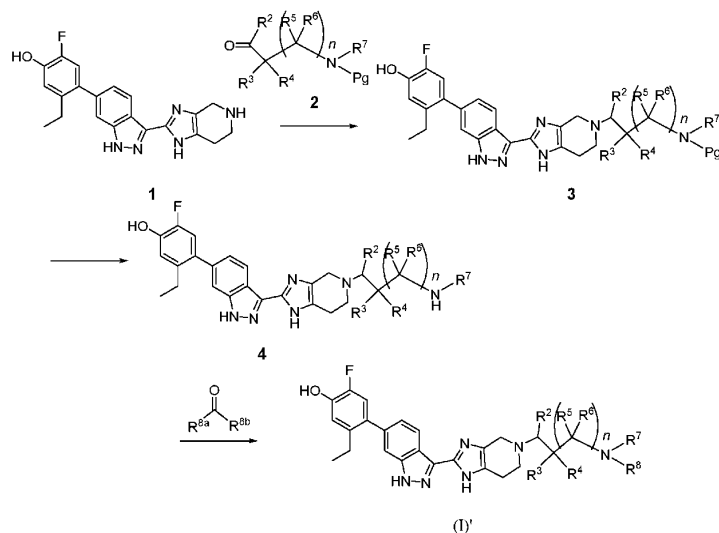
Загальні методи синтезу

Сполуки за даним винаходом і їх проміжні сполуки можуть бути одержані згідно з наступними загальними способами і методиками з використанням комерційно доступних або легкоодержуваних вихідних сполук і реагентів. Замісники і змінні (наприклад, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і т. д.), використовувані в наступних схемах, якщо не зазначене інше, мають ті ж значення, які зазначені в інших розділах даного опису. Крім того, сполуки, що мають кислий або основний атом або функціональну групу, можуть бути використані або можуть бути одержані у вигляді солі, якщо не зазначене інше (у деяких випадках, перед проведенням реакції використання солі в конкретній реакції буде вимагати перетворення солі в несольову форму, наприклад у форму вільної основи, з використанням стандартних процедур).

Незважаючи на те, що конкретний варіант здійснення даного винаходу може бути наведений або описаний у наступних методиках, фахівцям у даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що інші варіанти здійснення або аспекти даного винаходу також можуть бути реалізовані за допомогою подібних методик або за допомогою інших методів, реагентів і вихідних речовин, відомих фахівцям у даній галузі. Зокрема, слід розуміти, що сполуки за даним винаходом можуть бути одержані різними технологічними шляхами, у яких реагенти об'єднують у різному порядку для забезпечення різних проміжних сполук, необхідних для одержання кінцевих продуктів.

У загальному способі одержання кінцевих сполук за винаходом використовують ключову проміжну сполуку 1, як показано на схемі 1. Змінні R^2 , R^3 , R^4 і R^7 мають значення, як визначено у формулі (I), R^1 являє собою водень, Pg являє собою амінозахисну групу, як правило Boc, і R^{8a} і R^{8b} визначені так, що група R^8 утворюється після завершення реакції, тобто $R^{8a}-C(H)-R^{8b}$ являє собою R^8 . Наприклад, коли R^8 являє собою метил, змінні R^{8a} і R^{8b} являють собою, кожний, водень, так що $R^{8a}-C(=O)-R^{8b}$ являє собою формальдегід. Для R^8 , визначеного як ізопропіл, R^{8a} і R^{8b} являють собою, кожний, метил, так що $R^{8a}-C(=O)-R^{8b}$ являє собою ацетон.

Схема 1

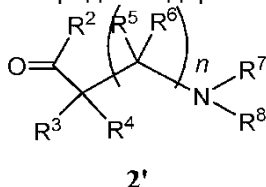


На схемі 1 проміжну сполуку 1 піддавали реакції відновлювального N-алкілювання шляхом взаємодії з альдегідом або кетоном 2 для одержання захищеної проміжної сполуки 3. Реакцію звичайно проводять шляхом контактування проміжної сполуки 1 з від приблизно 1 до приблизно 2 еквівалентами сполуки 2 у придатному інертному розріджувачі, такому як дихлорметан, метанол, тетрагідрофуран або диметилформамід, у присутності від приблизно 2 до приблизно 4 еквівалентів відновника. Від приблизно 2 до приблизно 3 еквівалентів оцтової кислоти можуть бути необов'язково включені в реакцію. Реакцію звичайно проводять при температурі в інтервалі від приблизно 20 °C до приблизно 40 °C протягом від приблизно 2 до приблизно 48 годин або доти, поки реакція практично не буде завершена. Типові відновники включають

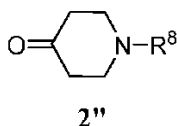
триацетоксиборгідрид натрію і ціаноборгідрид натрію.

Захисну групу видаляють із проміжної сполуки 3 у типових умовах. Наприклад, Вос-групу можна видалити стандартною обробкою кислотою, звичайно трифтороцтовою кислотою або хлористоводневою кислотою в діоксані для одержання проміжної сполуки 4, яку піддають взаємодії зі сполукою формули $R^{8a}-C(=O)-R^{8b}$ при аналогічних умовах відновлювального алкілювання як на першій стадії для одержання кінцевої сполуки (I').

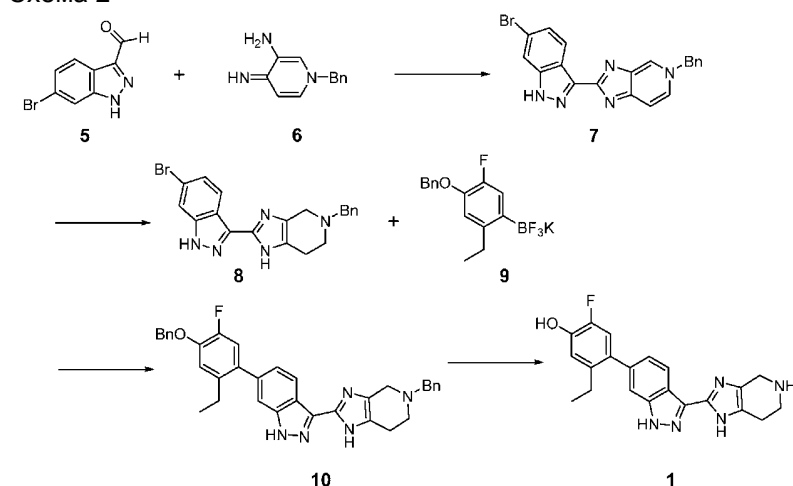
Для сполук, у яких група формули (II) включає третинний азот, наприклад, де R^7 і R^8 , узяті разом, утворюють C_{3-5} алкілен або C_2 алкілен-О- C_2 алкілен, кінцеві сполуки можуть бути безпосередньо одержані шляхом взаємодії проміжної сполуки 1 з проміжною сполукою 2':



у якій амінозахисна група Pg сполуки формули 2 замінена на R^8 . Наприклад, як показано в прикладах 6 і 17 нижче, кінцеві сполуки формули (IV) можуть бути одержані взаємодією проміжної сполуки 1 зі сполукою формули 2'':



Використовуваний спосіб одержання проміжної сполуки 1 проілюстрований на схемі 2.



Як докладно описано в Одержаннях 9 і 10, а також 13 і 14, нижче, броміндазолальдегід 5 піддають взаємодії з бензилзахисною імінною сполукою 6 для одержання проміжної сполуки 7. Реакцію звичайно проводять у присутності бісульфіту натрію при температурі від близько 130 °C до близько 140 °C протягом від близько 1 до близько 6 годин або доти, поки реакція не буде практично завершена. Продукт може бути виділений шляхом осадження з реакційної суміші з наступним одержанням вільної основи і перекристалізацією. Сполуку 7 відновлюють з використанням відновника, такого як боргідрид натрію, для одержання сполуки 8. Реакцію сприятливо проводять у розріджувачі, що складається з метилтетрагідрофурану, метанолу і води.

Виділення продукту 8 у вигляді вільної основи або у вигляді гідрохлоридної солі забезпечує продукт гарної чистоти. Проміжну сполуку 8 об'єднують із захищеним фенілтрифторборатом 9 у типових умовах сполучення Сузукі-Міяура для одержання проміжної сполуки 10. Реакцію звичайно проводять при підвищеній температурі в присутності паладієвого каталізатора. Необов'язково, реакції сполучення Сузукі сприяють включенням додаткового агента, одержаного реакцією біс(пінаколато)борону з калійводеньдифторидом, як описано в одержанні 16. Нарешті, бензильні групи проміжної сполуки 10 видаляють у типових умовах, наприклад в атмосфері водню в присутності паладієвого каталізатора, для одержання проміжної сполуки 1.

Імінну сполуку 6, використовувану на першій стадії схеми 2, звичайно одержують шляхом взаємодії піридиндіаміну з бензилбромідом, і постачають у вигляді гідробромідної солі. Як

описано в Одержанні 8, партнер 9 реакції Сузуки, показаний на схемі 2 у вигляді калієвої солі трифторборату, може бути одержаний взаємодією бензильної захисної групи 4-бром-5-етил-2-фторфенолу з бензилбромідом і взаємодією бензилзахищеного фенолу з біс(пінаколато)дибороном для одержання боронату, який потім піддають взаємодії з калійводеньдифторидом з одержанням проміжної сполуки 9. Як альтернатива, замість трифторборату 9 можна використовувати проміжну сполуку боронату.

Відповідно, в аспекті способу даний винахід стосується способу одержання сполуки формули (I') або її фармацевтично прийнятної солі, причому спосіб включає (a) взаємодію сполуки формули 1 зі сполукою формули 2 з одержанням проміжної сполуки формули 3, (b) видалення захисної групи проміжної сполуки 3 для одержання проміжної сполуки 4, і (c) взаємодію проміжної сполуки 4 з $R^{8a}-C(=O)-R^{8b}$ з одержанням сполуки формули (I') або її фармацевтично прийнятної солі. Крім того, даний винахід стосується способу одержання сполуки формули (IV) або її фармацевтично прийнятної солі, при цьому спосіб включає взаємодію сполуки формули 1 зі сполукою формули 2" з одержанням сполуки формули (IV) або її фармацевтично прийнятної солі.

У ще одному аспекті способу даний винахід стосується способу одержання сполуки формули 1, який включає (a) взаємодію сполуки формули 8 зі сполукою формули 9 з одержанням сполуки формули 10, і (b) видалення захисної групи сполуки формули 10 з одержанням сполуки формули 1.

У ще одному аспекті винахід стосується сполуки формули 8 і її гідрохлоридної солі, придатних для одержання проміжної сполуки 1.

Кристалічна форма

В іншому аспекті винахід забезпечує кристалічний гідрат 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпіперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл)фенолу.

Кристалічний гідрат за винаходом являє собою кристалічну вільну основу сполуки прикладу 6. В одному аспекті кристалічний гідрат характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою (PXRD), що має виражені дифракційні піки, серед інших піків, при значеннях 2θ $6,20\pm0,20$, $9,58\pm0,20$, $17,53\pm0,20$, $19,28\pm0,20$ і $21,51\pm0,20$. Кристалічний гідрат може додатково характеризуватися картиною PXRD, що має два або більше додаткових дифракційних піків, включаючи три або більше і чотири або більше додаткових дифракційних піків при значеннях 2θ , вибраних з $10,34\pm0,20$, $11,54\pm0,20$, $12,77\pm0,20$, $13,01\pm0,20$, $16,94\pm0,20$, $20,61\pm0,20$ і $22,10\pm0,20$. В іншому аспекті кристалічний гідрат характеризується картиною PXRD, що має дифракційні піки при значеннях 2θ $6,20\pm0,20$, $9,58\pm0,20$, $10,34\pm0,20$, $11,54\pm0,20$, $12,77\pm0,20$, $13,01\pm0,20$, $16,94\pm0,20$, $17,53\pm0,20$, $19,28\pm0,20$, $20,61\pm0,20$, $21,51\pm0,20$ і $22,10\pm0,20$.

Як добре відомо в галузі рентгенівської порошкової дифрактометрії, положення піків у спектрі PXRD відносно менш чутливі до експериментальних деталей, таких як подробиці одержання зразка і геометрія приладу, ніж відносна висота піків. Таким чином, в одному аспекті кристалічний гідрат характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, на якій положення піків по суті відповідає тим, які показані на фіг. 1.

В іншому аспекті кристалічний гідрат характеризується своєю поведінкою при впливі високої температури. Як показано на фіг. 2, графік диференціальної скануючої калориметрії (DSC), реєстрований зі швидкістю нагрівання $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ на хвилину, демонструє ендотермічність десольватації з початком при близько $83\text{ }^{\circ}\text{C}$ і піком при близько $128\text{ }^{\circ}\text{C}$ і пік ендотермічного теплового потоку, ідентифікований як перехід плавлення в діапазоні від близько $206\text{ }^{\circ}\text{C}$ до близько $216\text{ }^{\circ}\text{C}$, у тому числі від близько $209\text{ }^{\circ}\text{C}$ до близько $214\text{ }^{\circ}\text{C}$. Графік термогравіметричного аналізу (TGA) на фіг. 3 показує початок десольватації при температурі близько $112\text{ }^{\circ}\text{C}$ і початок розкладання при температурі близько $250\text{ }^{\circ}\text{C}$. Графік TGA показує втрату маси близько $3,86\%$ при $190\text{ }^{\circ}\text{C}$, що може бути пояснене як втрата води і порівняно з теоретичним масовим відсотком води для моногідрату $3,65\%$. Відповідно, вважається, що даний кристалічний гідрат є моногідратом.

Було продемонстровано, що даний кристалічний гідрат має оборотний профіль сорбції/десорбції з виключно малою схильністю до гігроскопічності. Форма I показала менше ніж $0,12\%$ приросту маси в діапазоні вологості від 5% до 90% відносної вологості, як показано на фігурі 4. Гістерезис не спостерігався у двох циклах сорбції і десорбції. Кристалічний гідрат вважається негігроскопічним.

Кристалічний гідрат 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпіперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл)фенолу звичайно одержують шляхом перетворення суспензійної форми суспензії продукту реакції відновлювального N-алкілювання проміжної сполуки формули 1 з 1-метилпіперидин-4-оном. Після початкового гасіння реакції відновлювального N-алкілювання аміаком у воді, одержану суспензію розбавляли протонним

розчинником, наприклад метанолом, етанолом, ізопропіловим спиртом або н-пропіловим спиртом, і нагрівали при температурі від близько 40 °C до близько 60 °C протягом від близько 1 до близько 24 годин або до повного перетворення в сольватовану форму. Поки гаряча, воду додавали як антирозчинник для осадження сольвату продукту реакції, який охолоджували, наприклад, до близько 10 °C. Осад промивали сумішшю 1:1 води із протонним розчинником. Як правило, сольват включає розріджувач, у якому була проведена реакція відновлювального алкілювання, протонний розчинник і воду.

Перетворення суспензійної форми в кристалічний гідрат за винаходом здійснюють шляхом утворення суспензії або сольвату, одержаного, як описано вище, або аморфного 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпіперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу в розріджувачі, що включає від близько 1 до близько 30 % об./об. води разом з органічним розчинником. Корисні органічні розчинники для перетворення форми включають, але не обмежуються ними, метанол, тетрагідрофуран, трет-бутиловий спирт, ацетонітрил, ізопропілацетат і ацетон. Перетворення форми необов'язково включає нагрівання, наприклад нагрівання при температурі від близько 40 °C до близько 60 °C, протягом від близько 1 години до близько 2 днів або до завершення перетворення форми. Як описано в прикладі 17, метанол є корисним як протонний розчинник на початковій стадії, тоді як ацетон є особливо корисним для перетворення суспензійної форми.

Відповідно у аспекті способу даний винахід стосується способу одержання кристалічного гідрату 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпіперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу, який включає (а) утворення суспензії 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпіперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу в сольватованій або аморфній формі в розріджувачі, що включає від близько 1 до близько 30 % об./об. води разом з органічним розчинником, вибраним з метанолу, тетрагідрофурану, трет-бутилового спирту, ацетонітрилу, ізопропілацетату і ацетону, (b) нагрівання суспензії при температурі від близько 40 °C до близько 60 °C протягом від близько 1 години до близько 2 днів, і (с) виділення кристалічного гідрату із суспензії.

Фармацевтичні композиції

Сполуки за винаходом і їх фармацевтично прийнятні солі звичайно використовують у формі фармацевтичної композиції або лікарської форми. Такі фармацевтичні композиції можуть переважно вводитися пацієнту шляхом інгаляції. Крім того, фармацевтичні композиції можуть вводитися будь-яким прийнятним способом введення, включаючи, але не обмежуючись ними, пероральний, ректальний, назальний, місцевий (у тому числі трансдермальний) і парентеральний способи введення.

Відповідно до одного з аспектів, що стосуються композицій, винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт і сполуку формули (I), де, як визначено вище, "сполука формули (I)" означає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль. Необов'язково, такі фармацевтичні композиції можуть містити інші терапевтичні і/або препаратотворювальні засоби, при необхідності. Під час обговорення композицій і їх застосування, "сполука за винаходом" також може згадуватися в даному описі як "активний агент". Як використовується в даному описі термін "сполука за винаходом" включає всі сполуки, охоплювані формулою (I), а також хімічні сполуки, представлені формулами (III), (IV) і (V), і їх фармацевтично прийнятні солі.

Фармацевтичні композиції за винаходом звичайно містять терапевтично ефективну кількість сполуки за даним винаходом. Однак, фахівцям має бути зрозуміло, що фармацевтична композиція може містити більше, ніж терапевтично ефективну кількість, тобто являти собою композицію з наповнювачем, або менше, ніж терапевтично ефективну кількість, тобто являти собою окремі одиничні дози, призначені для багаторазового введення, з метою одержання терапевтично ефективної кількості.

Як правило, такі фармацевтичні композиції будуть містити від близько 0,01 до близько 95 % мас. активного агента; включаючи, наприклад, від близько 0,05 до близько 30 % мас. і від близько 0,1 до близько 10 % мас. активного агента.

Будь-який звичайний носій або ексципієнт може бути використаний у фармацевтичних композиціях за винаходом. Вибір конкретного носія або ексципієнта або комбінацій носіїв або ексципієнтів буде залежати від способу введення, використовуваного для лікування конкретного пацієнта, або типу медичного стану або стадії захворювання. У зв'язку із цим одержання придатної фармацевтичної композиції для конкретного способу введення цілком під силу фахівцям в галузі фармацевтики. Крім того, носії або ексципієнти, використовувані у фармацевтичних композиціях за даним винаходом, є комерційно доступними. Як додаткова ілюстрація традиційні способи приготування складів описані в Remington: The Science and

Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); and Ansel H.C. et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Типові приклади речовин, які можуть служити як фармацевтично прийнятні носії, включають, але не обмежуються ними, наступні речовини: цукри, такі як лактоза, глюкоза і сахароза; крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль; целюлози, такі як мікрокристалічна целюлоза і її похідні, такі як карбоксиметилцелюлоза натрію, етилцелюлоза і ацетат целюлози; порошок трагаканту; солод; желатин; тальк; ексципієнти, такі як масло какао і воски для супозиторіїв; олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія, сафлорова олія, кунжутна олія, маслинова олія, кукурудзяна олія і соєва олія; гліколі, такі як пропіленгліколь; поліолі, такі як гліцерин, сорбіт, маніт і поліетиленгліколь; складні ефіри, такі як етилолеат і етиллаурат; агар; буферні агенти, такі як гідроксид магнію і гідроксид алюмінію; альгінова кислота; апірогенна вода; ізотонічний сольовий розчин; розчин Рінгера; етиловий спирт; фосфатні буферні розчини і інші нетоксичні сумісні речовини, використовувані у фармацевтичних композиціях.

Фармацевтичні композиції звичайно одержують шляхом ретельного і рівномірного змішування або блендингу активного агента з фармацевтично прийнятним носієм і одним або декількома необов'язковими інгредієнтами. Одержану рівномірно змішану суміш потім можна формувати або завантажувати в таблетки, капсули, пігулки і таке інше з використанням звичайних методик і обладнання.

В одному аспекті фармацевтична композиція придатна для інгаляційного введення. Фармацевтичні композиції для інгаляційного введення звичайно знаходяться у формі аерозолі або порошку. Такі композиції звичайно вводять із використанням інгаляційних засобів доставки, таких як порошковий інгалятор (DPI), дозуючий інгалятор (MDI), інгалятор-небулайзер або аналогічний пристрій доставки.

У конкретному варіанті здійснення фармацевтичну композицію вводять шляхом інгаляції з використанням порошкового інгалятора. Такі порошкові інгалятори звичайно вводять фармацевтичну композицію у вигляді вільнотекучого порошку, який диспергується в потоці повітря під час вдиху пацієнта. Для одержання композиції вільнотекучого порошку, терапевтичний засіб звичайно об'єднують з придатним ексципієнтом, таким як лактоза, крохмаль, маніт, декстроза, полімолочна кислота (PLA), полілактид-ко-гліколід (PLGA) або їх комбінації. Звичайно терапевтичний засіб мікронізують і об'єднують з придатним носієм для утворення композиції, придатної для інгаляції.

Типова фармацевтична композиція для використання в порошковому інгаляторі містить лактозу і сполуку за винаходом в мікронізованій формі. Така композиція сухого порошку може бути одержана, наприклад, шляхом об'єднання сухої меленої лактози з терапевтичним засобом і потім сухим змішуванням компонентів. Потім композицію звичайно завантажують у дозатор сухого порошку або в картриджі або капсули для інгаляції для наступного їх використання в пристроях доставки сухого порошку.

Пристрої для доставки сухого порошку інгаляцією, придатні для введення терапевтичних засобів шляхом інгаляції, описані в даній галузі, і приклади таких пристроїв є комерційно доступними. Наприклад, типові пристрої для доставки сухого порошку інгаляцією або препарати включають Aeolizer (Novartis); Airmax (IVAX); ClickHaler (Innovata Biomed); Diskhaler (GlaxoSmithKline); Diskus/Accuhaler (GlaxoSmithKline); Ellipta (GlaxoSmithKline); Easyhaler (Orion Pharma); Eclipse (Aventis); FlowCaps (Hovione); Handihaler (Boehringer Ingelheim); Pulvinal (Chiesi); Rotahaler (GlaxoSmithKline); SkyeHaler/Certihaler (SkyePharma); Twisthaler (Schering-Plough); Turbuhaler (AstraZeneca); Ultrahaler (Aventis) і таке інше.

В іншому конкретному варіанті здійснення фармацевтична композиція вводиться шляхом інгаляції з використанням дозуючого інгалятора. Такі дозуючі інгалятори звичайно вивантажують виміряну кількість терапевтичного засобу з використанням стисненого газу-випускника. Відповідно, фармацевтичні композиції, що вводяться з використанням дозуючого інгалятора, звичайно містять розчин або суспензію терапевтичного засобу в зрідженому пропеленті. Може бути використаний будь-який придатний зріджений пропелент, що включає гідрофторалкани (HFA), такі як 1,1,1,2-тетрафторетан (HFA 134a) і 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропан (HFA 227); і хлорфторвуглеці, такі як CCl₃F. У конкретному варіанті здійснення пропелент являє собою гідрофторалкани. У деяких варіантах здійснення композиція гідрофторалкану містить співрозчинник, такий як етанол або пентан, і/або поверхнево-активну речовину, таку як сорбітантріолеат, олеїнова кислота, лецитин і гліцерин.

Типова фармацевтична композиція для використання в дозуючому інгаляторі містить від близько 0,01 до близько 5 % мас. сполуки за винаходом; від близько 0 до близько 20 % мас.

етанолу і від близько 0 до близько 5 % мас. поверхнево-активної речовини; при цьому іншу частину складає пропелент HFA. Такі композиції звичайно одержують шляхом додавання охолодженого або під тиском гідрофторалкану в придатний контейнер, що містить терапевтичний засіб, етанол (якщо присутній) і поверхнево-активну речовину (якщо присутня).

5 Для одержання суспензії терапевтичний засіб мікронізують і потім об'єднують із пропелентом. Потім композицію завантажують в аерозольну ємність, яка звичайно утворює частину дозуючого інгалятора.

Пристрої дозуючого інгалятора, придатні для введення терапевтичних засобів шляхом інгаляції, описані в даній галузі, і приклади таких пристроїв є комерційно доступними.

10 Наприклад, типові пристрої дозуючого інгалятора або виробу включають AeroBid Inhaler System (Forest Pharmaceuticals); Atrovent Inhalation Aerosol (Boehringer Ingelheim); Flovent (GlaxoSmithKline); Maxair Inhaler (3M); Proventil Inhaler (Schering); Serevent Inhalation Aerosol (GlaxoSmithKline) і таке інше.

В іншому конкретному аспекті фармацевтична композиція вводиться шляхом інгаляції з використанням інгалятора-небулайзера. Такі пристрої-небулайзери звичайно створюють високошвидкісний потік повітря, що змушує фармацевтичну композицію розпилитися у вигляді аерозолі, який надходить у дихальні шляхи пацієнта. Відповідно, при складанні для використання в інгаляторі-небулайзері терапевтичний засіб може бути розчинений в придатному носії для утворення розчину. Альтернативно, терапевтичний засіб може бути

20 мікронізований або підданий тонкому подрібнюванню і об'єднаний з придатним носієм для утворення суспензії.

Типова фармацевтична композиція для використання в інгаляторі-небулайзері містить розчин або суспензію, що містить від близько 0,05 мг/мл до близько 20 мг/мл сполуки за винаходом і ексципієнти, сумісні з розпилюваними препаратами. В одному варіанті здійснення розчин має рН від близько 3 до близько 8.

25

Пристрої-небулайзери, придатні для введення терапевтичних засобів шляхом інгаляції, описані в даній галузі, і приклади таких пристроїв є комерційно доступними. Наприклад, характерні пристрої-небулайзери або виробу включають Respimat Softmist Inhaler (Boehringer Ingelheim); AERx Pulmonary Delivery System (Aradigm Corp.); PARI LC Plus Reusable Nebulizer (Pari GmbH) і таке інше.

30

У ще одному аспекті фармацевтичні композиції за винаходом можуть альтернативно бути одержані в лікарській формі, призначеній для перорального введення. Придатні фармацевтичні композиції для перорального введення можуть бути у формі капсул, таблеток, пігулок, ледяників, саше, драже, порошків, гранул або у вигляді розчину або суспензії у водній або неводній рідині, або у вигляді рідкої емульсії масло-у-воді або вода-в-маслі, або у вигляді еліксиру або сиропу і таке інше, при цьому кожна форма містить попередньо установлену кількість сполуки за даним винаходом як активного компонента.

35

У випадку призначення для перорального введення у твердій лікарській формі, фармацевтичні композиції за винаходом звичайно містять активний агент і один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв, таких як цитрат натрію або дикальцію фосфат. Необов'язково або альтернативно такі тверді лікарські форми можуть також містити: наповнювачі або розріджувачі, зв'язувальні речовини, зволожувачі, засоби, що уповільнюють розчинення, прискорювачі абсорбції, змочувальні агенти, абсорбенти, лубриканти, барвники і буферні агенти. Агенти вивільнення, змочувальні агенти, покривні агенти, підсолоджувачі, смакові і ароматизуючі агенти, консерванти і антиоксиданти також можуть бути присутні у фармацевтичних композиціях за винаходом.

40

45

Альтернативні лікарські форми можуть також включати композиції з контрольованим вивільненням, рідкі лікарські форми для перорального введення, трансдермальні пластири і парентеральні препарати. Звичайні ексципієнти і способи одержання таких альтернативних лікарських форм описані, наприклад, у посиланні Remington, див. вище.

50

Наступні необмежувальні приклади ілюструють типові фармацевтичні композиції за даним винаходом.

Композиція сухого порошку

Мікронізовану сполуку формули (I) (1 г) змішують з подрібненою лактозою (25 г). Потім цю змішану суміш завантажують в окремі блістери блістерної упаковки зі знімним шаром у кількості, достатній для забезпечення від близько 0,1 мг до близько 4 мг сполуки формули(I) на дозу. Вміст блістерів вводять з використанням порошкового інгалятора.

55

Композиція сухого порошку

Мікронізовану сполуку формули (I) (1 г) змішують з подрібненою лактозою (20 г) з утворенням сипкої композиції, що має масове відношення сполуки до подрібненої лактози 1:20.

60

Змішану композицію упаковують в пристрій порошкового інгалятора, здатний доставляти від близько 0,1 мг до близько 4 мг сполуки формули (I) на дозу.

Композиція для дозуючого інгалятора

Мікронізовану сполуку формули (I) (10 г) диспергують у розчині, одержаному розчиненням лецитину (0,2 г) у демінералізованій воді (200 мл). Одержану суспензію висушують розпиленням і потім мікронізують з утворенням мікронізованої композиції, що містить частинки із середнім діаметром менше приблизно 1,5 мкм. Потім мікронізовану композицію завантажують у дозовані інгаляторні картриджі, що містять 1,1,1,2-тетрафторетан під тиском, у кількості, достатній для забезпечення від близько 0,1 мг до близько 4 мг сполуки формули (I) на дозу при введенні за допомогою дозуючого інгалятора.

Композиція для небулайзера

Сполуку формули (I) (25 мг) розчиняють у розчині, що містить 1,5-2,5 еквівалента хлористоводневої кислоти, з наступним додаванням гідроксиду натрію для доведення значення pH до 3,5-5,5 і 3 % мас. гліцерину. Розчин добре перемішують до розчинення всіх компонентів. Розчин вводять з використанням пристрою-небулайзера, який забезпечує від близько 0,1 мг до близько 4 мг сполуки формули (I) на дозу.

Корисність

Інгібітори JAK за винаходом були розроблені для лікування запальних і фіброзних захворювань дихальних шляхів. Зокрема, сполуки були розроблені для забезпечення доставки потужного антицитокінового агента безпосередньо в місце дії респіраторного захворювання в легені, одночасно обмежуючи системний вплив.

Було показано, що сполуки за винаходом є потужними інгібіторами сімейства JAK-ферментів: JAK1, JAK2, JAK3 і TYK2. Крім того, сполуки продемонстрували сильне інгібування прозапальних і профіброзних цитокінів без прояву цитотоксичності в клітинних аналізах. Було визнано, що широкий протизапальний ефект інгібіторів JAK може пригнічувати нормальну функцію імунних клітин, що потенційно призводить до збільшення ризику інфікування. Тому дані сполуки були оптимізовані для обмеження абсорбції з легеневої плазми, що зводить до мінімуму ризик імуносупресії.

Як описано в експериментальному розділі нижче, абсорбція і розподіл типових сполук були профільовані у доклінічних аналізах. Відібрані сполуки, протестовані на мишах, показали у той же час високу концентрацію в легеневій тканині і низьку абсорбцію в плазмі. Сполуки, протестовані на мишах, показали експозицію в легенях від одного до двох порядків більше, ніж експозиція в плазмі. Сполуки також проявляли значне утримання в легені миші, про що свідчить період напіввиведення в легенях, що перевищує приблизно 5 годин. Важливо відзначити, що концентрація тестованої сполуки в легені миші корелює із прогнозованим фармакодинамічним ефектом інгібування ферменту JAK. Було показано, що сполуки за винаходом інгібують дію прозапального цитокіну IL-13 у тканині легеневої миші. Зокрема, сполуки продемонстрували залежне від дози і концентрації інгібування IL-13-індукованого фосфорилування STAT6 у тканині легеневої миші, що свідчить про локальне зв'язування з мішенню JAK легеневої in vivo. Цей ефект спостерігався, коли прозапальний цитокін IL-13 вводився через 4 години після введення тестованої сполуки, що давало додаткові докази значного утримання в легенях.

Було продемонстровано, що протестовані сполуки проявляють як сильну інгібувальну активність на клітинному рівні, так і значне утримання в легеневій тканині. Велике дослідження, проведене авторами даного винаходу, показало, що, хоча можна ідентифікувати сполуки, які є потужними на клітинному рівні, або сполуки, які проявляють значне утримання в легенях, набагато складніше виявити сполуки, які демонструють обидві бажані характеристики одночасно.

Було показано, що діамінова структура сполук за даним винаходом, включаючи два атоми аміноазоту, має вирішальне значення для задоволення обох критеріїв клітинної активності і утримання в легенях. Як описано в розділі аналізу нижче, сполука, у якій атом азоту в групі формули (II) заміщений атомом вуглецю, не задовольняє обидва критерії. Крім того, що така моноаміносполука значно менш ефективна на клітинному рівні, ніж відповідна діаміносполука, вона не проявляє значного інгібування у фармакодинамічному аналізі і не демонструє високу концентрацію в тканині легеневої при тих же умовах аналізу, у яких дані сполуки показують значне утримання в легені.

Крім того, було продемонстровано, що сполуки за винаходом демонструють достатню розчинність при значеннях pH, сумісних зі складами для введення шляхом розпилення. Розчинність може також мати відношення до дослідження на токсичність сполук, призначених для введення шляхом інгаляції. Було виявлено, що введення нерозчинних твердих частинок шляхом інгаляції може бути пов'язане з несприятливими ефектами для легеневої при дослідженні

на токсичність (Jones et al., Xenobiotica, 2011,1-8). Розчинність сполук даного винаходу також може сприяти оцінці токсичності при інгаляції.

Протизапальна активність інгібіторів JAK була достовірно продемонстрована в доклінічних моделях астми (Malaviya et al., Int. Immunopharmacol, 2010, 10, 829-836; Matsunaga et al., Biochem and Biophys Res Commun, 2011, 404, 261-267; Kudlacz et al., Eur J Pharmacol, 2008, 582, 154-161.) Відповідно, сполуки винаходу, як очікується, будуть корисні для лікування запальних захворювань дихальних шляхів, зокрема астми. Запалення і фіброз легені характерні для інших запальних захворювань дихальних шляхів на доповнення до астми, таких як хронічна обструктивна хвороба легенів (COPD), кістозний фіброз (CF), пневмоніт, інтерстиціальні захворювання легенів (включаючи ідіопатичний легеневий фіброз), гостре ушкодження легенів, гострий респіраторний дистрес-синдром, бронхіт, емфізема і облітеруючий бронхіоліт. Отже, також передбачається, що дані сполуки будуть корисні для лікування хронічної обструктивної хвороби легенів, кістозного фіброзу, пневмоніту, інтерстиціальних захворювань легені (включаючи ідіопатичний легеневий фіброз), гострого ушкодження легенів, гострого респіраторного дистрес-синдрому, бронхіту, емфіземи і облітеруючого бронхіоліту.

Таким чином, в одному аспекті винахід стосується способу лікування респіраторного захворювання у ссавця (наприклад, людини), причому спосіб включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом або фармацевтичної композиції, яка містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку за винаходом.

В одному аспекті, респіраторне захворювання являє собою астму, пневмоніт, хронічну обструктивну хворобу легенів (COPD), кістозний фіброз (CF), пневмоніт, інтерстиціальні захворювання легенів (включаючи ідіопатичний легеневий фіброз), гостре ушкодження легенів, гострий респіраторний дистрес-синдром, бронхіт, емфізему або облітеруючий бронхіоліт. В іншому аспекті, респіраторне захворювання являє собою астму або хронічну обструктивну хворобу легенів.

Крім того, даний винахід стосується способу лікування астми у ссавця, який включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом або фармацевтичної композиції, яка містить фармацевтично прийнятний носій і сполуку за винаходом.

При використанні для лікування астми сполуки за винаходом звичайно вводять у вигляді однієї добової дози або у вигляді декількох доз на день, хоча можуть використовуватися інші форми введення. Кількість активного агента, що вводиться у вигляді однієї дози, або загальну кількість активного агента, що вводиться, на день, як правило, визначає лікар з урахуванням відповідних умов, у тому числі стану, що підлягає лікуванню, вибраного шляху введення, конкретної сполуки, що вводиться, і її відносної активності, віку, маси тіла і відповідної реакції конкретного пацієнта, тяжкості симптомів у пацієнта і таке інше.

Було продемонстровано, що сполуки за винаходом є потужними інгібіторами ферментів JAK1, JAK2, JAK3 і TYK2 у ферментних аналізах зв'язування, мають сильну функціональну активність без цитотоксичності в клітинних аналізах і виявляють фармакодинамічні ефекти інгібування JAK у доклінічних моделях, як описано в наступних прикладах.

Приклади

Наступні синтетичні і біологічні приклади представлені для ілюстрації даного винаходу і їх ніяким чином не слід розглядати як обмежуючі обсяг даного винаходу. У наведених нижче прикладах використовувані наступні скорочення мають наступні значення, якщо не зазначене інше. Скорочення, визначення яких не наведені нижче, мають свої загальноприйняті значення.

ACN-ацетонітрил,
CPME-циклопентилметиловий ефір,
DCM-дихлорметан,
DIPEA-N,N-діізопропілетиламін,
DMAc-диметилацетамід,
DMF-N,N-диметилформамід,
EtOAc-етилацетат,
год.-година(и),
IPAc-зопропілацетат,
KOAc-ацетат калію,
MeOH-метанол,
MeTHF-2-метилтетрагідрофуран,
хв.-хвилина(и),
MTBE-метил-трет-бутиловий ефір,
NMP-N-метил-2-піролідон,
Pd(amphos)₂Cl₂-біс(ди-трет-бутил(4-диметиламінофеніл)-фосфін)дихлорпаладій(II),

Pd(dppf)Cl₂-дихлор(1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен)-дипаладій(II),
 Pd(PPh₃)₄-тетракис(трифенілфосфін)паладій(0),
 Pd(t-Bu₃P)₂-біс(три-трет-бутилфосфін)паладій(0),
 К. т.-кімнатна температура,

5 ТЕА-триетиламін,
 ТФА-трифтороцтова кислота,
 THF–тетрагідрофуран,
 біс(пінаcolato)диборон-4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']бі[[1,3,2]діоксабороланіл].

10 Реагенти і розчинники придбавали з комерційних джерел (Aldrich, Fluka, Sigma і т.д.) і використовували без подальшого очищення. За ходом реакції сумішей спостерігали за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ), аналітичної вискоефективної рідинної хроматографії (аналітичної ВЕРХ) і мас-спектрометрії. Реакційні суміші піддавали обробці, як описано конкретно для кожної реакції; звичайно їх очищали шляхом екстракції і з використанням інших методів очищення, таких як кристалізація і осадження при різних температурі і у різних розчинниках. Крім того, реакційні суміші звичайно очищали за допомогою колонкової хроматографії або препаративної ВЕРХ, як правило, з використанням попередньо заповнених колонок С18 або BDS і звичайних елюентів. Типові умови проведення препаративної ВЕРХ описані нижче.

20 Характеристику продуктів реакції звичайно проводили за допомогою мас-спектрометрії і ¹H-ЯМР-спектрометрії. Для ЯМР-аналізу зразки розчиняли в дейтерованому розчиннику (такому як CD₃OD, CDCl₃ або d₆-DMSO), і ¹H-ЯМР-спектри були одержані за допомогою приладу Varian Gemini 2000 (400 МГц) у стандартних умовах спостереження. Мас-спектрометричну ідентифікацію сполук проводили методом електророзпилювальної іонізації (ESMS) з використанням приладу Applied Biosystems (Foster City, CA) моделі API 150 EX або приладу Waters (Milford, MA) 3100, з'єднаного із системами автоочищення.

25 Умови препаративної ВЕРХ

Колонка: С18, 5 мкм, 21,2×150 мм, або С18, 5 мкм, 21×250 мм, або С14, 5 мкм 21×150 мм.

Температура колонки: кімнатна температура.

Швидкість потоку: 20,0 мл/хв.

30 Рухомі фази: А=вода+0,05 % ТФА; В=АСN+0,05 % ТФА.

Об'єм проби: 100-1500 мкл.

Довжина хвилі детектора: 214 нм.

Неочищені сполуки розчиняли в суміші 1:1 вода:оцтова кислота при близько 50 мг/мл. 4-Хвилинний аналіз в аналітичному масштабі проводили з використанням колонки 2,1×50 мм С18 з наступним 15- або 20-хвилинним аналізом у препаративному масштабі з використанням об'єму ін'єкції 100 мкл у градієнті, залежно від % утримання В, одержаному на стадії проведення дослідження в аналітичному масштабі. Точні градієнти залежать від зразка. Зразки з домішками, що проходять близько, з метою кращого розділення, перевіряли на колонці 21×250 мм С18 і/або колонці 21×150 мм С14. Фракції, що містять бажаний продукт, ідентифікували мас-спектрометричним аналізом.

40 Умови аналітичної ВЕРХ

Спосіб А

Колонка: Advanced Material Technology HALO® С18 (2), 150×4,60 мм, 2,7 мікрона.

Температура колонки: 30 °С.

45 Швидкість потоку: 1,0 мл/хв.

Об'єм проби: 5 мкл.

Підготовка зразка: розчинення в суміші 1:1 АСN:вода.

Рухомі фази: А=вода:АСN:ТФА (98:2:0,1); В=вода:АСN:ТФА (30:70:0,1).

Довжина хвилі детектора: 254 нм.

50 Градієнт: загалом 22 хв. (час (хв.)/% В): 0/30, 15/100, 18/100, 20/30, 22/30.

Спосіб В

Колонка: Agilent Zorbax Bonus-RP C18, 150×4,60 мм, 3,5 мікрона.

Температура колонки: 40 °С.

Швидкість потоку: 1,5 мл/хв.

55 Об'єм проби: 5 мкл.

Підготовка зразка: розчинення в суміші 1:1 АСN:1М НСl.

Рухомі фази: А=вода:ТФА (99,95:0,05); В=АСN:ТФА (99,95:0,05).

Довжина хвилі детектора: 254 нм і 214 нм.

Градієнт: загалом 26 хв. (час (хв.)/% В): 0/5, 18/90, 22/90, 22,5/90, 26/5.

60 Спосіб С

Колонка: Agilent Poroshell 120 Bonus-RP, 4,6×150 мм, 2,7 мкм.

Температура колонки: 30 °С.

Швидкість потоку: 1,5 мл/хв.

Об'єм проби: 10 мкл.

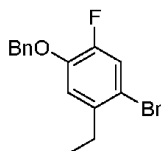
5 Рухомі фази: A=ACN:вода:TFA (2:98:0,1); B=ACN:вода:TFA (90:10:0,1).

Підготовка зразка: розчинення в рухомій фазі В.

Довжина хвилі детектора: 254 нм і 214 нм.

Градiєнт: загалом 60 хв. (час (хв.)/% В): 0/0, 50/100, 55/100, 55,1/0, 60/0.

Одержання 1: 1-(бензилоксі)-4-бром-5-етил-2-фторбензол



10

(a) 5-Етил-2-фторфенол

Суміш сполуки 5-бром-2-фторфенолу (80 г, 419 ммоль) у сухому тетрагідрофурани (800 мл) дегазували і продували азотом 3 рази, і додавали $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (4,28 г, 8,38 ммоль). До суміші по краплях додавали діетилцинк (114 г, 921 ммоль) при 25°C, і реакційну суміш перемішували при 15 50°C протягом 12 год. в атмосфері азоту і повільно виливали в льодяну воду (1 л). Додавали EtOAc (350 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 20 хв. і фільтрували. Фільтрувальний корж промивали EtOAc (3×500 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (600 мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували і очищали хроматографією на силікагелі з одержанням зазначеної в заголовку проміжної сполуки (85 г, неочищена) у вигляді жовтого масла.

20

(b) 2-(Бензилоксі)-4-етил-1-фторбензол

До розчину продукту попередньої стадії (85 г, 606 ммоль) в ACN (850 мл) додавали бензилбромід (124 г, 728 ммоль) і K_2CO_3 (126 г, 909 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 12 год., виливали у воду (1 л) і екстрагували EtOAc (4×500 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (600 мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували і очищали хроматографією на силікагелі з одержанням зазначеної в заголовку проміжної сполуки (100 г) у вигляді жовтого масла.

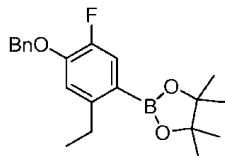
25

(c) 1-(Бензилоксі)-4-бром-5-етил-2-фторбензол

До розчину продукту попередньої стадії (100 г, 434 ммоль) в ACN (1,0 л) додавали частинами N-бромсукцинімід (85 г, 477 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 5 год., виливали у воду (1,3 л) і екстрагували EtOAc (3×500 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (800 мл), сушили над сульфатом натрію, концентрували і очищали хроматографією на силікагелі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (83 г) у вигляді жовтого масла. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ (ppm) 7,27-7,43 (м, 6H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 2,64 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,15 (т, J=7,2 Гц, 1H).

35

Одержання 2: 2-(4-(бензилоксі)-2-етил-5-фторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

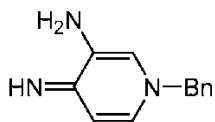


Суміш сполуки одержання 1 (83 г, 268 ммоль), біс(пінаcolato)диборону (102 г, 402 ммоль) і KOAc (79,0 г, 805 ммоль) у діоксані (830 мл) дегазували і продували азотом 3 рази, і додавали $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3,93 г, 5,37 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 120°C протягом 4 год. в атмосфері азоту. Суміш охолоджували до 25 °С, виливали у воду (1 л), і екстрагували EtOAc (3×500 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (800 мл), сушили над сульфатом натрію і очищали хроматографією на силікагелі. Продукт промивали метанолом (200 мл), фільтрували і фільтрувальний корж сушили з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (65 г) у вигляді білої твердої речовини. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ (ppm) 7,26-7,42 (м, 5H), 6,74 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 2,76 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,25 (с, 12 H), 1,06 (т, J=7,6 Гц, 3H).

40

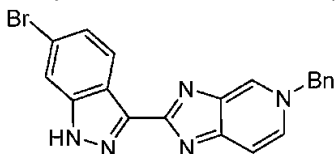
45

Одержання 3: 1-бензил-4-іміно-1,4-дигідропіридин-3-амін



До розчину піридин-3,4-діаміну (200 г, 1,8 моль) в ACN (17,0 л) додавали бензилбромід (306 г, 1,79 моль) і реакційну суміш перемішували при 15 °С протягом 12 год., фільтрували і фільтрувальний корж висушували під вакуумом з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (250 г) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (d₆-DMSO, 400 МГц) δ (ppm) 8,02 (дд, J=7,2, 1,6 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,34-7,41 (м, 5H), 6,79 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 5,36 (с, 2H).

Одержання 4: 5-бензил-2-(6-бром-1H-індазол-3-іл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин



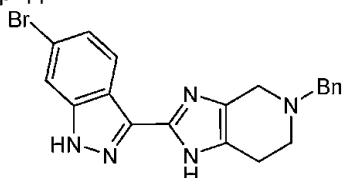
(а) 6-Бром-1H-індазол-3-ілкарбальдегід

Розчин NaNO₂ (704 г, 10,2 моль) у воді (1 л) додавали по краплях до розчину 6-бром-1H-індолу (400 г, 2,0 моль) в ацетоні (7 л) при 10 °С. Реакційну суміш перемішували при 10 °С протягом 30 хв., водний 3М HCl (437 мл) повільно додавали при інтенсивному перемішуванні, підтримуючи внутрішню температуру між 10 і 25 °С. Розчин перемішували при 20 °С протягом 3 год., і концентрували при збереженні температури нижче 35°C. Тверду речовину збирали фільтруванням. Фільтрувальний корж промивали сумішшю 1:2 петролейний ефір:MTBE (800 мл). Тверді речовини збирали фільтруванням і сушили під вакуумом з одержанням зазначеної в заголовку проміжної сполуки (450 г) у вигляді твердої речовини чорно-коричневого кольору. ¹H-ЯМР (CH₃OD, 400 МГц) δ (ppm) 7,77 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,22 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 5,70 (с, 1H).

(б) 5-Бензил-2-(6-бром-1H-індазол-3-іл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин

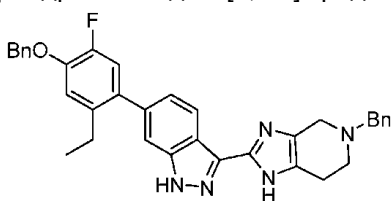
До перемішаного розчину 6-бром-1H-індазол-3-ілкарбальдегіду (150,0 г, 666 ммоль,) і 1-бензил-4-іміно-1,4-дигідропіридин-3-аміну (127,5 г, 639,9 ммоль) в DMF (750 мл) завантажували NaHSO₃ (83,2 г, 799,9 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 6 год. при 140 °С і виливали у воду (3,5 л). Осад фільтрували і промивали водою (1 л) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (180 г) у вигляді твердої речовини чорно-коричневого кольору. ¹H-ЯМР (d₆-DMSO, 400 МГц) δ (ppm) 8,69 (с, 1H) 8,71 (д, J=7,2 Гц, 1H) 8,37 (д, J=8,4 Гц, 1H) 8,07 (д, J=6,4 Гц, 1H) 7,97 (с, 1H) 7,38-7,43 (м, 3H) 7,50-7,54 (м, 4H) 5,87 (с, 2H).

Одержання 5: 5-бензил-2-(6-бром-1H-індазол-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин



До розчину 5-бензил-2-(6-бром-1H-індазол-3-іл)-5H-імідазо[4,5-с]піридину (23,0 г, 56,9 ммоль) в MeOH (200 мл) і THF (1 л) додавали NaBH₄ (12,9 г, 341,3 ммоль) частинами і реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 2 год. Додавали оцтову кислоту (10 екв.), розчин концентрували досуха і очищали хроматографією на силікагелі (30 г силікагелю, 0-10 % MeOH/DCM з 0,1 % TEA) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (6,0 г). ¹H-ЯМР (d₆-DMSO, 400 МГц) δ (ppm) 8,24 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,28-7,37 (м, 7H), 3,74 (с, 2H), 3,48 (шир.с, 2H), 2,80 (с, 2H), 2,66 (с, 2H).

Одержання 6: 5-бензил-2-(6-(4-(бензилокси)-2-етил-5-фторфеніл)-1H-індазол-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин



(а) Трет-бутил-5-бензил-2-(6-бром-1-(трет-бутоксикарбоніл)-1H-індазол-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-1-карбоксилат

Дві реакції проводили паралельно. Суспензію 5-бензил-2-(6-бром-1H-індазол-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридину (80 г, 196 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (128 г, 587,8 ммоль, 135 мл) і TEA (79,3 г, 784 ммоль, 109 мл) в DCM (1 л) перемішували при 20°C протягом 12 год. Дві реакційні суспензії об'єднували, концентрували досуха і очищали хроматографією на силікагелі (петролейний ефір:EtOAc 10:1-0:1) з одержанням зазначеної в заголовку проміжної сполуки (170,0 г).

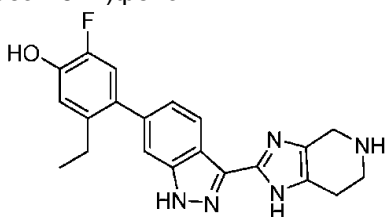
(b) 5-Бензил-2-(6-бром-1H-індазол-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин

Дві реакції проводили паралельно. Розчин продукту попередньої стадії (85 г, 140 ммоль) і 4M HCl в MeOH (400 мл) в DCM (400 мл) перемішували при 25°C протягом 12 год. Реакційні суміші об'єднували і концентрували досуха, DCM (250 мл) додавали при перемішуванні, і реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. і фільтрували. Фільтрувальний корж промивали DCM (2×20 мл) і сушили з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (85 г) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

(c) 5-Бензил-2-(6-(4-(бензилоксі)-2-етил-5-фторфеніл)-1H-індазол-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин

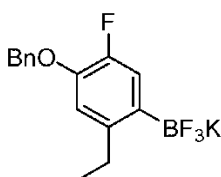
Вісімдесят п'ять реакцій проводили паралельно. Продукт попередньої стадії (1,0 г, 2,5 ммоль), 2-(4-(бензилоксі)-2-етил-5-фторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (873 мг, 2,5 ммоль) і Pd(PPh₃)₄ (227 мг, 196 ммоль) розчиняли в суміші води (4 мл) і діоксану (10 мл). Реакційний флакон барботували азотом протягом 2 хв. і швидко додавали Na₂CO₃ (779 мг, 7,4 ммоль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш нагрівали при 130 °C протягом 1,5 год. 85 реакційних сумішей об'єднували і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в DCM (500 мл) і очищали хроматографією на силікагелі (150 г силікагелю, елююваний DCM:THF (6:1-3:1)) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (50 г) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

Одержання 7: 5-етил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенол



Суміш 5-бензил-2-(6-(4-(бензилоксі)-2-етил-5-фторфеніл)-1H-індазол-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридину (44,5 г, 79,8 ммоль), Pd(OH)₂/C (25 г, 2,7 ммоль, 50 % чистота) і TFA (44,5 г, 390 ммоль, 28,9 мл) в MeOH (500 мл) перемішували в атмосфері водню (50 фунтів на кв. дюйм) протягом 4 год. і фільтрували. Pd(OH)₂/C (25 г, 2,7 ммоль, 50 % чистота) додавали до фільтрату і одержану суспензію перемішували в атмосфері водню (50 фунтів на кв. дюйм) при 25 °C протягом 12 год. Суспензію об'єднували із суспензією з попередньої реакції в масштабі 5,5 г і фільтрували. Фільтрувальний корж промивали 20:1 MeOH:TFA (2×200 мл). Об'єднаний фільтрат концентрували і додавали 4M HCl в MeOH (200 мл) до залишку при перемішуванні. Одержану суспензію концентрували, суспендували MeOH (80 мл) і перемішували протягом 30 хв. Біла тверда речовина випала в осад. Тверду речовину фільтрували, фільтрувальний корж промивали MeOH (2×10 мл) і сушили у вакуумі з одержанням HCl-солі зазначеної в заголовку сполуки (24,8 г) у вигляді не зовсім білої твердої речовини; (m/z): [M+H]⁺ обчислено для C₂₁H₂₀FN₅O 378,17, знайдено 378,1. ¹H-ЯМР (d₆-DMSO, 400 МГц) δ (ppm) 8,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,35 (д, J=11,2 Гц, 1H), 6,90-6,97 (м, 2H), 4,57 (с, 2H), 3,72 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,22 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,51 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,04 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Одержання 8: (4-(бензилоксі)-2-етил-5-фторфеніл)-трифторборат, калій



(a) 1-(Бензилоксі)-4-бром-5-етил-2-фторбензол

До суміші 4-бром-5-етил-2-фторфенолу (50 г, 228 ммоль) і DMF (200 мл) додавали карбонат калію (34,7 г, 251 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 15

хв.; додавали по краплях бензилбромід (25,8 мл, 217 ммоль); реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і виливали у воду (1 л). Додавали етилацетат (1 л); фази розділяли; органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (1 л) і сушили над сульфатом натрію з наступним видаленням розчинника з одержанням неочищеної зазначеної в заголовку проміжної сполуки (71 г) у вигляді густого масла. Метод ВЕРХ А, час утримання 17,37 хв.

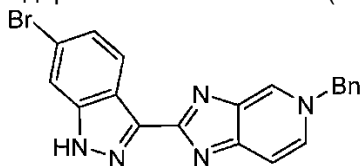
(b) 2-(4-(Бензилокси)-2-етил-5-фторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

Суміш продукту попередньої стадії (70 г, 226 ммоль) і діоксану (800 мл) продували азотом і потім додавали біс(пінаcolato)диборон (86 г, 340 ммоль), а потім ацетат калію (66,7 г, 679 ммоль). Реакційну суміш продували азотом; додавали Pd(dppf)Cl₂ (3,31 г, 4,53 ммоль); реакційну суміш нагрівали при 120 °С в атмосфері азоту протягом 4 год.; охолоджували до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували ротаційним випаровуванням і розділяли між водою (800 мл) і етилацетатом (800 мл). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (800 мл) і сушили сульфатом натрію з наступним видаленням розчинника. Неочищений продукт розчиняли в DCM (400 мл) і очищали хроматографією на силікагелі (1 кг силікагелю, елююваний 20 % етилацетат у гексанах (2 л)). Розчинник видаляли ротаційним випаровуванням з одержанням зазначеної в заголовку проміжної сполуки (81 г) у вигляді ясно-жовтого масла.

(c) (4-(Бензилокси)-2-етил-5-фторфеніл)трифторборат, калій

Продукт попередньої стадії (81 г, 227 ммоль) змішували з ацетоном (400 мл) до повного розчинення і додавали метанол (400 мл) з наступним додаванням 3М калійводеньдифториду у воді (379 мл, 1137 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Більшу частину розчинника видаляли ротаційним випаровуванням. Додавали воду (500 мл) і одержану густу суспензію перемішували протягом 30 хв. і фільтрували. Флакон і осад промивали водою (2×100 мл) і тверду речовину сушили протягом ночі. Додавали толуол (400 мл), з якого 200 мл видаляли ротаційним випаровуванням при 50 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, перемішували протягом 30 хв. і фільтрували. Тверду речовину сушили з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (69,7 г, 205 ммоль, 90 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. Метод ВЕРХ А, час утримання 10,90 хв.

Одержання 9: 5-бензил-2-(6-бром-1H-індазол-3-іл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин



(a) 1-Бензил-4-іміно-1,4-дигідропіридин-3-амін

Суміш піридин-3,4-діаміну (700 г, 6,414 моль) і ACN (15,5 л) перемішували протягом 80 хв. при від 25 °С до 15 °С. Розчин бензилброміду (763 мл, 6,414 моль) в ACN (1 л) додавали за 10 хв. і реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 25 °С і при 20 °С протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували. Реактор і осад на фільтрі промивали ACN (8 л) і нагрівали до 25 °С, і знову промивали ACN (8 л) і нагрівали до 25 °С. Тверді речовини сушили на фільтрі протягом 3 год. в атмосфері азоту, при 50 °С під вакуумом протягом 2 год. і потім при кімнатній температурі протягом ночі з одержанням HBR-солі зазначеної в заголовку проміжної сполуки (1659 г, 5,922 моль, 92 % вихід). Метод ВЕРХ В, час утримання 3,74 хв.

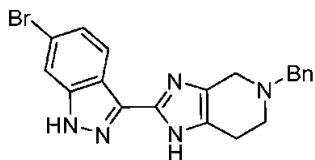
(b) 5-Бензил-2-(6-бром-1H-індазол-3-іл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин

Розчин 6-бром-1H-індазол-3-карбальдегіду (558 г, 2,480 моль), продукту попередньої стадії (746 г, 2,529 моль) і DMF (4,75 л) перемішували протягом 80 хв. і бісульфіт натрію (261 г, 2,504 моль) додавали при перемішуванні. Реакційну суміш нагрівали до 135 °С і витримували протягом 2 год. і давали остудитися до кімнатної температури протягом близько 3 год., охолоджували до 2 °С і витримували протягом 1 год. при 0-5 °С. Суспензію фільтрували на фільтрі під тиском шляхом повільної фільтрації. У реактор додавали DMF (1 л) і реакційну суміш охолоджували до 5 °С. Осад на фільтрі промивали і процедуру повторювали з іншою частиною DMF (4 л). Осад на фільтрі промивали ACN (1 л) і сушили в атмосфері азоту і під вакуумом протягом ночі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (1080 г, 2,591 моль, 105 % вихід, 97 % чистота) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини. Метод ВЕРХ В, час утримання 7,83 хв.

Суміш зазначеної в заголовку сполуки (1000 г, 2,474 моль) і MeTHF (6 л) нагрівали до 55 °С і 1М гідроксиду натрію (3,216 л) додавали протягом 5 хв. Температура знижувалася до 45 °С і суміш розбавляли холодним розчином гідроксиду натрію. Шарам давали можливість відділитися, а потім водний шар зливали. Суміш охолоджували до кімнатної температури і потім

до 5°C і витримували протягом ночі. Суміш фільтрували і реактор і осад на фільтрі промивали MeTHF (1 л). Одержану бежево-жовту тверду речовину сушили на фільтрі протягом 3 днів з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (700 г, 1,680 моль, 67,9 % вихід, 97 % чистота) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Метод ВЕРХ В, час утримання 7,84 хв.

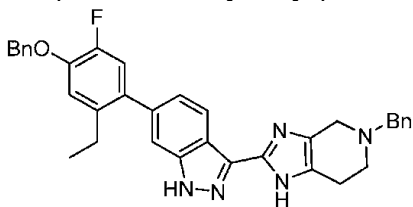
5 Одержання 10: 5-бензил-2-(6-бром-1H-індазол-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин



10 В 15 л флакон додавали 5-бензил-2-(6-бром-1H-індазол-3-іл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (350 г, 866 ммоль) з наступним додаванням MeTHF (4 л), метанолу (2 л) і води (1 л). Суспензію перемішували при 25 °C протягом 45 хв. і додавали NaBH₄ (197 г, 5195 ммоль) у двох частинах. Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 18 год. Додавали воду (1 л) з наступним додаванням 20 % мас. розчин хлориду натрію (2 л) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. і шари залишали відділятися. Водний шар зливали; додавали NaOH (1,732 л) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин; шари залишали відділятися і водний шар зливали.

15 Органічний шар об'єднували із продуктом другої партії в тому ж масштабі і концентрували приблизно до половини об'єму ротаційним випаровуванням при 55 °C. Шарам давали осісти і водний шар зливали. До органічного шару додавали 3М HCl в CPME (1,732 л) при 35 °C, потім MeTHF (4 л) і MeOH (4 л) і суміш нагрівали до 60 °C з утворенням густої суспензії, охолоджували до 25 °C за 5 год. і витримували при цій температурі протягом ночі. Суспензію переносили у фільтр під тиском і вологий осад на фільтрі переносили на два сушильні підноси при 55 °C і сушили у вакуумі і в атмосфері азоту протягом 6 год. і потім при 35 °C протягом 2 днів з одержанням 3HCl-солі зазначеної в заголовку сполуки (609 г, 1153 ммоль, 66,6 % вихід, 98 % чистота) у вигляді жовтого/бежевого голчастого твердого тіла. Метод ВЕРХ В, час утримання 5,93 хв.

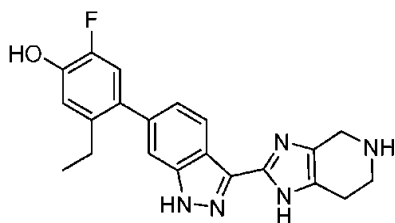
25 Одержання 11: 5-бензил-2-(6-(4-(бензилокси)-2-етил-5-фторфеніл)-1H-індазол-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин



30 В 5 л колбу додавали карбонат цезію (123 г, 377 ммоль) і воду (455 мл) при перемішуванні при 22 °C, потім 5-бензил-2-(6-бром-1H-індазол-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин, 3HCl (65 г, 126 ммоль) і MeOH (1365 мл). Суспензію нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 0,5 год. і додавали карбонат цезію (127 г, 389 ммоль), а потім (4-(бензилокси)-2-етил-5-фторфеніл)трифторборат, калій (52,8 г, 157 ммоль). Суспензію продували азотом три рази, додавали біс(ди-трет-бутил(4-диметиламінофеніл)фосфін)дихлорпаладій(II) (8,89 г, 12,56 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 42 год. Додавали додатково (4-(бензилокси)-2-етил-5-фторфеніл)трифторборат, калій (5,28 г, 15,7 ммоль), і карбонат цезію (16,4 г, 50,3 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кипінні зі зворотним холодильником протягом додаткових 18 год. і охолоджували до 25 °C.

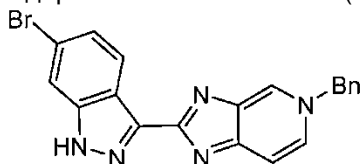
40 До реакційної суміші додавали 1М HCl у воді (502 мл, 502 ммоль), потім воду (3 л). Одержану суспензію перемішували при 22 °C протягом 1 год. і фільтрували. Фільтрувальний корж промивали водою (1 л) і сушили у вакуумі і в атмосфері азоту для одержання 3HCl-солі зазначеної в заголовку сполуки (88 г, 132 ммоль, 105 % вихід), яку використовували безпосередньо на наступній стадії. Метод ВЕРХ В, час утримання 10,07 хв.

Одержання 12: 5-етил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенол



Розчин 5-бензил-2-(6-(4-(бензилокси)-2-етил-5-фторфеніл)-1H-індазол-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридину (70,6 г, 127 ммоль) в EtOH (845 мл) і 1,25M HCl в MeOH (203 мл, 253 ммоль) перемішували в атмосфері азоту протягом 10 хв. при нагріванні до 50 °C і потім негайно додавали 10 % мас. Pd/C (8,45 г), потім газоподібний водень. Реакційну суміш герметизували під воднем (50 фунтів на кв. дюйм) при 50 °C протягом 3 год., фільтрували через целіт, і концентрували до 169 мл. Додавали етилацетат (845 мл), реакційну суміш концентрували до 169 мл, додавали EtOAc (1521 мл) і реакційну суміш перемішували при 22 °C протягом 1 год., охолоджували до 0 °C, потім витримували протягом 1 год. і фільтрували. Осад на фільтрі промивали EtOAc (100 мл) і сушили у вакуумі і в атмосфері азоту з одержанням 3HCl-солі зазначеного в заголовку продукту (52 г, 107 ммоль, 70,5 % вихід). Метод ВЕРХ В, час утримання 6,06 хв.

Одержання 13: 5-бензил-2-(6-бром-1H-індазол-3-іл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин



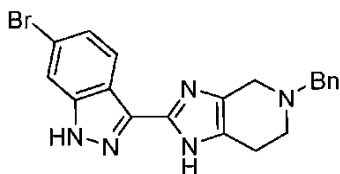
(а) 5-Бензил-2-(6-бром-1H-індазол-3-іл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин

Розчин 6-бром-1H-індазол-3-карбальдегіду (550 г, 2,444 моль), 1-бензил-4-іміно-1,4-дигідропіридин-3-аміну, HBr (721 г, 2,333 моль), і DMAc (2,65 л) перемішували протягом 60 хв. і додавали бісульфіт натрію (257 г, 2,468 моль). Реакційну суміш нагрівали до 135 °C і витримували протягом 3 год., і давали остудитися до 20 °C і витримували при 20 °C протягом ночі. Додавали ацетонітрил (8 л) і реакційну суміш перемішували протягом 4 год. при 15 °C. Суспензію фільтрували на фільтрі під тиском при середній швидкості фільтрації. У реактор додавали ACN (1 л). Осад на фільтрі промивали ACN, реактор промивали і сушили в атмосфері азоту протягом ночі і потім під вакуумом при 50 °C протягом 24 год. для одержання HBr-солі зазначеної в заголовку сполуки (1264 г, 2,444 моль, 100 % вихід, 94 % чистота) у вигляді густої вологої бежевої/коричневої твердої речовини. Метод ВЕРХ В, час утримання 8,77 хв.

Суміш продукту попередньої стадії (1264 г, 2,444 моль), MeTHF (6 л) і води (2,75 л) нагрівали до 65 °C і додавали гідроксид натрію 50 % мас. (254 г, 3,177 моль) протягом 5 хв. і реакційну суміш перемішували при 65 °C протягом 1 год., охолоджували до кімнатної температури, потім до 5 °C і витримували протягом 2 год. Суспензію фільтрували і реактор і осад на фільтрі промивали MeTHF (1 л). Одержану бежево-жовту тверду речовину сушили на фільтрі в атмосфері азоту протягом 3 днів з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (475 г, 1,175 ммоль, 48 % вихід) у вигляді бежевої/жовтої твердої речовини. Маточний розчин (близько 8 л) концентрували до близько 2 л, після чого тверді речовини почали випадати в осад. Суспензію нагрівали до 50 °C, витримували протягом 2 год., охолоджували до 5 °C протягом 2 год., перемішували протягом ночі і фільтрували. Осад на фільтрі промивали MeTHF (100 мл) і сушили протягом ночі під вакуумом при 40 °C з одержанням додаткової зазначеної в заголовку сполуки (140 г, 0,346 моль, 14 % вихід).

Суміш загального продукту попередньої стадії в комбінації із продуктом другої партії в тому ж масштабі (1500 г, 3,710 моль) і MeTHF (4 л) перемішували при 20°C протягом 2 год. і фільтрували. Реактор і осад на фільтрі промивали MeTHF (1,5 л). Одержану бежево-жовту тверду речовину сушили в атмосфері азоту протягом 3 днів з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді бежевої жовтої твердої речовини (1325 г, 3,184 моль, 86 % вихід (загальний 68 % вихід), 97 % чистота). Метод ВЕРХ В, час утримання 8,77 хв.

Одержання 14: 5-бензил-2-(6-бром-1H-індазол-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин

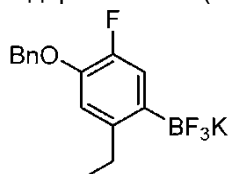


В 15 л флакон додавали 5-бензил-2-(6-бром-1H-індазол-3-іл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (440 г, 1,088 моль), а потім MeTHF (4,5 л), метанол (2,25 л) і воду (1,125 л). Суспензію охолоджували до 20 °С, перемішували протягом 1 год., і додавали NaBH₄ (247 г, 6,530 моль). Реакційну суміш

перемішували при 25 °С протягом 18 год. Додавали воду (1,125 л), а потім 20 % мас. розчин хлориду натрію (1,125 л) і суміш перемішували протягом 30 хв. і шари залишали відділятися. Водний шар зливали. Додавали попередньо змішаний розчин NaOH (522 г) і води (5 л) і реакційну суміш перемішували протягом 60 хв.; шари залишали відділятися і водний шар зливали. Були підготовлено дві додаткові партії в тому ж масштабі.

Органічний шар з однієї партії концентрували при зниженому тиску в реакторі з 15 л оболонкою, установленою при 50 °С, внутрішньою температурою 20 °С. Додаткові партії додавали в реактор і концентрували по одному, що приводило до утворення суспензії близько 6 л в об'ємі. Суспензію нагрівали до 50 °С, додавали IPAс (6 л) і суміш витримували при 60 °С протягом 1,5 год., охолоджували до 20 °С протягом 10 год., нагрівали до 60 °С протягом 50 год., охолоджували до 20 °С за 5 год., потім охолоджували до 5 °С і витримували протягом 3 год. Суміш фільтрували і реактор і осад на фільтрі промивали попередньо змішаним розчином IPAс (1 л) і MeTHF (1 л), попередньо охолодженим до 5 °С. Тверді речовини сушили в атмосфері азоту на фільтрі при 40 °С протягом 3 днів з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (1059 г, 2,589 моль, 79 % вихід) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Потім матеріал далі сушили у вакуумній печі при 50-60 °С протягом 8 год. і при 27 °С протягом 2 днів з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (1043 г, 2,526 моль, 77 % вихід, 99 % чистота). Метод ВЕРХ В, час утримання 6,73 хв.

Одержання 15: (4-(бензилокси)-2-етил-5-фторфеніл)-трифторборат, калій



(а) 2-(4-(Бензилокси)-2-етил-5-фторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

Суміш 1-(бензилокси)-4-бром-5-етил-2-фторбензолу (520 г, 1682 ммоль) і діоксану (5193 мл) продували азотом і потім додавали біс(пінаколато)диборон (641 г, 2523 ммоль), потім ацетат калію (495 г, 5046 ммоль). Реакційну суміш продували азотом; додавали Pd(dppf)Cl₂ (41,2 г, 50,5 ммоль); реакційну суміш продували азотом, нагрівали при 103 °С в атмосфері азоту протягом 5 год.; і охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували вакуумною дистиляцією і розділяли між етилацетатом (5204 мл) і водою (5212 мл). Реакційну суміш фільтрували через целіт; органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (2606 мл) з наступним видаленням розчинника вакуумною дистиляцією з одержанням неочищеного продукту у вигляді густого чорного масла (~800 г).

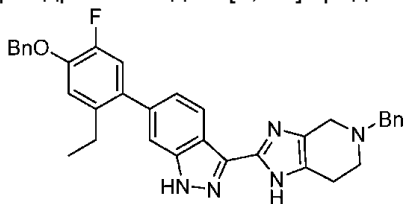
Неочищений продукт розчиняли в DCM (1289 мл) і очищали хроматографією на силікагелі (2627 г силікагелю, попередньо розчиненого в гексані, елюювали 20 % етилацетатом у гексані (10,35 л)). Розчинник видаляли вакуумною дистиляцією для одержання ясно-жовтого масла (600 г). Метод ВЕРХ С, час утримання 33,74 хв.

(b) (4-(Бензилокси)-2-етил-5-фторфеніл)трифторборат, калій

Продукт попередньої стадії (200 г, 561 ммоль) змішували з ацетоном (1011 мл) до повного розчинення і додавали метанол (999 мл), потім додавали 3М калійводеньдифторид (307 г, 3930 ммоль), розчинний у воді (1310 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 3,5 год. Більшу частину органічного розчинника видаляли вакуумною дистиляцією. Додавали воду (759 мл) і одержану густу суспензію перемішували протягом 30 хв. і фільтрували. Осад на фільтрі промивали водою (506 мл) і тверді речовини сушили на фільтрі протягом 30 хв. Тверді речовини суспендували в ацетоні (1237 мл) і перемішували протягом 1 год. Одержану суспензію фільтрували і тверді речовини промивали ацетоном (247 мл). Розчин ацетону концентрували вакуумною перегонкою і постійний об'єм (2 л) підтримували повільним додаванням толуолу (2983 мл) доти, поки весь ацетон і вода не були перегнані. Розчин толуолу переганяли до густої жовтої суспензії шляхом ротаційного випаровування, за цей час продукти осаджувалися у вигляді білих твердих речовин. До суміші додавали додаткову порцію толуолу (477 мл) і перемішували

протягом 1 год. Суміш потім фільтрували і промивали толуолом (179 мл) і сушили у вакуумі при 50 °С протягом 24 год. з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (104 г, 310 ммоль, 55 % вихід) у вигляді вільнотекучої, пухкої, не зовсім білої твердої речовини. Метод ВЕРХ С, час утримання 27,71 хв.

- 5 Одержання 16: 5-бензил-2-(6-(4-(бензилоксі)-2-етил-5-фторфеніл)-1Н-індазол-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин

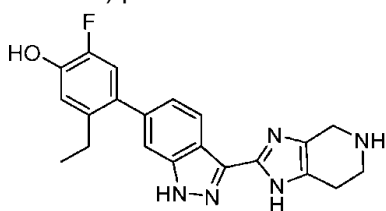


(а) 5-Бензил-2-(6-(4-(бензилоксі)-2-етил-5-фторфеніл)-1Н-індазол-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин

- 10 Суміш біс(пінаcolato)диборону (250 г, 984 ммоль) і IPA (1,88 л) перемішували до розчинення і потім додавали розчин калійводеньдифториду (538 г, 6,891 моль) у воді (2,31 л) частинами протягом 10 хв. Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. і фільтрували. Гелеподібні тверді речовини суспендували водою (1,33 л) доти, поки суміш не утворювала прозорий гідрогель, і потім протягом ще 45 хв. Одержані тверді частинки/гель фільтрували, потім повторно суспендували в ацетоні (1,08 л), фільтрували, висушували на повітрі на фільтрі протягом 30 хв. і сушили протягом ночі для одержання пухкої білої твердої речовини (196,7 г).

- В 5 л флакон додавали 5-бензил-2-(6-бром-1Н-індазол-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин (135 г, 331 ммоль), (4-(бензилоксі)-2-етил-5-фторфеніл)трифторборат, калій (133 г, 397 ммоль), і білий твердий продукт попередньої стадії (40,5 г), потім MeTHF (1,23 л) і MeOH (1,75 л). Одержану суспензію тричі дегазували азотом. До суспензії додавали дегазований розчин карбонату цезію (431 г, 1,323 моль) у воді (1,35 л). Суспензію двічі дегазували, додавали Pd(amphos)₂Cl₂ (11,71 г, 16,53 ммоль), суспензію знову дегазували двічі і реакційну суміш перемішували при 67 °С протягом ночі і охолоджували до 20 °С. Шари розділяли і зворотно екстрагували MeTHF (550 мл). Органічні шари об'єднували і концентрували ротаційним випаровуванням до осадження твердих частинок. Додавали MeTHF (700 мл) і реакційну суміш перемішували при 65 °С. Шари розділяли і водну фазу зворотно екстрагували MeTHF (135 мл). Органічні фази об'єднували і концентрували до приблизно 300 мл, одержуючи густу оранжеву суспензію. До суспензії додавали MeOH (270 мл), потім 1М HCl (1,325 л) при 20 °С зі швидким перемішуванням. Реакційну суміш перемішували протягом 5 хв. і додавали воду (1 л) і одержану суспензію перемішували протягом 1 години. Тверді речовини фільтрували, промивали водою (150 мл), сушили на фільтрі протягом 10 хв. і при 45 °С в атмосфері азоту протягом 16 год. з одержанням 2HCl-солі зазначеної в заголовку сполуки (221,1 г, 351 ммоль, 92,2 % чистота) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини. Метод ВЕРХ С, час утримання 23,41 хв.

- 35 Одержання 17: 5-етил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл)фенол

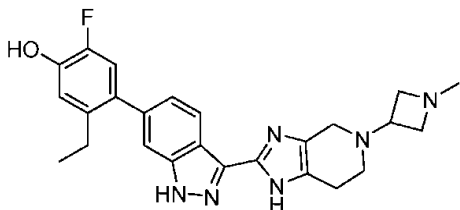


- В 1 л флакон додавали 5-бензил-2-(6-(4-(бензилоксі)-2-етил-5-фторфеніл)-1Н-індазол-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин, 2HCl (40 г, 63,4 ммоль), у вигляді суспензії в етанолі (348 мл) і 1,25М HCl в MeOH (101 мл) і воду (17,14 мл). Реакційну суміш дегазували азотом протягом 5 хв. і додавали 10 % мас. Pd/C, 50 % мас. H₂O (4,05 г, 1,903 ммоль). Реактор герметизували, продували H₂, під тиском до 1-2 фунтів на кв. дюйм., нагрівали до 50 °С, і реакційну суміш перемішували протягом ночі і фільтрували через целіт. Реактор і фільтр промивали метанолом (100 мл).

- 45 Відфільтрований розчин об'єднували із продуктом другої партії в масштабі 98 ммоль і концентрували до 390 г. EtOAc (2,04 л) повільно додавали при перемішуванні і потім розчин охолоджували до 5 °С при перемішуванні. Тверді речовини фільтрували, промивали EtOAc (510 мл) і сушили протягом ночі при 45 °С в атмосфері азоту з одержанням 2HCl-солі зазначеної в

заголовку сполуки (58 г, 80 % вихід) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Метод ВЕРХ С, час утримання 12,83 хв.

Приклад 1: 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилазетидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл)фенол



5

(а) 4-(3-(5-(Азетидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенол

Суміш 5-етил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо-[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл)фенолу, HCl (300 мг, 0,795 ммоль), трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилату (272 мг, 1,590 ммоль) і оцтової кислоти (0,137 мл, 2,385 ммоль) у суміші THF (6 мл) і DMF (2 мл) нагрівали при 40 °С протягом 30 хв. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, обробляли триацетоксиборгідром натрію (505 мг, 2,385 ммоль) і нагрівали при 40 °С протягом 2 год. Реакційну суміш об'єднували з паралельною реакцією в масштабі 0,132 ммоль і концентрували. Одержаний залишок розділяли між EtOAc (200 мл) і насиченим хлоридом амонію (30 мл).

15

Органічний шар промивали водою (2×20 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували, концентрували і очищали хроматографією на силікагелі (24 г силікагелю, 0-15 % MeOH/DCM). Бажані фракції об'єднували і концентрували, одержуючи білу тверду речовину.

Тверду речовину обробляли 4н HCl в 1,4-діоксані (3,97 мл) і воді (1 мл) при кімнатній температурі протягом 2 год., концентрували, і сушили виморожуванням з одержанням HCl-солі зазначеної в заголовку проміжної сполуки (388 мг, 0,768 ммоль, 83 % вихід) у вигляді білої твердої речовини; (m/z): [M+H]⁺ обчислено для C₂₄H₂₅FN₆O 433,21, знайдено 433.

20

(b) 5-Етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилазетидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл)фенол

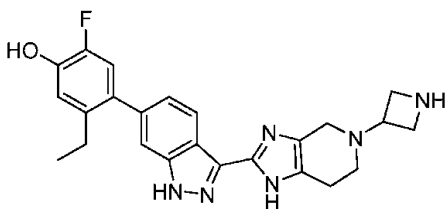
До розчину продукту попередньої стадії (259,4 мг, 0,513 ммоль) в MeOH (7 мл) при кімнатній температурі додавали 37 % розчин формальдегіду у воді (0,076 мл, 1,026 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 5 хв. і потім додавали ціаноборгідрид натрію (129 мг, 2,053 ммоль) і суміш залишали стояти протягом ночі. Наступного дня додавали при кімнатній температурі боргідрид натрію (194 мг, 5,13 ммоль). Через 1 год. реакцію гасили повільним додаванням оцтової кислоти (5 мл) і води (2 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв., концентрували і додавали додаткову воду (3 мл). Реакційну суміш фільтрували, очищали препаративною ВЕРХ, і ліофілізували з одержанням солі TFA зазначеної в заголовку сполуки (132 мг) у вигляді жовтуватої твердої речовини; (m/z): [M+H]⁺ обчислено для C₂₅H₂₇FN₆O 447,22, знайдено 447. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,17 (дд, J=8,5, 0,9 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=1,4, 0,8 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J=11,6 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,58-4,43 (м, 1H), 4,41-4,28 (м, 1H), 4,23-3,97 (м, 2H), 3,81-3,67 (м, 3H), 3,00 (с, 3H), 2,97-2,88 (м, 4H), 2,53 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 1,05 (т, J=7,5 Гц, 3H).

25

30

35

Приклад 2: 4-(3-(5-(азетидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенол

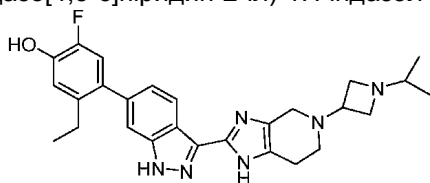


40

До розчину 5-етил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл)фенолу (50 мг, 0,132 ммоль) і трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилату (68,0 мг, 0,397 ммоль) у метанолі (2 мл) додавали ціаноборгідрид натрію (50,0 мг, 0,795 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі, розчиняли в 5 мл 2:1 оцтова кислота:вода (5 мл) і очищали препаративною ВЕРХ. Фракції продукту об'єднували і розчинник випарювали. До чистого сухого продукту додавали ACN (1 мл) і 4н HCl у діоксані (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., концентрували і очищали препаративною ВЕРХ з одержанням солі TFA зазначеної в заголовку сполуки (20 мг); (m/z): [M+H]⁺ обчислено для C₂₄H₂₅FN₆O 433,21, знайдено 433.

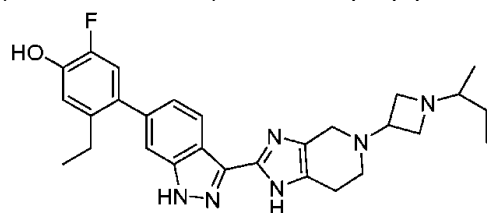
45

Приклад 3: 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенол



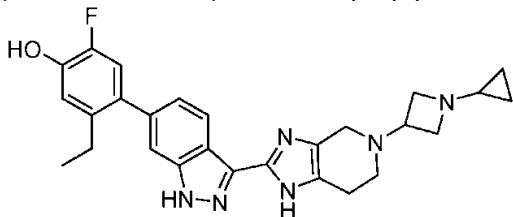
До розчину 4-(3-(5-(азетидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенолу (15 мг, 0,035 ммоль) і ацетону (10,07 мг, 0,173 ммоль) в MeOH (2,0 мл) додавали ціаноборгідрид натрію (17,44 мг, 0,277 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, концентрували під вакуумом і очищали препаративною ВЕРХ з одержанням солі TFA зазначеної в заголовку сполуки (10,4 мг); (m/z): [M+H]⁺ обчислено для C₂₇H₃₁FN₆O 475,25, знайдено 475,1.

Приклад 4: 4-(3-(5-(1-(втор-бутил)азетидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенол



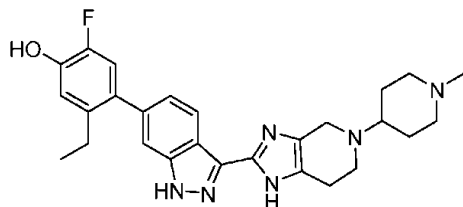
Використовуючи спосіб, аналогічний способу прикладу 3 у масштабі 0,045 ммоль із реагентом 2-бутаном замість ацетону, була одержана сіль TFA зазначеної в заголовку сполуки (10 мг); (m/z): [M+H]⁺ обчислено для C₂₈H₃₃FN₆O 489,27, знайдено 489,2.

Приклад 5: 4-(3-(5-(1-циклопропілазетидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенол



До розчину 4-(3-(5-(азетидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенолу (349 мг, 0,807 ммоль), [(1-етоксициклопропіл)окси]-триметилсилану (0,811 мл, 4,03 ммоль) і оцтової кислоти (0,185 мл, 3,23 ммоль) у метанолі (4,03 мл) додавали ціаноборгідрид натрію (507 мг, 8,07 ммоль) у метанолі (4,03 мл). Реакційну суміш перемішували при 65 °C протягом 2 год., концентрували ротаційним випаровуванням, і очищали препаративною ВЕРХ. Фракції об'єднували з одержанням солі TFA зазначеної в заголовку сполуки (62 мг); (m/z): [M+H]⁺ обчислено для C₂₇H₂₉FN₆O 473,24, знайдено 473,2.

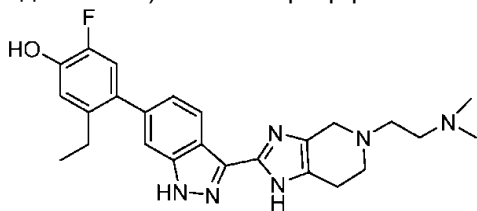
Приклад 6: 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпіперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенол



До розчину 5-етил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу, HCl (0,80 г, 1,93 ммоль), оцтової кислоти (0,33 мл, 5,80 ммоль) і 1-метилпіперидин-4-ону (0,29 мл, 2,32 ммоль) в DMF (30 мл) додавали триацетоксиборгідрид натрію (1,229 г, 5,80 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 год., концентрували і очищали препаративною ВЕРХ з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (612 мг); (m/z): [M+H]⁺ обчислено для C₂₇H₃₁FN₆O 475,25, знайдено 475,1. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,19 (дд, J=8,5, 1,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 6,94 (д, J=11,7 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,75-3,61 (м, 2H), 3,53-3,37 (м, 4H), 3,22-3,08 (м, 1H), 3,07-3,00 (м, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,52 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 2,43-2,30 (м, 3H), 2,19-2,01 (м,

3H), 1,05 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Приклад 7: 4-(3-(5-(2-(диметиламіно)етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенол



5 (а) Трет-бутил-(2-(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл)-1,4,6,7-тетрагідро-5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл)етил)карбамат

До суспензії 5-етил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу, HCl (600 мг, 1,45 ммоль), в DMF (20 мл) додавали трет-бутил-(2-оксоетил)карбамат (277 мг, 1,74 ммоль) і оцтову кислоту (0,25 мг, 4,35 ммоль), потім
10 триацетоксиборгідрид натрію (922 мг, 4,35 ммоль) порціями протягом декількох хвилин і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 96 год. Реакційну суміш концентрували ротаційним випаровуванням і очищали препаративною ВЕРХ з одержанням солі TFA зазначеної проміжної сполуки (364 мг).

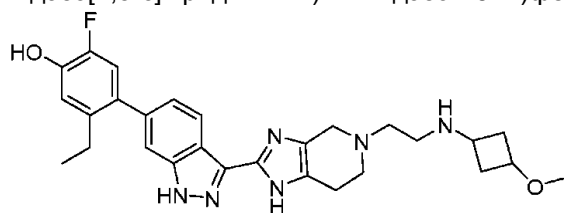
15 (b) 4-(3-(5-(2-Аміноетил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо-[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенол

До продукту попередньої стадії (364 мг, 0,57 ммоль) додавали 4M HCl у діоксані (3 мл) і воду (0,1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., концентрували ротаційним випаровуванням, випарювали EtOAc (3×5 мл) ротаційним випаровуванням, і сушили у високому вакуумі з одержанням HCl-солі зазначеної в заголовку
20 проміжної сполуки (283 мг), яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

(с) 4-(3-(5-(2-(Диметиламіно)етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенол

До розчину продукту попередньої стадії (283 мг) в MeOH (11 мл) при кімнатній температурі додавали 37 % розчин формальдегіду у воді (0,171 мл, 2,30 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 5 хв. і потім додавали ціаноборгідрид натрію (252 мг, 4,02 ммоль).
25 Через 1 годину 15 хв., додавали боргідрид натрію (152 мг, 4,02 ммоль). Через 1 год., реакційну суміш концентрували ротаційним випаровуванням і очищали препаративною ВЕРХ з одержанням солі TFA зазначеної в заголовку сполуки (141 мг) у вигляді жовтого порошку; (m/z): [M+H]⁺ обчислено для C₂₅H₂₉FN₆O 449,24, знайдено 449. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,16 (дд, J=8,5, 0,9 Гц, 1H), 7,55 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J=11,6 Гц, 1H), 6,90 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,40 (дд, J=6,5, 5,0 Гц, 2H), 3,12 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,06 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,98-2,86 (м, 8H), 2,52 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 1,05 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Приклад 8: 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(2-((3-метоксициклобутил)-аміно)етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенол



35 (а) Трет-бутил-(2-(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл)-1,4,6,7-тетрагідро-5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл)етил)карбамат

До суспензії 5-етил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу, HCl (600 мг, 1,45 ммоль), в DMF (20 мл) додавали трет-бутил-(2-оксоетил)карбамат (277 мг, 1,74 ммоль) і оцтову кислоту (0,25 мг, 4,35 ммоль), потім триацетоксиборгідрид натрію (922 мг, 4,35 ммоль) порціями протягом декількох хвилин і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 96 год. Реакційну суміш концентрували і очищали препаративною ВЕРХ (10-70 % ACN/вода) з одержанням солі TFA зазначеної проміжної сполуки (507 мг).

45 (b) 4-(3-(5-(2-Аміноетил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо-[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенол

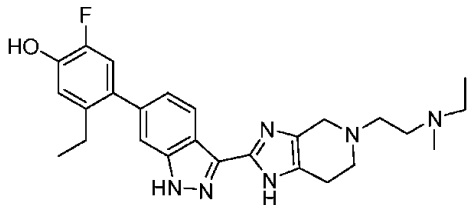
Продукт попередньої стадії (507 мг, 0,80 ммоль) розчиняли в діоксані (8 мл) і воді (1,6 мл) і потім додавали 4M HCl у діоксані (8 мл, 32 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній

температурі протягом 20 хв., заморожували і ліофілізували з одержанням HCl-солі зазначеної проміжної сполуки, яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

(с) 5-Етил-2-фтор-4-(3-(5-(2-((3-метоксициклобутил)аміно)-етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенол

- 5 Продукт попередньої стадії (393 мг, 0,80 ммоль) і оцтову кислоту (0,14 мл, 2,39 ммоль) розчиняли в DMF (10 мл), потім додавали 3-метоксициклобутан-1-он (0,094 мл, 0,88 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. і додавали триацетоксиборгідрид натрію (507 мг, 2,39 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, концентрували і очищали препаративною ВЕРХ з одержанням солі TFA зазначеної проміжної сполуки (56 мг); (m/z): [M+H]⁺ обчислено для C₂₈H₃₃FN₆O₂ 505,26, знайдено 505,3.

Приклад 9: 5-етил-4-(3-(5-(2-(етил(метил)аміно)етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-2-фторфенол



- 15 (а) Трет-бутил-(2-(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл)-1,4,6,7-тетрагідро-5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл)етил)(метил)карбамат

- Оцтову кислоту (0,166 мл, 2,90 ммоль), трет-бутилметил(2-оксоетил)карбамат (201 мг, 1,160 ммоль) і 5-етил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенол, HCl (400 мг, 0,966 ммоль), об'єднували в DMF (3,65 мл). Додавали частинами триацетоксиборгідрид натрію (615 мг, 2,90 ммоль) протягом п'яти хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом ночі і розбавляли EtOAc (50 мл). Органічний розчин промивали насич. NaHCO₃ (2×20 мл). Органічну фазу збирали, сушили (MgSO₄) і концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-15 % MeOH в DCM). Чисті фракції об'єднували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку проміжної сполуки (491 мг) у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини; (m/z): [M+H]⁺ обчислено для C₂₉H₃₅FN₆O₃ 535,28, знайдено 536.

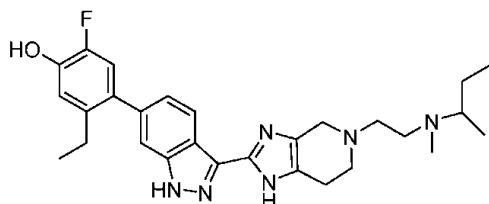
(b) 5-Етил-2-фтор-4-(3-(5-(2-(метиламіно)етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенол

- 30 Продукт попередньої стадії (0,491 г, 0,918 ммоль) розчиняли в діоксані (4,59 мл) і воді (4,59 мл) і 4н HCl у діоксані (4,59 мл, 18,36 ммоль) повільно додавали протягом 5 хв. Реакційну суміш перемішували протягом 1 год., розбавляли водою (20 мл), сушили виморожуванням при -78 °C і ліофілізували з одержанням ди-HCl-солі зазначеної в заголовку проміжної сполуки (413 мг).

(с) 5-Етил-2-фтор-4-(3-(5-(2-(метил(метил)аміно)етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-2-фторфенол

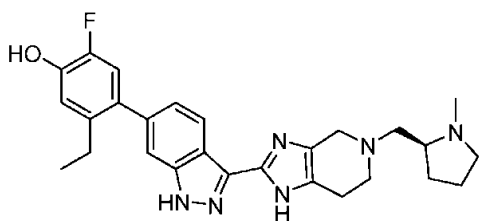
- 35 Продукт попередньої стадії (0,2 г, 0,394 ммоль) розчиняли в MeOH (1,971 мл), додавали ацетальдегід (0,11 мл, 1,971 ммоль), потім ціаноборгідрид натрію (248 мг, 3,94 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, розчиняли в 2:1 оцтова кислота:вода, відфільтровували шприцом і очищали препаративною ВЕРХ. Чисті фракції об'єднували і ліофілізували з одержанням солі TFA зазначеної в заголовку сполуки (25 мг); (m/z): [M+H]⁺ обчислено для C₂₆H₃₁FN₆O₃ 436,28, знайдено 436,2.

40 Приклад 10: 4-(3-(5-(2-(втор-бутил(метил)аміно)етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенол



- 45 Додержуючись загальної методики прикладу 9, використовуючи бутан-2-он (0,177 мл, 1,971 ммоль) замість ацетальдегіду на стадії (с), одержували TFA-сіль зазначеної в заголовку сполуки (66 мг); (m/z): [M+H]⁺ обчислено для C₂₈H₃₅FN₆O₃ 491,29, знайдено 492.

Приклад 11: (S)-5-етил-2-фтор-4-(3-(5-((1-метилпіролідин-2-іл)метил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенол



(a) Трет-бутил-(S)-2-((2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл)-1,4,6,7-тетрагідро-5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл)метил)піролідін-1-карбоксилат

До суспензії 5-етил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу (50 мг, 0,132 ммоль) і (S)-трет-бутил-2-формілпіролідін-1-карбоксилату (34,3 мг, 0,172 ммоль) у метанолі (1,34 мл) додавали ціаноборгідрид натрію (33,3 мг, 0,530 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом ночі. Додавали додатково ціаноборгідрид натрію (33,3 мг, 0,530 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 70 °С протягом 30 хв. Наступного дня додавали дві додаткові частини (S)-трет-бутил-2-формілпіролідін-1-карбоксилату (34,3 мг, 0,172 ммоль), кожну з наступним нагріванням, доданим при 70 °С протягом 1 год. Реакційну суміш розчиняли в суміші 8:2 DCM:метанол (8 мл) і очищали хроматографією на силікагелі (100 % DCM 15 хв., 0-5 % DCM:метанол, 20 хв., 5 % DCM:метанол, 20 хв.). Фракції об'єднували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку проміжної сполуки у вигляді білої воскоподібної твердої речовини (167 мг); (m/z): [M+H]⁺ обчислено для C₃₁H₃₇FN₆O₃ 561,29, знайдено 561,3.

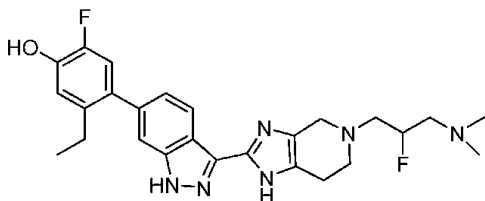
(b) (S)-5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(піролідін-2-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенол

До продукту попередньої стадії (167 мг, 0,298 ммоль) додавали DCM (14,9 мл), потім TFA (14,9 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 1 год., концентрували і розчиняли в 4:1 вода:оцтова кислота (8 мл) з 8 краплями метанолу і очищали препаративною ВЕРХ. Фракції об'єднували і концентрували з одержанням солі TFA зазначеної проміжної сполуки (70 мг) у вигляді склоподібної білої твердої речовини; (m/z): [M+H]⁺ обчислено для C₂₆H₂₉FN₆O 461,24, знайдено 461,1.

(c) (S)-5-етил-2-фтор-4-(3-(5-((1-метилпіролідін-2-іл)метил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенол

До розчину продукту попередньої стадії (70 мг, 0,152 ммоль) і 37 % розчину формальдегіду у воді (0,023 мл, 0,304 ммоль) у метанолі (15,2 мл) додавали ціаноборгідрид натрію (38,2 мг, 0,608 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом ночі. Додавали додаткову порцію формальдегіду (0,023 мл, 0,304 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом ночі і концентрували. Додавали метанол (1,52 мл) і ціаноборгідрид натрію (382 мг, 6,08 ммоль); реакційну суміш перемішували протягом 3 год.; додавали додатково ціаноборгідрид натрію (382 мг, 6,08 ммоль); реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом вихідних; концентрували; розчиняли 1:1 оцтова кислота:вода (4 мл), фільтрували і очищали препаративною ВЕРХ з одержанням солі TFA зазначеної в заголовку сполуки (36,4 мг); (m/z): [M+H]⁺ обчислено для C₂₇H₃₁FN₆O 475,25, знайдено 475,2.

Приклад 12: 4-(3-(5-(3-(диметиламіно)-2-фторпропіл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенол



(a) Трет-бутил-(3-(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл)-1,4,6,7-тетрагідро-5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл)-2-фторпропіл)карбамат

До розчину DIPEA (0,505 мл, 2,90 ммоль) і 5-етил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу, HCl (400 мг, 0,966 ммоль), в DMF (2,416 мл) додавали по краплях розчин трет-бутил-(3-бром-2-фторпропіл)-карбамату (248 мг, 0,966 ммоль) в DMF (2,416 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали додатково трет-бутил-(3-бром-2-фторпропіл)карбамат (248 мг, 0,966 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі, концентрували під вакуумом і очищали хроматографією на силікагелі (MeOH:DCM) з одержанням зазначеної в заголовку проміжної сполуки (286 мг, 0,518 ммоль, 54 % вихід); (m/z): [M+H]⁺ обчислено для C₂₉H₃₄F₂N₆O₃ 553,27,

знайдено 553.

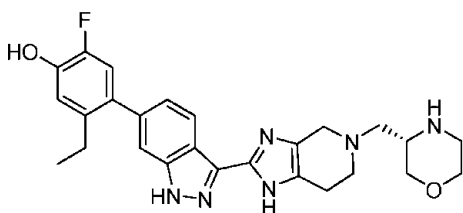
(b) 4-(3-(5-(3-Аміно-2-фторпропіл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенол

5 Продукт попередньої стадії (0,286 г, 0,518 ммоль) розчиняли в діоксані (2,15 мл) і воді (0,48 мл) і 4М HCl у діоксані (2,15 мл, 8,60 ммоль) повільно додавали протягом 5 хв. і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., заморожували і ліофілізували з одержанням HCl-солі зазначеної проміжної сполуки (261 мг); (m/z): [M+H]⁺ обчислено для C₂₄H₂₆F₂N₆O 453,21, знайдено 453.

10 (c) 4-(3-(5-(3-(Диметиламіно)-2-фторпропіл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенол

Продукт попередньої стадії (0,261 г, 0,497 ммоль) і 37 % розчин формальдегіду у воді (0,083 мл, 1,043 ммоль) об'єднували в MeOH (4,97 мл). Додавали ціаноборгідрид натрію (0,156 г, 2,484 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом декількох годин. Додавали боргідрид натрію. Реакційну суміш концентрували і очищали препаративною ВЕРХ. Чисті фракції об'єднували і ліофілізували з одержанням солі TFA зазначеної в заголовку сполуки (30 мг); (m/z): [M+H]⁺ обчислено для C₂₆H₃₀F₂N₆O 481,24, знайдено 481.

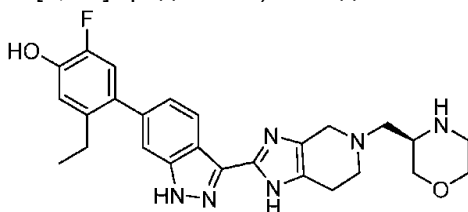
15 Приклад 13: (S)-5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(морфолін-3-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенол



20 До розчину 5-етил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу, TFA (100 мг, 0,203 ммоль), і трет-бутил-(R)-3-формілморфолін-4-карбоксилату (285 мг, 1,325 ммоль) в MeOH (5 мл) додавали ціаноборгідрид натрію (167 мг, 2,65 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі.

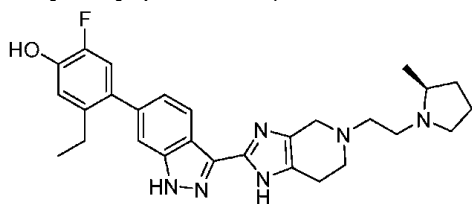
25 Реакційну суміш концентрували і додавали TFA (3 мл) при 0 °С. Через 30 хв., реакційну суміш концентрували і очищали препаративною ВЕРХ (2-70 % ACN/вода) з одержанням солі TFA зазначеної в заголовку сполуки (55,2 мг); (m/z): [M+H]⁺ обчислено для C₂₆H₂₉FN₆O₂ 477,23, знайдено 477,1. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,16 (дд, J=8,5, 0,9 Гц, 1H), 7,55 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 6,94 (д, J=11,6 Гц, 1H), 6,90 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,04 (ддд, J=15,8, 12,7, 3,4 Гц, 2H), 3,97-3,72 (м, 4H), 3,66 (тд, J=8,2, 7,3, 3,1 Гц, 1H), 3,57 (дд, J=12,5, 9,1 Гц, 1H), 3,35-3,32 (м, 1H), 3,28-3,12 (м, 2H), 3,07-2,96 (м, 1H), 2,96-2,90 (м, 2H), 2,88 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,52 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 1,05 (т, J=7,5 Гц, 3H).

30 Приклад 14: (R)-5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(морфолін-3-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенол



35 Використовуючи спосіб, аналогічний способу прикладу 13, у масштабі 0,159 ммоль, одержували TFA-сіль зазначеної в заголовку сполуки (29,1 мг); (m/z): [M+H]⁺ обчислено для C₂₆H₂₉FN₆O₂ 477,23, знайдено 477,1.

Приклад 15: (S)-5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(2-(метилпіролідін-1-іл)етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенол



40 (a) 4-(3-(5-(2,2-Диметоксіетил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенол

До суміші 5-етил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу, HCl (200 мг, 0,483 ммоль), і 2,2-диметоксіацетальдегіду (0,146 мл, 0,966 ммоль) в MeOH (4,83 мл) додавали ціаноборгідрид натрію (121 мг, 1,933 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, концентрували і очищали хроматографією на силікагелі (10 % MeOH в DCM) з одержанням зазначеної в заголовку проміжної сполуки (210 мг); (m/z): [M+H]⁺ обчислено для C₂₅H₂₈FN₅O₃ 466,22, знайдено 466.

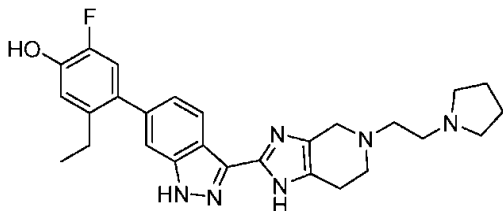
(b) 2-(2-(6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл)-1,4,6,7-тетрагідро-5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл)етан-1,1-діол

Продукт попередньої стадії (210 мг, 0,0451 ммоль) розчиняли в MeTHF (4 мл) і додавали 3N HCl у воді (4 мл, 12 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 днів, концентрували, розчиняли в суміші 1:1 оцтова кислота:вода, і очищали препаративною ВЕРХ. Чисті фракції об'єднували і ліофілізували з одержанням зазначеної в заголовку проміжної сполуки (150 мг); (m/z): [M+H]⁺ обчислено для C₂₃H₂₄FN₅O₃ 438,19, знайдено 438.

(c) (S)-5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(2-(2-метилпіролідін-1-іл)етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенол

До суміші продукту попередньої стадії (20 мг, 0,046 ммоль) і (S)-2-метилпіролідину (19 мг, 0,229 ммоль) в MeOH (0,5 мл) додавали ціаноборгідрид натрію (28,7 мг, 0,457 ммоль) в MeOH (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, розчиняли в 2:1 оцтова кислота:вода і очищали препаративною ВЕРХ з одержанням солі TFA зазначеної в заголовку сполуки (6 мг, 0,0084 ммоль, 18 % вихід); (m/z): [M+H]⁺ обчислено для C₂₈H₃₃FN₆O 489,27, знайдено 489,2.

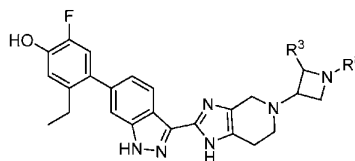
Приклад 16: 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(2-(піролідін-1-іл)етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенол



До розчину 5-етил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу (30 мг, 0,079 ммоль) в DMF (500 мкл) додавали 1-(2-брометил)піролідін (21,23 мг, 0,119 ммоль) і DIPEA (69,2 мкл, 0,397 ммоль). Реакційну суміш закривали і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., концентрували, розчиняли в 1:1 оцтова кислота:вода, і очищали препаративною ВЕРХ з одержанням солі TFA зазначеної в заголовку сполуки (18 мг, 0,026 ммоль, 32 % вихід); (m/z): [M+H]⁺ обчислено для C₂₇H₃₁FN₆O 475,25, знайдено 475,2.

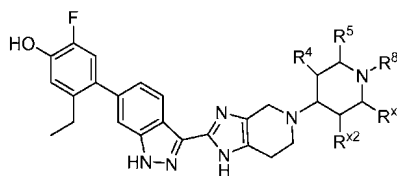
Використовуючи аналогічні способи синтезу, були одержані сполуки з таблиць 1-19. У наступних таблицях пробіл у будь-якому стовпці вказує атом водню, * у структурі заголовка таблиці вказує на хіральний центр, а позначення (R) або (S) перед замісником позначає конфігурацію атома вуглецю, до якого приєднаний замісник.

Таблиця 1



Прикл. №	R ⁸	R ³	Формула	Обчислено [M+H] ⁺	Знайдено [M+H] ⁺
1-1	-(CH ₂) ₂ OH		C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O ₂	477,23	477,2
1-2		-CH ₃	C ₂₅ H ₂₇ FN ₆ O	447,22	447
1-3	-C ₂ H ₅		C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O	461,24	461,2
1-4	-(CH ₂) ₃ SCH ₃		C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ OS	521,24	521,2
1-5			C ₂₉ H ₃₀ FN ₇ O	512,25	512,3
1-6	-(CH ₂) ₂ OCH ₃		C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491,25	491,1
1-7	-(CH ₂) ₃ OCH ₃		C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂	505,27	505,2
1-8	-(CH ₂) ₂ CN		C ₂₇ H ₂₈ FN ₇ O	486,23	486,1
1-9	-(CH ₂) ₂ SCH ₃		C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ OS	507,23	507,2
1-10	cBu		C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O	487,25	487,2
1-11	-CH ₂ iPr		C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489,27	489,2
1-12	оксетан-3-іл		C ₂₇ H ₂₉ FN ₆ O ₂	489,23	489,1
1-13	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)SCH ₃		C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ OS	535,26	535,1
1-14	-CH ₃	-CH ₃	C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O	461,24	461
1-15			C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O ₃ S	551,22	551,1
1-16	тетрагідропіран-4-іл		C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₂	517,27	517,3
1-17			C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₂	517,27	517,2
1-18	-CH ₂ cPr		C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O	487,25	487,2

Таблиця 2



Прикл. №	R ⁸	R ⁴ , R ⁵ , R ^{x1} , R ^{x2}	Формула	Обчислено [M+H] ⁺	Знайдено [M+H] ⁺
2-1	-CH ₃	R ⁵ = -C(O)OCH ₃	C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₃	533,26	533
2-2		R ⁴ = -C(O)OC ₂ H ₅	C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₃	533,26	533,1
2-3			C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O	461,24	461,2
2-4		R ⁵ = (R)CH ₃	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O	475,25	475,2
2-5		R ⁵ = (R)CH ₃ R ^{x1} = (R)CH ₃	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489,27	489
2-6	cBu		C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O	515,29	515,2
2-7	-CH ₂ iPr		C ₃₀ H ₃₇ FN ₆ O	517,30	517,2
2-8			C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O ₃ S	579,25	579,2
2-9	оксетан-3-іл		C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₂	517,27	517,2

Продовження Таблица 2

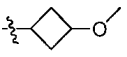
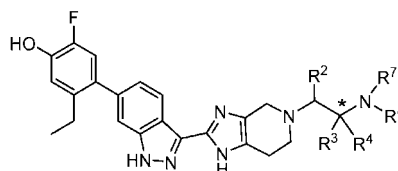



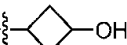
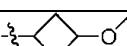
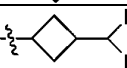

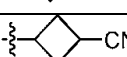

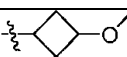
2-10	-CH ₂ -феніл		C ₃₃ H ₃₅ FN ₆ O	551,29	551,2
2-11	-(CH ₂) ₂ CN		C ₂₉ H ₃₂ FN ₇ O	514,27	514,2
2-12	тетрагідро-піран-4-іл		C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O ₂	545,30	545,3
2-13	cPr		C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O	501,27	501,2
2-14	оксетан-3-іл	R ⁴ і R ^{x2} утворюють -(CH ₂) ₂ -	C ₃₁ H ₃₄ F ₂ N ₆ O ₂	561,27	561,2
2-15	тетрагідро-піран-4-іл	R ⁴ і R ^{x2} утворюють -(CH ₂) ₂ -	C ₃₃ H ₃₈ F ₂ N ₆ O ₂	589,30	589,2
2-16	-CH ₂ iPr	R ⁴ і R ^{x2} утворюють -(CH ₂) ₂ -	C ₃₂ H ₃₆ F ₂ N ₆ O	559,29	559,2
2-17		R ⁴ і R ^{x2} утворюють -(CH ₂) ₂	C ₃₃ H ₃₈ F ₂ N ₆ O ₂	589,30	589,2
2-18	-C ₂ H ₅		C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489,27	489,2
2-19	-CH ₂ CH ₂ F		C ₂₈ H ₃₂ F ₂ N ₆ O	507,26	507,3
2-20	iPr		C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O	503,29	503,3

Таблица 3

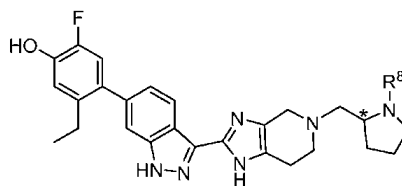


Прикл. №	R ⁸	R ² , R ³ , R ⁴ , R ⁷	*	Формула	Обчислено [M+H] ⁺	Знайден о [M+H] ⁺
3-1				C ₂₇ H ₂₈ FN ₇ O	486,23	486,1
3-2	cBu	R ⁷ =-CH ₃		C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489,27	489,2
3-3	iPr	R ⁷ =-CH ₃		C ₂₇ H ₃₃ FN ₆ O	477,27	477,2
3-4	-CH ₃	R ³ =-CH ₃ , R ⁴ =-CH ₃ , R ⁷ =-CH ₃		C ₂₇ H ₃₃ FN ₆ O	477,27	477,1
3-5	-CH ₃	R ³ =-CH ₃ , R ⁷ =-CH ₃	(S)	C ₂₆ H ₃₁ FN ₆ O	463,25	463,2
3-6				C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491,25	491,2
3-7				C ₂₃ H ₂₅ FN ₆ O	421,21	421,1
3-8	-CH ₃	R ² і R ³ утворюють -(CH ₂) ₃ -, R ⁷ =-CH ₃		C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489,27	489,2
3-9		R ³ =-CH ₃	(S)	C ₂₄ H ₂₇ FN ₆ O	435,22	435
3-10	-(CH ₂) ₂ SCH ₃			C ₂₆ H ₃₁ FN ₆ O S	495,23	495,1
3-11	cBu			C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O	475,25	475,2
3-12	-(CH ₂) ₃ SCH ₃			C ₂₇ H ₃₃ FN ₆ O S	509,24	509,1
3-13	-(CH ₂) ₂ CN			C ₂₆ H ₂₈ FN ₇ O	474,23	474,1
3-14				C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O	503,29	503,2
3-15	-C ₂ H ₅			C ₂₅ H ₂₉ FN ₆ O	449,24	449,2
3-16	-CH ₃			C ₂₄ H ₂₇ FN ₆ O	435,22	435,1
3-17		R ³ =-CH ₃ R ⁴ =-CH ₃		C ₂₅ H ₂₉ FN ₆ O	449,24	449,1
3-18	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)SCH ₃			C ₂₈ H ₃₅ FN ₆ O S	523,26	523,2
3-19		R ³ =-CH((R)CH ₃)OH	(R)	C ₂₅ H ₂₉ FN ₆ O ₂	465,23	465

Продовження Таблиця 3

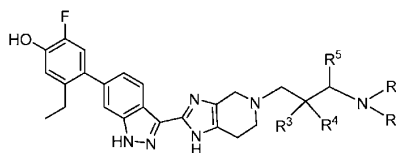
3-20				$C_{27}H_{31}FN_6O_2$	491,25	491,2
3-21		$R^2=-CH_3$ $R^4=-CH_3$		$C_{25}H_{29}FN_6O$	449,24	449,2
3-22		$R^7=-CH_3$		$C_{29}H_{35}FN_6O_2$	519,28	519
3-23				$C_{28}H_{31}F_3N_6O$	525,25	525,2
3-24				$C_{28}H_{33}FN_6O$	489,27	489,2
3-25				$C_{28}H_{30}FN_7O$	500,25	500,2
3-26				$C_{29}H_{35}FN_6O_2$	519,28	519,2
3-27	$CH_2C(CH_3)_2CH_2OC_2H_5$			$C_{30}H_{39}FN_6O_2$	535,31	535,3
3-28	$-CH_3$	$R^3=(R)CH_2OH$, $R^7=-CH_3$		$C_{26}H_{31}FN_6O_2$	479,25	479
3-29	$-CH_3$	$R^3=(S)CH_2OH$, $R^7=-CH_3$		$C_{26}H_{31}FN_6O_2$	479,25	479
3-30				$C_{28}H_{33}FN_6O_2$	505,27	505,2
3-31	тетрагідро-піран-4-іл	$R^7=-CH_3$		$C_{29}H_{35}FN_6O_2$	519,28	519
3-32	оксетан-3-іл	$R^7=-CH_3$		$C_{27}H_{31}FN_6O_2$	491,25	491,2
3-33	$-CH_2iPr$	$R^7=-CH_3$		$C_{28}H_{33}FN_6O$	489,27	489
3-34	cPr	$R^7=-CH_3$		$C_{27}H_{31}FN_6O$	475,25	475,3
3-35	піридин-4-іл	$R^7=-CH_3$		$C_{29}H_{30}FN_7O$	512,25	512,2

Таблиця 4



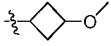
Прикл. №	R ⁸	*	Формула	Обчислено [M+H] ⁺	Знайдено [M+H] ⁺
4-1		(S)	C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O	461,24	461,2
4-2		(R)	C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O	461,24	461,2
4-3	-CH ₃	(R)	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O	475,25	475,2
4-4	-C ₂ H ₅	(R)	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489,27	489,2
4-5	-CH ₂ iPr	(R)	C ₃₀ H ₃₇ FN ₆ O	517,30	517,2
4-6	cBu	(R)	C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O	515,29	515,2
4-7	iPr	(R)	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O	503,29	503,2
4-8	оксетан-3-іл	(R)	C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₂	517,27	517,2
4-9	-CH ₂ iPr	(S)	C ₃₀ H ₃₇ FN ₆ O	517,30	517,2
4-10	-cBu	(S)	C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O	515,29	515,2
4-11	тетрагідропіран-4-іл	(S)	C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O ₂	545,30	545,2
4-12	-C ₂ H ₅	(S)	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489,27	489,2
4-13	-CH ₂ cPr	(R)	C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O	515,29	515,2
4-14	iPr	(S)	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O	503,29	503,2
4-15	-CH ₂ cPr	(S)	C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O	515,29	515,2
4-16	оксетан-3-іл	(S)	C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₂	517,27	517,2
4-17	феніл	(R)	C ₃₁ H ₃₂ FN ₇ O	538,27	538,2
4-18	феніл	(S)	C ₃₁ H ₃₂ FN ₇ O	538,27	538,2
4-19	cPr	(S)	C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O	501,27	501,2
4-20	cPr	(R)	C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O	501,27	501,2

Таблиця 5

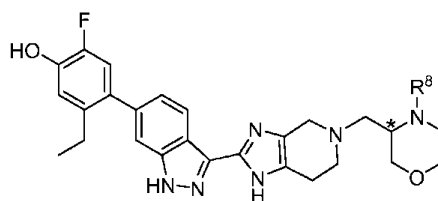


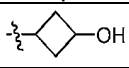
Прикл. №	R ⁸	R ³ , R ⁴ , R ⁵ , R ⁷	Формула	Обчислено [M+H] ⁺	Знайдено [M+H] ⁺
5-1	-CH ₃	R ³ =-CH ₃ , R ⁴ =-CH ₃ R ⁷ =-CH ₃	C ₂₈ H ₃₅ FN ₆ O	491,29	491,2
5-2	iPr	R ³ =-OH R ⁷ =-CH ₃	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂	505,27	505
5-3	-CH ₃	R ³ =-OH R ⁷ =-CH ₃	C ₂₆ H ₃₁ FN ₆ O ₂	479,25	479
5-4	-CH ₃	R ³ =-OH R ⁴ =-CH ₃ R ⁷ =-CH ₃	C ₂₇ H ₃₃ FN ₆ O ₂	493,27	493

Продовження Таблица 5

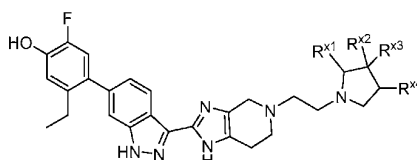
5-5		R ³ =-OH R ⁴ =-CH ₃	C ₂₅ H ₂₉ FN ₆ O ₂	465,23	465
5-6		R ⁵ =(S)феніл	C ₃₀ H ₃₁ FN ₆ O	511,25	511,1
5-7		R ³ =(S)OH	C ₂₆ H ₃₁ FN ₆ O ₂	479,25	479
5-8		R ³ =(R)OH	C ₂₆ H ₃₁ FN ₆ O ₂	479,25	479
5-9	-(CH ₂) ₂ CN	R ³ =-OH, R ⁷ =-CH ₃	C ₂₈ H ₃₂ FN ₇ O ₂	518,26	518,2
5-10	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	R ³ =-OH, R ⁷ =-CH ₃	C ₂₈ H ₃₅ FN ₆ O ₃	523,28	523,2
5-11	iPr	R ³ =-OH, R ⁷ =-CH ₃	C ₂₈ H ₃₅ FN ₆ O ₂	507,28	507,2
5-12	-C ₂ H ₅	R ³ =-OH, R ⁷ =-CH ₃	C ₂₇ H ₃₃ FN ₆ O ₂	493,27	493,2
5-13	-CH ₃	R ³ =-CH ₃ , R ⁷ =-CH ₃	C ₂₇ H ₃₃ FN ₆ O	477,27	477
5-14		R ³ =F	C ₂₄ H ₂₆ F ₂ N ₆ O	453,21	453
5-15	-CH ₃	R ⁷ =-CH ₃	C ₂₆ H ₃₁ FN ₆ O	463,25	463,1
5-16	cPr	R ⁷ =-CH ₃	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489,27	489,2
5-17	iPr	R ⁷ =-CH ₃	C ₂₈ H ₃₅ FN ₆ O	491,29	491,1
5-18	cBu	R ⁷ =-CH ₃	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O	503,29	503,6
5-19		R ⁷ =-CH ₃	C ₃₀ H ₃₇ FN ₆ O ₂	533,30	533,6
5-20	тетрагідро-піран-4-іл	R ⁷ =-CH ₃	C ₃₀ H ₃₇ FN ₆ O ₂	533,30	533,6
5-21	-CH ₂ CH ₂ F	R ⁷ =-CH ₃	C ₂₇ H ₃₂ F ₂ N ₆ O	495,26	495,1

Таблиця 6



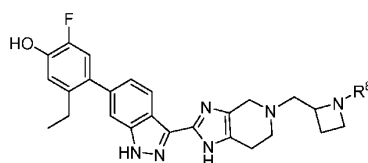
Прикл. №	R ⁸	*	Формула	Обчислено [M+H] ⁺	Знайдено [M+H] ⁺
6-1	-CH ₃	(S)	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491,25	491,1
6-2	-CH ₃	(R)	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491,25	491,2
6-3	-CH ₂ феніл	(R)	C ₃₃ H ₃₅ FN ₆ O ₂	567,28	567,2
6-4		(R)	C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O ₃	547,28	547,2
6-5	-CH ₂ CH ₂ OH	(R)	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₃	521,26	521,3

Таблиця 7



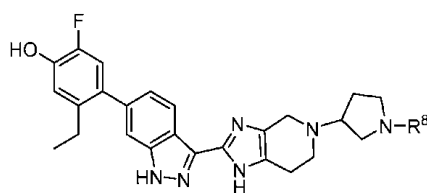
Прикл. №	R ^{x1} , R ^{x2} , R ^{x3} , R ^{x4}	Формула	Обчислено [M+H] ⁺	Знайдено [M+H] ⁺
7-1	R ^{x2} =(R)F	C ₂₇ H ₃₀ F ₂ N ₆ O	493,25	493,2
7-2	R ^{x2} =(S)F	C ₂₇ H ₃₀ F ₂ N ₆ O	493,25	493,2
7-3		C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O	475,25	475,2
7-4	R ^{x3} і R ^{x4} утворюють -CH ₂ -	C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O	487,25	487,6
7-5	R ^{x1} =-CH ₂ OCH ₃	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂	519,28	519,2
7-6	R ^{x2} =OH	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491,25	491,2
7-7	R ^{x2} =-C ₂ H ₅	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O	503,29	503,2
7-8	R ^{x2} =феніл	C ₃₃ H ₃₅ FN ₆ O	551,29	551,2
7-10	R ^{x2} =(S)CH ₂ OH	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂	505,27	505,2
7-11	R ^{x2} =-OiPr	C ₃₀ H ₃₇ FN ₆ O ₂	533,30	533,2
7-12	R ^{x2} =-CH ₂ OCH ₃	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂	519,28	519,2

Таблиця 8



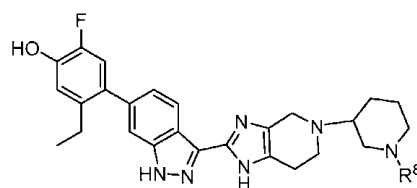
Прикл. №	R ⁸	Формула	Обчислено [M+H] ⁺	Знайдено [M+H] ⁺
8-1		C ₂₅ H ₂₇ FN ₆ O	447,22	447,2
8-2	-CH ₃	C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O	461,24	461,2
8-3	cBu	C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O	501,27	501,2
8-4	-CH ₂ cPr	C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O	501,27	501,2
8-5	iPr	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489,27	489,1
8-6	тетрагідропіран-4-іл	C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O ₂	531,28	531,2
8-7	-CH ₂ iPr	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O	503,29	503,2
8-8	-C ₂ H ₅	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O	475,25	475,1
8-9	феніл	C ₃₀ H ₃₀ FN ₇ O	524,25	524,2
8-10	cPr	C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O	487,25	487,2
8-11	оксетан-3-іл	C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O ₂	503,25	503,2

Таблиця 9



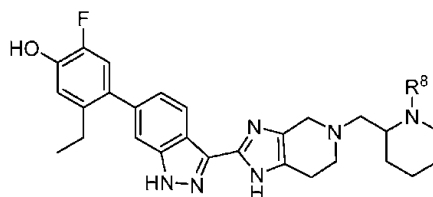
Прикл. №	R ⁸	Формула	Обчислено [M+H] ⁺	Знайдено [M+H] ⁺
9-1		C ₂₅ H ₂₇ FN ₆ O	447,22	447,1
9-2	-CH ₃	C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O	461,24	461,2
9-3	оксетан-3-іл	C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O ₂	503,25	503,1
9-4	-CH ₂ iPr	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O	503,29	503,2
9-5		C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₃ S	565,23	565,2
9-6	cBu	C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O	501,27	501,3
9-7	-C ₂ H ₅	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O	475,25	475,2
9-8	iPr	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489,27	489,2
9-9	-CH ₂ cPr	C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O	501,27	501,2
9-10	тетрагідропіран-4-іл	C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O ₂	531,28	531,2
9-11	cPr	C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O	487,25	487,2
9-12	феніл	C ₃₀ H ₃₀ FN ₇ O	524,25	524,2

Таблиця 10



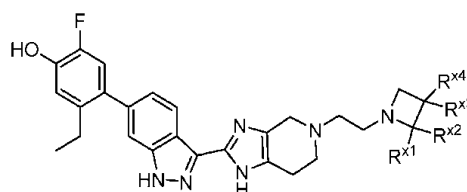
Прикл. №	R ⁸	Формула	Обчислено [M+H] ⁺	Знайдено [M+H] ⁺
10-1	iPr	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O	503,29	503,2
10-2	-CH ₂ iPr	C ₃₀ H ₃₇ FN ₆ O	517,30	517,2
10-3	-CH ₂ cPr	C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O	515,29	515,2
10-4	-C ₂ H ₅	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489,27	489,2
10-5	cBu	C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O	515,29	515,2
10-6	оксетан-3-іл	C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₂	517,27	517,2
10-7	тетрагідропіран-4-іл	C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O ₂	545,30	545,2
10-8	-CH ₃	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O	475,25	475,2
10-9	cPr	C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O	501,27	501,2
10-10	феніл	C ₃₁ H ₃₂ FN ₇ O	538,27	538,2

Таблиця 11



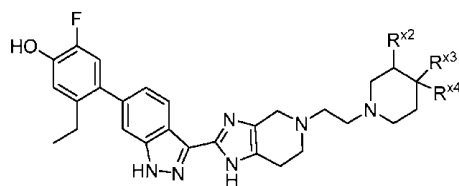
Прикл. №	R ⁸	Формула	Обчислено [M+H] ⁺	Знайдено [M+H] ⁺
11-1	-CH ₃	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489,27	489,2
11-2	-C ₂ H ₅	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O	503,29	503,2
11-3	оксетан-3-іл	C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O ₂	531,28	531,2
11-4	-CH ₂ iPr	C ₃₁ H ₃₉ FN ₆ O	531,32	531,2
11-5	-CH ₂ cPr	C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O	529,30	529,2
11-6	cBu	C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O	529,30	529,2
11-7	тетрагідропіран-4-іл	C ₃₂ H ₃₉ FN ₆ O ₂	559,31	559,2
11-8	iPr	C ₃₀ H ₃₇ FN ₆ O	517,30	517,2
11-9	cPr	C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O	515,29	515,2
11-10		C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O	475,25	475,2

Таблиця 12



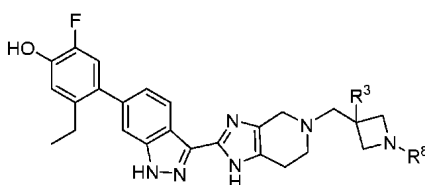
Прикл. №	R ^{x1} , R ^{x2} , R ^{x3} , R ^{x4}	Формула	Обчислено [M+H] ⁺	Знайдено [M+H] ⁺
12-1	R ^{x3} =-CN	C ₂₇ H ₂₈ FN ₇ O	486,23	486,1
12-2	R ^{x3} =-CN, R ^{x4} =-CH ₃	C ₂₈ H ₃₀ FN ₇ O	500,25	500,2
12-3	R ^{x1} =-CH ₃ , R ^{x2} =-CH ₃	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489,27	489,2
12-4	R ^{x3} =-CH ₃	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O	475,25	475,1
12-5	R ^{x3} =-CH ₃ , R ^{x4} =-OCH ₃	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂	505,27	505,2
12-6	R ^{x3} =-CH ₂ CH ₂ OH	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂	505,27	505,2
12-7	R ^{x3} =-CH ₃ , R ^{x4} =-CH ₃	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489,27	489,2
12-8	R ^{x3} =-CH ₂ OC ₂ H ₅	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂	519,28	519,2
12-9	R ^{x3} =феніл	C ₃₂ H ₃₃ FN ₆ O	537,27	537,2
12-10	R ^{x3} =-CH ₃ , R ^{x4} =-OH	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491,25	491,2
12-11		C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O	461,24	461,2
12-12	R ^{x3} =-CH ₂ OH	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491,25	491,1
12-13	R ^{x3} і R ^{x4} утворюють -(CH ₂) ₅ -	C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O	529,30	529,2
12-14	R ^{x3} і R ^{x4} утворюють -CH ₂ OCH ₂ -	C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O ₂	503,25	503,2
12-15	R ^{x1} =феніл	C ₃₂ H ₃₃ FN ₆ O	537,27	536,6

Таблиця 13



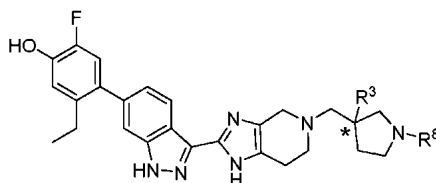
Прикл. №	R ^{x2} , R ^{x3} , R ^{x4}	Формула	Обчислено [M+H] ⁺	Знайдено [M+H] ⁺
13-1		C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489,27	489,2
13-2	R ^{x3} =-OH	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂	505,27	505,2
13-3	R ^{x3} =-OCH ₃	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂	519,28	519,2
13-4	R ^{x3} =F	C ₂₈ H ₃₂ F ₂ N ₆ O	507,26	507,2
13-5	R ^{x3} =-CN	C ₂₉ H ₃₂ FN ₇ O	514,27	514,2
13-6	R ^{x3} =-CH ₂ OH	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂	519,28	519,2
13-7	R ^{x3} і R ^{x4} утворюють -(CH ₂) ₃ -	C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O	529,30	529,3
13-8	R ^{x2} =-CH ₂ OH	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂	519,28	519,2
13-9	R ^{x2} =-OH	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂	505,27	505,2

Таблиця 14



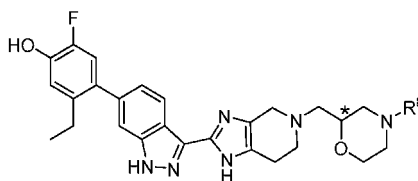
Прикл. №	R ⁸	R ³	Формула	Обчислено [M+H] ⁺	Знайдено [M+H] ⁺
14-1		-OCH ₃	C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O ₂	477,23	477
14-2	-CH ₃	-OH	C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O ₂	477,23	477
14-3		-OH	C ₂₅ H ₂₇ FN ₆ O ₂	463,22	463
14-4	-CH ₃	-OCH ₃	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491,25	490
14-5	-CH ₃		C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O	461,24	461,1
14-6	-CH ₃	F	C ₂₆ H ₂₈ F ₂ N ₆ O	479,23	479
14-7			C ₂₅ H ₂₇ FN ₆ O	447,22	447,1
14-8		F	C ₂₅ H ₂₆ F ₂ N ₆ O	465,21	465
14-9	cPr		C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O	487,25	487,2
14-10	-(CH ₂) ₂ CN		C ₂₈ H ₃₀ FN ₇ O	500,25	500,2
14-11			C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O ₂	531,28	531,3
14-12	cBu		C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O	501,27	501,3
14-13	-(CH ₂) ₃ OCH ₃		C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂	519,28	519,3
14-14	-(CH ₂) ₂ OCH ₃		C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O ₂	505,27	505,2
14-15	оксетан-3-іл		C ₂₈ H ₃₁ FN ₆ O ₂	503,25	503,2

Таблиця 15



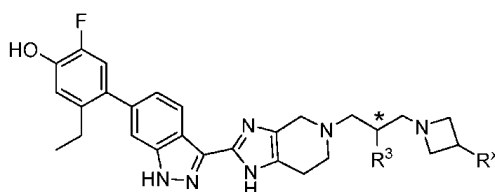
Прикл. №	R ⁸	R ³	*	Формула	Обчислено [M+H] ⁺	Знайдено [M+H] ⁺
15-1	-CH ₃	-OH		C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491,25	491
15-2		-OH		C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O ₂	477,23	477
15-3			(R)	C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O	461,24	461,1
15-4	-iPr			C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O	503,29	503,6
15-4	cBu			C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O	515,29	515,6
15-6				C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O ₂	545,30	545,6
15-7	cPr			C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O	501,27	501,2
15-8	-CH ₂ CH ₂ F			C ₂₈ H ₃₂ F ₂ N ₆ O	507,26	507,1
15-9	-CH ₃			C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O	475,25	475,2
15-10	тетрагідро-піран-4-іл			C ₃₁ H ₃₇ FN ₆ O ₂	545,30	545,2

Таблиця 16



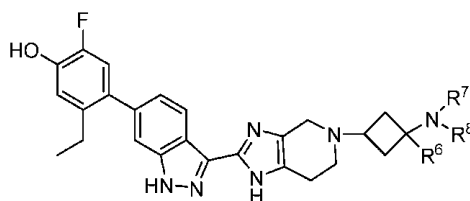
Прикл. №	R ⁸	*	Формула	Обчислено [M+H] ⁺	Знайдено [M+H] ⁺
16-1	-CH ₃	(R)	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491,25	491,2
16-2		(R)	C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O ₂	477,23	477,2
16-3		(S)	C ₂₆ H ₂₉ FN ₆ O ₂	477,23	477,2
16-4	cBu	(S)	C ₃₀ H ₃₅ FN ₆ O ₂	531,28	531,2
16-5	cPr	(S)	C ₂₉ H ₃₃ FN ₆ O ₂	517,27	517,3
16-6	iPr	(S)	C ₂₉ H ₃₅ FN ₆ O ₂	519,28	519,6

Таблиця 17



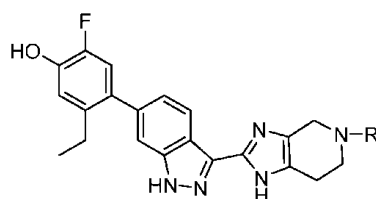
Прикл. №	R ³	R ^x	*	Формула	Обчислено [M+H] ⁺	Знайдено [M+H] ⁺
17-1	-OH		(S)	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491,25	491
17-2	-OH		(R)	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491,25	491
17-3		-CHF ₂		C ₂₈ H ₃₁ F ₃ N ₆ O	525,25	525,2

Таблиця 18



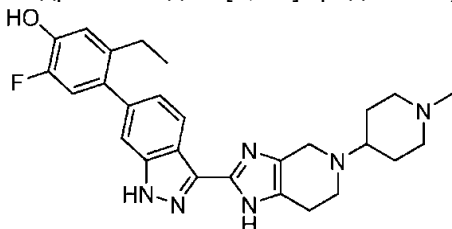
Прикл. №	R ⁸	R ⁶ , R ⁷	Формула	Обчислено [M+H] ⁺	Знайдено [M+H] ⁺
18-1	-CH ₃	R ⁷ = -CH ₃	C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O	475,25	475,2
18-2	-CH ₃	R ⁶ = -CH ₃ , R ⁷ = -CH ₃	C ₂₈ H ₃₃ FN ₆ O	489,27	489
18-3			C ₂₅ H ₂₇ FN ₆ O	447,22	447,2

Таблиця 19



Прикл. №	R	Формула	Обчислено [M+H] ⁺	Знайдено [M+H] ⁺
19-1		C ₂₇ H ₃₁ FN ₆ O ₂	491,25	491,1
19-2		C ₂₉ H ₃₄ F ₂ N ₆ O	521,28	521,1

Приклад 17: кристалічний гідрат 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпіперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу



В 3 л флакон додавали NMP (239 мл) і 5-етил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенол, 2HCl (74,5 г, 165 ммоль), при перемішуванні, потім NMP (74 мл). Додавали оцтову кислоту (31,3 мл) і реакційну суміш нагрівали до 55 °С протягом 10 хв. і потім охолоджували до 25 °С. 1-Метилпіперидин-4-он (61,0 мл, 496 ммоль) додавали однією порцією і реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 30 хв. і охолоджували до 15 °С. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (98 г, 463 ммоль) і зовнішню оболонку встановлювали на 20 °С після 5 хв. Через 3 год., гідроксид амонію (365 мл, 5790 ммоль) додавали по краплях протягом 45 хв., підтримуючи температуру нижче 25 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 1,5 год. при 20 °С, утворюючи не зовсім білу суспензію. Додавали метанол (709 мл) і реакційну суміш повільно перемішували протягом ночі при 55 °С. Додавали воду (1,19 л) протягом 30 хв. при 55 °С і суміш охолоджували до 10 °С, перемішували протягом 2 год. і фільтрували. Осад на фільтрі промивали 1:1 MeOH:вода (334 мл), сушили на фільтрі протягом 20 хв. і при 45 °С під вакуумом з відведенням азоту для одержання жовтої твердої речовини (87 г).

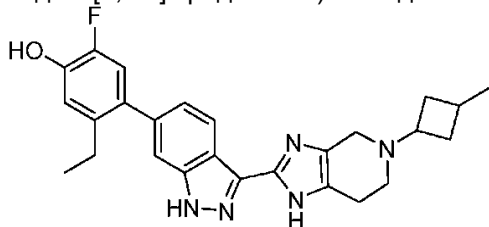
До твердої речовини додавали 5 % води/ацетону (1,5 л) при 50 °С при повільному перемішуванні і реакційну суміш нагрівали при 55 °С протягом 6 год., охолоджували до 10 °С, фільтрували і промивали 5 % водою/ацетоном (450 мл). Тверді речовини сушили протягом ночі при 50 °С під вакуумом з відведенням азоту, зрівноважували на повітрі протягом 20 годин, сушили у вакуумній печі протягом 48 годин і зрівноважували повітрям з одержанням зазначеної

в заголовку сполуки (71,3 г, 91 % вихід) у вигляді вільнотекучої блідо-жовтої твердої речовини. Метод ВЕРХ С, час утримання 12,29 хв.

Приклад 18: кристалічний гідрат 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпіперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл)фенолу

У флакон додавали 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпіперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл)фенол (45,4 г, 95 ммоль) і воду (450 мл) і 37 % NH_4OH (11,25 мл) і суспензію перемішували протягом 10 хв. і фільтрували. Вологий осад на фільтрі переносили у флакон 2 л і додавали 2,5 % вода/ацетон (900 мл) і суспензію перемішували протягом ночі. Додавали додаткову воду (23 мл) і суміш перемішували протягом 48 год., нагрівали до 55 °С і перемішували при 55 °С протягом ночі. Додавали додаткову воду (69 мл) і суспензію перемішували при 25 °С протягом ночі і нагрівали до 55 °С. Через 3 год. додавали додаткову порцію води (23 мл), суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і промивали 15 % вода/ацетон (250 мл). Тверді речовини сушили протягом ночі у вакуумній печі при 50 °С з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (32,4 г, 68,3 ммоль, 72 % вихід, 99/2 % чистота). Метод ВЕРХ С, час утримання 12,27 хв. ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,24 (дд, $J=8,4$, 0,8 Гц, 1H), 7,39 (т, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=8,4$, 1,4 Гц, 1H), 6,93 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,00 (дд, $J=10,0$, 4,0 Гц, 4H), 2,81 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,68-2,57 (м, 1H), 2,53 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,18-2,06 (м, 2H), 1,99 (д, $J=11,9$ Гц, 2H), 1,75 (тд, $J=12,4$, 3,7 Гц, 2H), 1,05 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

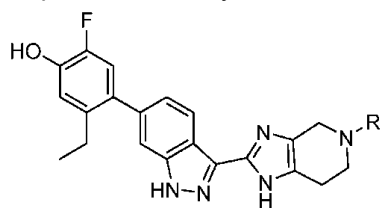
Порівняльний приклад С-1: 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(3-метилциклобутил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл)фенол



До розчину 5-етил-2-фтор-4-(3-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл)фенолу, TFA (60 мг, 0,122 ммоль), і 3-метилциклобутан-1-ону (51 мг, 0,610 ммоль) в MeOH (1,221 мл) додавали ціаноборгідрид натрію (77 мг, 1,221 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 4 год. Реакційну суміш концентрували ротаційним випаровуванням, розчиняли в 2:1 оцтова кислота:вода (1,5 мл) і очищали препаративною ВЕРХ з одержанням солі TFA зазначеної в заголовку сполуки (40 мг); (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ обчислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}$ 446,23, знайдено 446,1.

Використовуючи аналогічний процес, заміняючи відповідний реагент на 3-метилциклобутан-1-он, були одержані наступні порівняльні сполуки.

Порівняльні сполуки С-2-С-4



Прикл. №	R	Формула	Обчислено $[\text{M}+\text{H}]^+$	Знайдено $[\text{M}+\text{H}]^+$
C-2		$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}$	448,24	448,2
C-3		$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_2$	476,24	476,2
C-4		$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}$	474,26	474,2

Приклади 19-21: властивості твердої форми за винаходом

Зразки кристалічного гідрату 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпіперидин-4-іл)-4,5,6,7-

тетрагідро-1H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу прикладу 18 аналізували за допомогою порошкової рентгенівської дифракції (PXRD), диференціальної скануючої калориметрії (DSC), термогравіметричного аналізу (TGA) і динамічної сорбції вологи (DMS).

Приклад 19: порошкова рентгенівська дифракція

- 5 Порошкову рентгенівську дифрактограму на фігурі 1 одержували на рентгенівському дифрактометрі Bruker D8-Advance, використовуючи лінію випромінювання Cu-K α ($\lambda=1,54051 \text{ \AA}$), з вихідною напругою 45 кВ і величиною струму 40 мА. Інструмент працював у геометрії Бреґґа-Брентано з набором щілин вхідними, розбіжності і розсіювальними, установленими для максимізації інтенсивності на зразку. Для вимірювання невелику кількість порошку (5-25 мг)
- 10 обережно притискали до тримача зразка для утворення гладкої поверхні і піддавали впливу рентгенівського випромінювання. Зразок сканували в режимі 2θ - 2θ від 2° до 40° в 2θ з величиною кроку $0,02^\circ$ і швидкістю сканування $0,30^\circ$ на хвилину. Збирання даних контролювали програмним забезпеченням для вимірювання Bruker DiffracSuite і аналізували програмним забезпеченням Jade (версія 7.5.1). Інструмент калібрували стандартом корунду в межах $\pm 0,02^\circ$
- 15 кута 2-тета.

Спостережувані положення піків PXRD у величинах 2-тета і d-відстані наведені в таблиці 20.

Таблиця 20

Дані PXRD для кристалічного гідрату

2-тета	d(Å)	Площа	A %
6,20	14,24	81639	45,70
9,58	9,22	178629	100,00
10,34	8,55	30022	16,80
10,65	8,30	12801	7,20
11,54	7,66	27220	15,20
12,77	6,93	27705	15,50
13,01	6,80	48785	27,30
13,39	6,61	9261	5,20
16,94	5,23	40031	22,40
17,53	5,05	83718	46,90
18,67	4,75	9542	5,30
19,28	4,60	152922	85,60
20,02	4,43	22391	12,50
20,61	4,31	30308	17,00
21,51	4,13	92875	52,00
22,10	4,02	37495	21,00
22,79	3,90	13802	7,70
23,22	3,83	12117	6,80
25,16	3,54	13792	7,70
28,80	3,10	14487	8,10
29,62	3,01	14810	8,30
30,20	2,96	9709	5,40

Приклад 20: термічний аналіз

- 20 Диференціальну скануючу калориметрію (DSC) виконували з використанням модуля TA Instruments Model Q-100 з контролером Thermal Analyst. Дані збирали і аналізували за допомогою програмного забезпечення TA Instruments Thermal Analysis software. Зразок кожної кристалічної форми точно зважували в закритій алюмінієвій чаші. Після 5-хвилинного періоду ізотермічного зрівноважування при 5°C зразок нагрівали з використанням нагрівання за
- 25 лінійним законом 10°C/хв. від 0°C до 250°C . Характерна DSC-термограма Форми І кристалічної вільної основи за винаходом показана на фіг. 2.

- Вимірювання термогравіметричного аналізу (TGA) проводили з використанням модуля TA Instruments Model Q-50, забезпеченого можливістю високого розрізнення. Дані були зібрані з використанням контролера термічного аналізу TA Instruments Thermal Analyst і проаналізовані з
- 30 використанням програмного забезпечення TA Instruments Universal Analysis. Зважений зразок поміщали в платинову чашу і сканували зі швидкістю нагрівання 10°C від температури

навколишнього середовища до 300 °C. Балансувальні камери і камери печі були очищені потоком азоту під час використання. Характерний графік TGA Форми I кристалічної вільної основи за винаходом показаний на фіг. 3.

Приклад 21: аналіз динамічної сорбції вологи

Вимірювання динамічної сорбції вологи (DMS) проводили з використанням системи атмосферного мікробалансу VTI, системи SGA-100 (VTI Corp., Hialeah, FL 33016). Використовували зважений зразок, і вологість на початку аналізу була найменшою можливою величиною (близько до 0 % RH (відносної вологості)). Аналіз DMS складався з початкової стадії сушіння (~0 % RH) протягом 120 хвилин з наступним двома циклами сорбції і десорбції зі швидкістю сканування 5 % RH/крок у діапазоні вологості від 5 % RH до 90 % RH. Аналіз DMS проводили ізотермічно при 25 °C. Характерний графік DMS для Форми I кристалічної вільної основи за винаходом показаний на фіг. 4.

Біологічні аналізи

Сполуки за винаходом були охарактеризовані одним або декількома з наступних біологічних аналізів.

Аналіз 1. Біохімічні аналізи JAK і нецільової кінази

Панель із чотирьох біохімічних аналізів LanthaScreen JAK (JAK1, 2, 3 і Tyk2) переносили в загальний кіназний робочий буферний розчин (50 mM HEPES, pH 7,5, 0,01 % Brij-35, 10 mM MgCl₂ і 1 mM EGTA). Рекombінантні GST-мічені ферменти JAK і GFP-мічений STAT1-пептидний субстрат одержували з Life Technologies.

Серійно розведені сполуки попередньо інкубували з кожним із чотирьох ферментів JAK і субстратом у білих 384-ямкових мікропланшетах (Corning) при температурі навколишнього середовища протягом 1 години. Потім ATP додавали для ініціювання кіназних реакцій у загальному об'ємі 10 мкл, з 1 % DMSO. Кінцеві концентрації ферментів для JAK1, 2, 3 і Tyk2 становили 4,2 нМ, 0,1 нМ, 1 нМ і 0,25 нМ, відповідно; відповідні використовувані концентрації K_m ATP становили 25 мкМ, 3 мкМ, 1,6 мкМ і 10 мкМ; у той час як концентрація субстрату становить 200 нМ для всіх чотирьох аналізів. Реакціям кінази давали можливість протікати протягом 1 год. при температурі навколишнього середовища до одержання 10 мкл препарату EDTA (кінцева концентрація 10 mM) і додавали антитіло Tb-anti-pSTAT1 (pTyr701) (Life Technologies, 2 нМ кінцевої концентрації) у буфері для розведення TR-FRET (Life Technologies). Планшетам давали можливість інкубуватися при температурі навколишнього середовища протягом 1 години перед зчитуванням на рідері EnVision (Perkin Elmer). Сигнали відношення емісії (520 нм/495 нм) реєстрували і використовували для розрахунків відсоткових значень інгібування на основі DMSO і фонового контролю.

Для аналізу доза-відповідь дані відсотка інгібування були нанесені на графік у порівнянні з концентраціями сполук, а значення IC₅₀ визначали по 4-параметричній стійкій підібраній моделі із програмним забезпеченням Prism (GraphPad Software). Результати були виражені як pIC₅₀ (негативний логарифм IC₅₀) і потім були перетворені в pK_i (негативний логарифм константи дисоціації, K_i) з використанням рівняння Ченга-Пруссоффа.

Тестовані сполуки, що мають більш високе значення pK_i у кожному із чотирьох аналізів JAK, показують більше інгібування активності JAK. Сполуки за винаходом, протестовані в цьому аналізі, звичайно демонстрували значення pK_i від близько 9 до близько 10,5.

За допомогою аналогічної методології була розроблена панель аналізів нецільової тирозинкінази (Flt3, RET, FGFR2, TrkA і pDGFRβ) з рекombінантними ферментами, одержаними з Life Technologies, і біотинільованими пептидними субстратами, синтезованими в AnaSpec. Усі аналізи проводили при температурі навколишнього середовища з кінцевою концентрацією ATP 100 мкМ. Реагенти для виявлення, включаючи антитіло Eu-анти-фосфотирозин (pY20) і SureLight APC-SA, були придбані у Perkin Elmer. Сигнали відношення емісії (665 нм/615 нм) реєстрували і використовували для аналізу даних, і кінцеві результати були виражені як pIC₅₀.

Аналіз 2. Аналіз клітинної активності JAK1

Аналіз клітинної активності JAK1 AlphaScreen проводили шляхом вимірювання інтерлейкіну-13 (IL-13, R&D Systems) індукованого STAT6 фосфорилування в бронхіальних епітеліальних клітинах людини BEAS-2B (ATCC). Антитіло проти STAT6 (Cell Signaling Technologies) кон'югували з акцепторними частинками AlphaScreen (Perkin Elmer), тоді як антитіло проти pSTAT6 (pTyr641) (Cell Signaling Technologies) біотинільували з використанням EZ-Link Sulfo-NHS-Biotin (Thermo Scientific).

Клітини BEAS-2B вирощували при 37 °C в 5 % CO₂ інкубаторі в середовищі 50 % DMEM/50 % F-12 (Life Technologies), доповненому 10 % FBS (Hyclone), 100 од./мл пеніциліну, 100 мкг/мл стрептоміцину (Life Technologies) і 2 mM GlutaMAX (Life Technologies). На 1-й день аналізу клітини висівали при густині 7500 клітин/ямку в білі покриті полі-D-лізином 384-ямкові

планшети (Corning) з 25 мкл середовища і давали прикріпитися протягом ночі в інкубаторі. На другий день аналізу середовище видаляли і заміняли 12 мкл аналітичного буфера (збалансований сольовий розчин Хенкса/HBSS, 25 мМ HEPES і 1 мг/мл бичачого сироваткового альбуміну/BSA), що містить дозозалежні тестовані сполуки. Сполуки серійно розводили в DMSO і потім розводили ще 1000-кратно в середовищі, доводячи кінцеву концентрацію DMSO до 0,1 %. Клітини інкубували з тестованими сполуками при 37 °C протягом 1 год. і потім додавали 12 мкл попередньо нагрітого IL-13 (80 нг/мл в аналітичному буфері) для стимуляції. Після інкубації при 37 °C протягом 30 хв. аналітичний буфер (що містить сполуку і IL-13) видаляли і додавали 10 мкл буфера для лізису клітин (25 мМ HEPES, 0,1 % SDS, 1 % NP-40, 5 мМ MgCl₂, 1,3 мМ EDTA, 1 мМ EGTA, і доповнювали інгібіторами протеаз Complete Ultra mini і PhosSTOP від Roche Diagnostics). Планшети струшували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хв. перед додаванням реагентів для виявлення. Спочатку додавали суміш біотин-анти-pSTAT6 і анти-STAT6 кон'югованих акцепторних частинок і інкубували при температурі навколишнього середовища протягом 2 год. з наступним додаванням стрептавідинових кон'югованих донорних частинок (Perkin Elmer). Після інкубації мінімум 2 год. аналітичні планшети зчитували на планшет-рідері EnVision. Сигнали люмінесценції AlphaScreen реєстрували і використовували для розрахунків значень відсотка інгібування на основі DMSO і фонових контролів.

Для аналізу доза-відповідь дані відсотка інгібування були нанесені на графік у порівнянні з концентраціями сполуки, і значення IC₅₀ визначали по 4-параметричній стійкій підібраній моделі із програмним забезпеченням Prism. Результати були виражені як негативний логарифм значення IC₅₀, pIC₅₀.

Тестовані сполуки, що мають більш високе значення pIC₅₀ у цьому аналізі, показують більше інгібування IL-13 індукованого фосфорилювання STAT6. Сполуки за винаходом, протестовані в цьому аналізі, звичайно показують значення pIC₅₀ від близько 7,5 до близько 8,5.

Аналіз 3. Аналіз цитотоксичності

Люмінесцентний аналіз клітинної життєздатності/ цитотоксичності CellTiter-Glo проводили в бронхіальних епітеліальних клітинах людини BEAS-2B (ATCC) в умовах нормального росту.

Клітини вирощували при 37 °C в 5 % CO₂ інкубаторі в середовищі 50 % DMEM/50 % F-12 (Life Technologies), доповненому 10 % FBS (Hyclone), 100 од./мл пеніциліну, 100 мкг/мл стрептоміцину (Life Technologies) і 2 мМ GlutaMAX (Life Technologies). На 1-й день аналізу клітини висівали при густині 500 клітин/ямку в білі 384-ямкові планшети для культивування тканин (Corning) з 25 мкл середовища і давали прикріпитися протягом ночі в інкубаторі. На 2 день аналізу додавали 5 мкл середовища, що містить дозозалежні тестовані сполуки, і інкубували при 37 °C протягом 48 год. Потім додавали 30 мкл розчин для виявлення CellTiter-Glo (Promega), перемішували на орбітальному шейкері протягом 5 хвилин і інкубували протягом додаткових 10 хвилин перед тим, як зчитували на рідері EnVision. Сигнали люмінесценції реєстрували і обчислювали відсоткові контрольні значення DMSO.

Для аналізу доза-відповідь були побудовані графіки відсоткових контрольних даних DMSO у порівнянні з концентраціями сполук для одержання кривих залежності доза-відповідь по лініях, що з'єднують кожну точку даних. Концентрацію, при якій кожна крива перетинає 15 % поріг інгібування, визначали як CC₁₅. Результати були виражені як негативний логарифм значення CC₁₅, pCC₁₅.

Очікується, що тестовані сполуки, які мають більш низьке значення pCC₁₅ у цьому аналізі, мають меншу ймовірність викликати цитотоксичність. Сполуки за винаходом, протестовані в цьому аналізі, звичайно показують значення pCC₁₅ від менше 5 до близько 6,6.

Результати аналізу in vitro

Усі сполуки прикладів 1-16 і таблиць 1-19 були протестовані в одному або більше аналізах, описаних вище. У наступних таблицях для аналізу ферментів JAK1, JAK2, JAK3 і Tyk2, А представляє значення pK_i ≥ 10 (K_i ≤ 0,1 нМ), В представляє значення pK_i від 9 до 10 (K_i від 1 нМ до 0,1 нМ), С представляє значення pK_i від 9 до 9,5 (K_i від 1 нМ до 0,32 нМ), і D представляє значення pK_i від 8,5 до 9 (K_i від 32 нМ до 1 нМ). Для аналізу активності клітин BEAS-2B, А представляє значення pIC₅₀ ≥ 8 (IC₅₀ ≤ 10 нМ) і В представляє значення pIC₅₀ від 7,4 до 8 (IC₅₀ від 40 нМ до 10 нМ). Наступні сполуки тестували у всіх аналізах in vitro, описаних вище.

Номер прикладу	JAK1 (pKi)	JAK2 (pKi)	JAK3 (pKi)	Tyk2 (pKi)	BEAS-2B pIC ₅₀
1	A	A	A	B	A
2	A	A	A	B	B
3	A	A	B	B	A
4	A	A	B	B	A
5	A	A	B	C	A
6	A	A	B	B	A
7	A	A	B	C	A
8	A	A	B	B	A
9	A	A	B	C	A
10	A	A	B	B	A
11	B	A	B	C	A
12	A	A	B	C	A
13	A	A	B	C	A
14	A	A	B	B	A
15	A	A	B	C	A
16	A	A	A	B	A
1-1	A	A	B	C	B
1-3	A	A	A	C	B
1-6	A	A	A	C	A
1-8	A	A	A	C	A
2-3	A	A	B	B	B
3-30	A	A	B	B	A
4-1	B	B	C	D	B
4-2	A	A	A	C	B
7-3	A	A	A	B	A
9-1	A	A	B	C	B
9-2	A	A	A	C	A
14-7	A	A	A	C	B

Було відзначено, що активність ферменту JAK1 була прогнозованою із клітинної активності в аналізі BEAS-2B. Тому всі інші сполуки випробовували у ферментному аналізі JAK1 і клітинному аналізі, і вони показували значення ферменту pK_i від 9 до 10,5 і значення pIC₅₀ BEAS-2B від 7,4 до 8,5, за винятком сполук 3-32, 4-8, 4-16 і 8-11, які показували інгібування JAK при значенні pK_i ферменту від 8,5 до 9 і клітинну активність від 6 до 7,4.

Аналіз 4. Фармакокінетика в плазмі і легенях у мишей

Рівні тестованих сполук і їх співвідношення в плазмі і легенях визначали наступним чином. В аналізі використовували мишей BALB/c з Charles River Laboratories. Тестовані сполуки були індивідуально приготовлені в 20 % пропіленгліколі в цитратному буфері з pH 4 у концентрації 0,2 мг/мл і 50 мкл дозуючого розчину вводили в трахею миші шляхом пероральної аспірації. У різні моменти часу (звичайно 0,167, 2, 6, 24 години) після дозування, зразки крові брали за допомогою пункції серця і інтактні легені вирізували у мишей. Зразки крові центрифугували (центрифуга Еппендорфа, 5804R) протягом 4 хвилин при приблизно 12000 об./хв. при 4 °C для збирання плазми. Легені промокали досуха, зважували і гомогенізували при розведенні 1:3 у стерильній воді. Рівні тестованої сполуки в плазмі і легенях визначали за допомогою аналізу LC-MS проти аналітичних стандартів, побудованих на стандартній кривій у перевірочній матриці. Відношення легені до плазми визначали як відношення AUC легені в мкг год./г до AUC плазми в мкг год./мл, де AUC звичайно визначається як площа під кривою концентрації тестованої сполуки залежно від часу. Сполуки за винаходом демонстрували експозицію в легені від одного до двох порядків більше, ніж експозицію в плазмі миші. Усі сполуки, профільовані в цьому аналізі, мали період напіввиведення від близько 5 до близько 12 годин.

Аналіз 5. Щуряча (мишача) модель IL-13 індукованої pSTAT6 індукції в легеневій тканині

IL-13 є важливим цитокіном, що лежить в основі патофізіології астми (Kudlacz et al. Eur. J. Pharmacol, 2008, 582,154-161). IL-13 зв'язується з рецепторами клітинної поверхні, що активують члени сімейства Janus-кіназ (JAK), які потім фосфорилують STAT6 і потім активують подальші шляхи транскрипції. В описаній моделі доза IL-13 доставлялася локально в легені мишей, щоб викликати фосфорилування STAT6 (pSTAT6), яке потім вимірювали як кінцеву точку.

В аналізі використовували дорослих мишей balb/c з Harlan. У день дослідження тварин злегка анестезували ізофлураном і вводили або носій, або тестовану сполуку (0,5 мг/мл, загальний об'єм 50 мкл на декілька вдихів) за допомогою пероральної аспірації. Тварин розміщали в лежаче положення на боці після введення дози і контролювали до повного відновлення від анестезії перед поверненням у їх домашню клітку. Через чотири години тварин знову короткочасно анестезували і вводили або носій, або IL-13 (загальна доза, що доставляється, 0,03 мкг, загальний об'єм 50 мкл) за допомогою пероральної аспірації, контролювали до повного відновлення від анестезії і повертали в їх домашню клітку. Через годину після введення носія або IL-13 легені збирали для виявлення pSTAT6, використовуючи анти-pSTAT6 ELISA (кроляче mAb іммобілізоване/захоплююче антитіло; мишаче mAb детекторне/репортерне антитіло: анти-pSTAT6-pY641; вторинне антитіло: анти-мишачі IgG-HRP) і аналізували на загальну концентрацію лікарського засобу, як описано вище в аналізі 4.

Відібрані сполуки за винаходом тестували в аналізі. Активність у моделі підтверджувалася зниженням рівня pSTAT6, присутнього в легенях оброблених тварин, протягом 5 годин у порівнянні з обробленими носієм, контрольними тваринами з введенням IL-13. Різниця між контрольними тваринами, які були оброблені носієм, з введенням IL-13, і контрольними тваринами, які були оброблені носієм, з введенням носієм, обумовлювала 0 % і 100 % інгібувальний ефект, відповідно, у будь-якому конкретному експерименті. Ілюстративні сполуки за винаходом випробовували в аналізі, і вони проявляли інгібування фосфорилювання STAT6 через 4 години після введення IL-13, як описано нижче. Сполуки 1-15 і 3-1 були відзначені як виключення в умовах аналізу.

Підтверджуючи актуальність шляху JAK-STAT при запаленні дихальних шляхів, сполуки, які продемонстрували зв'язування з мішенню in vivo в IL-13 індукованій pSTAT6 мишачій моделі, надалі були протестовані і доведено, що вони ефективні в мишачій моделі індукованого алергеном еозинофільного запалення.

Результати аналізу in vivo

Вибрані сполуки за винаходом характеризувалися і у фармакокінетичному аналізі (аналіз 4), і у фармакодинамічному аналізі (аналіз 5). Гарна кореляція спостерігалася між концентрацією тестованої сполуки в легенях, визначуваною у фармакокінетичному аналізі і у фармакодинамічному аналізі в аналогічні моменти часу після дозування. Спостереження значної концентрації сполуки в легені миші у фармакодинамічному аналізі підтвердило, що спостережуване інгібування IL-13 індукованої pSTAT6 індукції було результатом активності тестованої сполуки.

У наведеній нижче таблиці, для відношення вмісту речовини в легені до вмісту речовини в плазмі (аналіз 4), А позначає відношення >100, В позначає відношення від 50 до 100, і С позначає відношення від 10 до 50. Для відсотка інгібування IL-13 індукованої pSTAT6 індукції (аналіз 5), А представляє >65 % інгібування, В представляє від 50 % до 65 % інгібування, і С представляє від 33 % до 50 % інгібування.

Номер прикладу	Відношення легені до плазми, Аналіз 4	pSTAT6 інгібування, Аналіз 5
1	B	A
2	C	C
3	C	A
4	B	A
5	C	A
6	B	B
7	B	A
8	A	B
9	B	B
10	B	C
11	A	C
12	C	C
13	A	C
14	A	A
15	A	B
1-7	B	C
1-11	C	C
1-18	B	C
3-33	A	C
14-7	A	B

Аналіз 6. Мишача модель *Alternaria alternata*-індукованого еозинофільного запалення легенів

5 Легенева еозинофілія є відмітною ознакою астми людини. *Alternaria alternata* являє собою грибовий аероалерген, який може посилити астму у людей і викликає еозинофільне запалення в легенях мишей (Havaux et al., Clin Exp Immunol. 2005, 139(2):179-88). У мишей було продемонстровано, що *alternaria* опосередковано активує вроджені лімфоїдні клітини резидентного типу 2 у легені, які реагують на (наприклад, IL-2 і IL-7) і вивільняють JAK-залежні

10 цитокіни (наприклад, IL-5 і IL-13) і координують еозинофільне запалення (Bartemes et al., J Immunol. 2012, 188(3):1503-13).
У дослідженні використовували семи-дев'яти тижневих самців мишей C57 з Taconic. У день дослідження тварин злегка анестезували ізофлураном і вводили або носій, або тестовану сполуку (0,1-1,0 мг/мл, загальний об'єм на декілька вдихів 50 мкл) за допомогою рототлоткової аспірації. Тварин розміщали в лежаче положення на боці після введення дози і контролювали

15 до повного відновлення від анестезії перед поверненням у їх домашню клітку. Через годину тварин знову короткочасно анестезували і давали або носій, або екстракт *alternaria* (загальна кількість екстракту, що доставляється, 200 мкг) і повертали в їх домашню клітку. Через сорок вісім годин після введення *alternaria*, збирали рідину бронхоальвеолярного лаважу (BALF), і підраховували еозинофіли в BALF з використанням системи Advia 120 Hematology System (Siemens).

25 Вибрані сполуки за винаходом тестували в цьому аналізі *alternaria*. Активність у моделі підтверджується зниженням рівня еозинофілів, присутніх в BALF-оброблених тваринах протягом 48 годин, у порівнянні з обробленими носієм контрольними тваринами з введеною *alternaria*. Дані виражали у вигляді відсотка інгібування відповіді оброблених носієм, підданих *alternaria* BALF еозинофілів. Для розрахунку відсотка інгібування, кількість еозинофілів BALF для кожного стану перетворили у відсотки від середнього оброблених носієм, підданих *alternaria* еозинофілів BALF і віднімали зі ста відсотків. Ілюстративні сполуки за винаходом тестували в аналізі, і вони демонстрували інгібування кількості еозинофілів BALF протягом сорока восьми

30 годин після введення *alternaria*, як описано нижче.

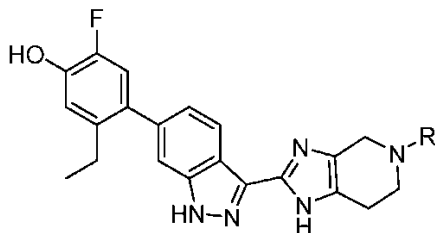
Результати аналізу in vivo

35 Усі тестовані сполуки продемонстрували діапазон інгібування (60-98 %) *alternaria*-індукованих еозинофілів BALF. Наступна таблиця відображає максимальний статистично значущий відсоток інгібування рівня індукції еозинофілів, оброблених носієм, з введеною *alternaria*.

Номер прикладу	Відсоток інгібування <i>Alternaria</i> -індукованих еозинофілів BALF
1	98
2	93
3	61
6	88
7	96
8	60
11	71
13	82

Характеристика порівняльних сполук

Відповідність між порівняльними сполуками і сполукою за винаходом показана нижче.



5

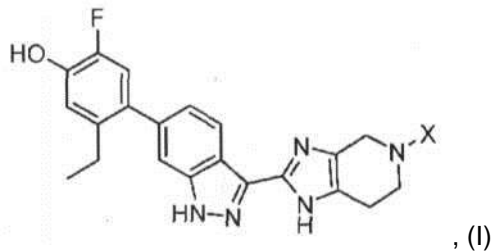
Сполука за винаходом		Порівняльна сполука	
Приклад №	R	Приклад №	R
1		C-1	
7		C-2	
13		C-3	
6		C-4	

Порівняльні сполуки були охарактеризовані у ферментному аналізі JAK1, клітинному аналізі BEAS-2B і фармакодинамічному аналізі інгібування pSTAT6. Порівняльні сполуки C-1, C-2, C-3 і C-4 були в 2 рази, в 3 рази, в 6 разів і в 2,5 разу менш ефективні, ніж відповідна сполука за винаходом у ферментному аналізі, і в 6 разів, 6 разів, 3 рази і 6 разів менш ефективні, ніж відповідна сполука за винаходом в клітинному аналізі BEAS-2B. Порівняльні сполуки не проявляли інгібування pSTAT6 у фармакодинамічному аналізі. Крім того, у цьому аналізі сполуки не показали значну концентрацію в легені. Концентрація в легені, спостережувана для відповідної порівняльних сполук C-1, C-2, C-3 і C-4, була менше, ніж спостережувана для відповідної сполуки за винаходом в 36, 52, 13 і 23 рази, відповідно.

Хоча даний винахід описаний з посиланням на конкретні аспекти або варіанти його здійснення, фахівцям у даній галузі повинно бути зрозуміло, що можуть бути внесені різні зміни або можуть бути зроблені еквівалентні заміни, які не суперечать суті даного винаходу і не виходять за межі обсягу даного винаходу. Крім того, у рамках чинного патентного законодавства і дозволених положень, усі публікації, патенти і заявки на патенти, наведені в даному описі, включені в дану заявку за допомогою посилання у всій їх повноті так, ніби кожна індивідуальна публікація була зазначена для включення в дану заявку посиланням.

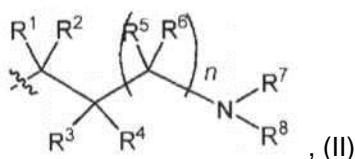
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



де:

X являє собою групу формули (II):



де n дорівнює 0 або 1;

R¹ являє собою водень або C₁-залкіл;

R² являє собою водень або C₁-залкіл;

R³ являє собою водень або C₁-залкіл;

або R² і R³, узяті разом, утворюють C₂₋₄алкілен;

або, коли n дорівнює 1, R³ вибраний з водню, -ОН, -ОС₁-залкілу, галогену, -C(O)ОС₁-залкілу і C₁-залкілу, де C₁-залкіл необов'язково заміщений -ОН;

R⁴ являє собою водень або C₁-залкіл;

R⁵ вибраний з водню, C₁-залкілу, -C(O)ОС₁-залкілу і фенілу;

або, коли n дорівнює 1, R² і R⁵, узяті разом, утворюють C₁-залкілен;

R⁶ являє собою водень або C₁-залкіл;

R⁷ являє собою водень або C₁-залкіл,

або, коли n дорівнює 0, R² і R⁷, узяті разом, утворюють C₁-залкілен, або

R⁴ і R⁷, узяті разом, утворюють C₂₋₄алкілен або C₁алкілен-О-C₂алкілен;

або, коли n дорівнює 1, R² і R⁷, узяті разом, утворюють C₂алкілен, необов'язково заміщений C₁-залкілом або R^x,

або R⁴ і R⁷, узяті разом, утворюють C₁-залкілен або -О-C₂алкілен;

R⁸ вибраний з:

(a) водню,

(b) метилу, необов'язково заміщеного -CN, фенілом або C₃₋₆циклоалкілом;

(c) C₂₋₆алкілу, де C₂₋₆алкіл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з -ОН, -ОС₁-залкілу, -CN, -SC₁-залкілу, фенілу, C₃₋₆циклоалкілу, галогену, і необов'язково, додатково, двома замісниками на одному вуглецевому атомі, узятими разом з утворенням C₂-залкілену;

(d) C₃₋₆циклоалкілу, де C₃₋₆циклоалкіл необов'язково заміщений -ОН, -CN, -ОС₁-залкілом або C₁-залкілом, де C₁-залкіл необов'язково заміщений -ОС₁-залкілом або одним або двома галогенами,

(e) оксетанілу,

(f) тетрагідропіранілу,

(g) тетрагідротіофеніл-1,1-діоксиду, і

(h) фенілу,

або R⁷ і R⁸, узяті разом, утворюють C₃₋₅алкілен або C₂алкілен-О-C₂алкілен;

де C₃₋₅алкілен необов'язково заміщений одним або двома R^x;

R^x вибраний з -ОН, -CN, -ОС₁-залкілу, галогену, фенілу і C₁-залкілу, який необов'язково заміщений -ОС₁-залкілом або -ОН, або

два замісники R^x, узяті разом, утворюють C₁₋₅алкілен або -CH₂OCH₂-,

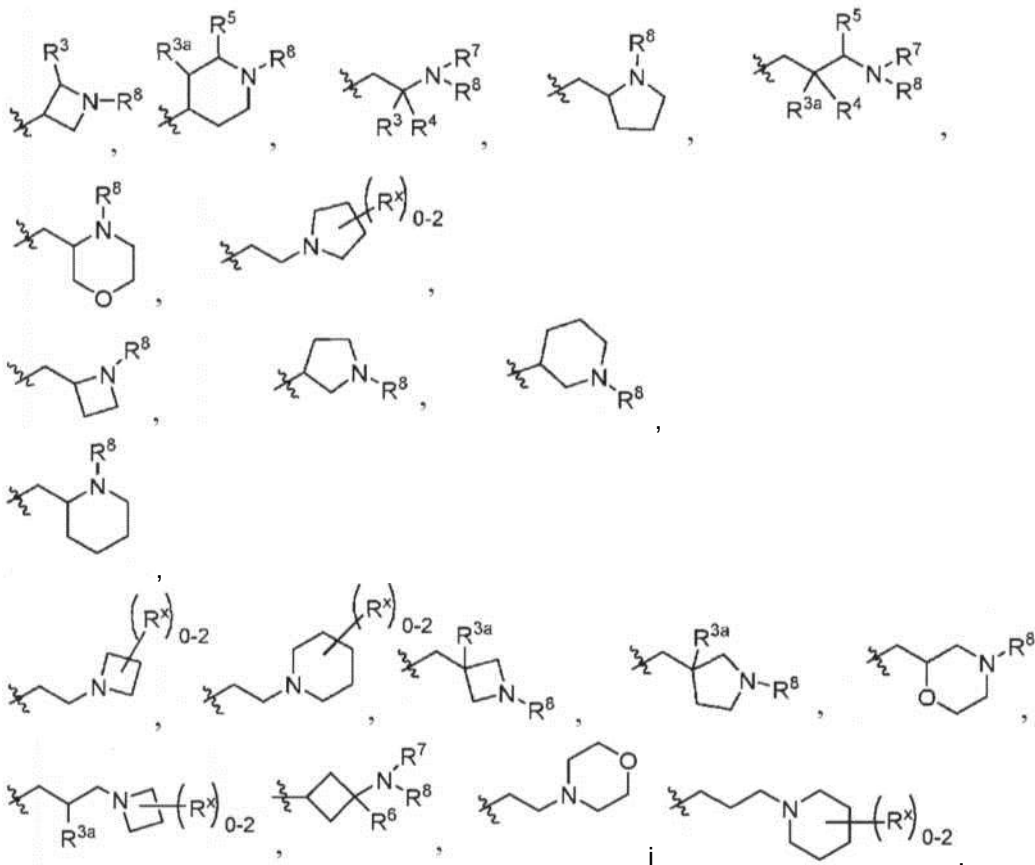
або, коли n дорівнює 1 і R² і R⁷, узяті разом, утворюють C₂алкілен, R⁴ і замісник R^x на C₂алкілені, узяті разом, утворюють C₂алкілен;

за умови, що два замісники R^x на одному і тому ж атомі вуглецю не є обидва фтором, і

за умови, що, коли R^x приєднаний до атома вуглецю, суміжного з атомом азоту, R^x не є -ОН, -ОС₁-залкілом або галогеном;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де X вибраний з:



де

R³ являє собою водень або C₁-залкіл;

R^{3a} вибраний з водню, -ОН, -ОС₁-залкілу, галогену, -С(О)ОС₁-залкілу і С₁-залкілу, де С₁-залкіл необов'язково заміщений -ОН;

R⁴ являє собою водень або С₁-залкіл;

R⁵ вибраний з водню, С₁-залкілу, -С(О)ОС₁-залкілу і фенілу;

R⁶ являє собою водень або С₁-залкіл;

R⁷ являє собою водень або С₁-залкіл; і

R⁸ вибраний з:

(a) водню,

(b) метилу, необов'язково заміщеного -СН, фенілом або С₃₋₆-циклоалкілом;

(c) С₂₋₆-алкілу, де С₂₋₆-алкіл необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з -ОН, -ОС₁-залкілу, -СН, -СС₁-залкілу, фенілу, С₃₋₆-циклоалкілу, галогену, і необов'язково, додатково, двома замісниками на одному вуглецевому атомі, узятими разом з утворенням С₂-залкілену;

(d) С₃₋₆-циклоалкілу, де С₃₋₆-циклоалкіл необов'язково заміщений -ОН, -СН, -ОС₁-залкілом або С₁-залкілом, де С₁-залкіл необов'язково заміщений -ОС₁-залкілом або одним або двома галогенами,

(e) оксетанілу,

(f) тетрагідропіранілу,

(g) тетрагідротіофеніл-1,1-діоксиду, і

(h) фенілу.

3. Сполука за п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^{3a} вибраний з водню, -ОН, -ОС₁-залкілу, галогену, -С(О)ОС₁-залкілу і С₁-залкілу; і

R⁸ вибраний з:

(a) водню,

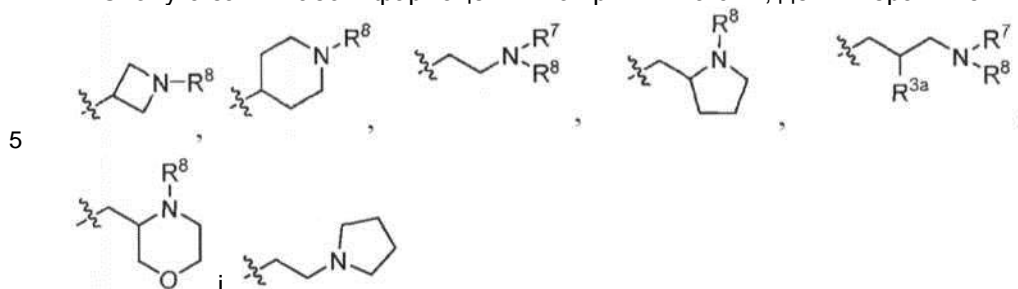
(b) метилу, необов'язково заміщеного С₃₋₆-циклоалкілом,

(c) С₂₋₄-алкілу, де С₂₋₄-алкіл необов'язково заміщений одним замісником, вибраним з -ОН, -ОС₁-залкілу, -СН, -СС₁-залкілу, С₃₋₄-циклоалкілу і галогену, і необов'язково, додатково, двома замісниками на одному атомі вуглецю, узятими разом з утворенням С₂-алкілену;

(d) С₃₋₄-циклоалкілу, де С₃₋₄-циклоалкіл необов'язково заміщений -ОН, -СН, -ОС₁-залкілом або С₁-залкілом, де С₁-залкіл необов'язково заміщений -ОС₁-залкілом або одним або двома галогенами,

- (e) оксетанілу,
(f) тетрагідропіранілу, і
(g) тетрагідротіофеніл-1,1-діоксиду.

4. Сполука за п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де X вибраний з:



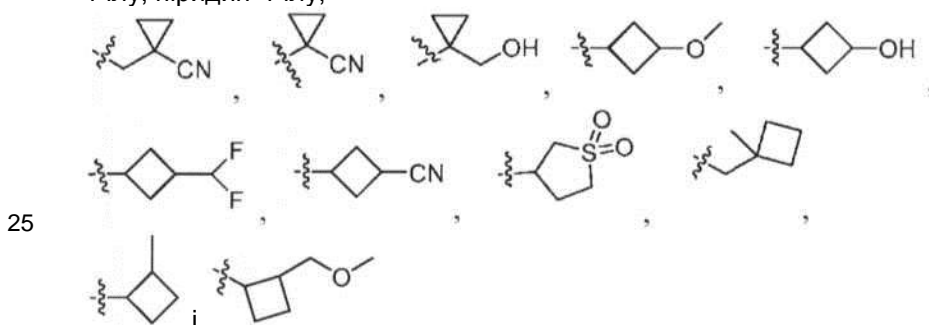
де R^{3a} являє собою галоген і

піролідинове кільце необов'язково заміщене C_{1-3} алкілом.

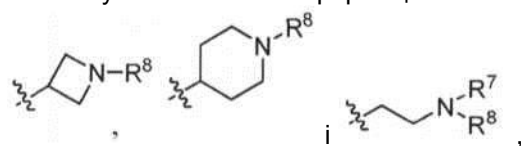
5. Сполука за п. 4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^8 вибраний з:

- 10 (a) водню,
(b) метилу, необов'язково заміщеного C_{3-6} циклоалкілом,
(c) C_{2-4} алкілу, де C_{2-4} алкіл необов'язково заміщений одним замісником, вибраним з -OH, - OC_{1-3} алкілу, -CN, - SC_{1-3} алкілу, C_{3-4} циклоалкілу і галогену, і необов'язково, додатково, двома замісниками на одному вуглецевому атомі, узятими разом з утворенням C_2 алкілену;
15 (d) C_{3-6} циклоалкілу, де C_{3-4} циклоалкіл необов'язково заміщений -OH, -CN, - OC_{1-3} алкілом або C_{1-3} алкілом, де C_{1-3} алкіл необов'язково заміщений - OC_{1-3} алкілом або одним або двома галогенами,
(e) оксетанілу,
(f) тетрагідропіранілу, і
(g) тетрагідротіофеніл-1,1-діоксиду.

- 20 6. Сполука за п. 5 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^8 вибраний з водню, - CH_3 , - C_2H_5 , ізопропілу, циклопропілу, циклобутилу, - $CH(CH_3)C_2H_5$, - $(CH_2)_2CN$, CH_2CH_2F , - CH_2 ізопропілу, - CH_2 циклопропілу, - $(CH_2)_2OH$, $(CH_2)_2-3OCH_3$, - $(CH_2)_2-3SCH_3$, - $(CH_2)_2CH(CH_3)SCH_3$, тетрагідропіран-4-ілу, піридин-4-ілу,



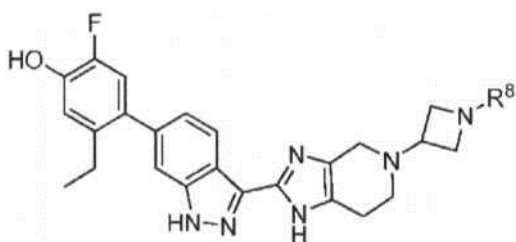
7. Сполука за п. 5 або її фармацевтично прийнятна сіль, де X вибраний з:



де:

- 30 R^8 вибраний з водню, метилу, C_{2-4} алкілу, C_{3-4} циклоалкілу і .

8. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука формули (I) являє собою сполуку формули (III):



(III)

де R^8 вибраний з:

(а) водню,

(b) метилу, необов'язково заміщеного C_{3-6} циклоалкілом,

5 (c) C_{2-4} алкілу, де C_{2-4} алкіл необов'язково заміщений одним замісником, вибраним з -ОН, - OC_{1-3} алкілу, -CN, - SC_{1-3} алкілу, C_{3-4} циклоалкілу і галогену, і необов'язково, додатково, двома замісниками на одному атомі вуглецю, узятими разом з утворенням C_2 алкілену;

(d) C_{3-4} циклоалкілу, де C_{3-4} циклоалкіл необов'язково заміщений -ОН, -CN, - OC_{1-3} алкілом або C_{1-3} алкілом, де C_{1-3} алкіл необов'язково заміщений - OC_{1-3} алкілом або одним або двома галогенами,

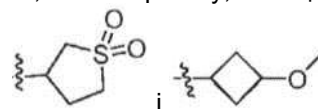
10 (e) оксетанілу,

(f) тетрагідропіранілу, і

(д) тетрагідротіофеніл-1,1-діоксиду.

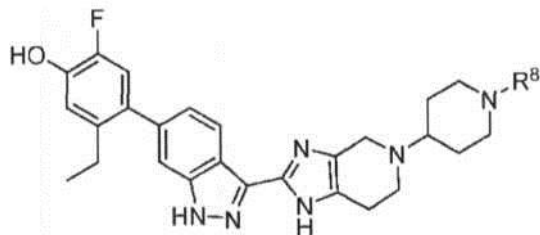
9. Сполука за п. 8 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^8 вибраний з водню, - CH_3 , - C_2H_5 , ізопропілу, циклопропілу, - $CH(CH_3)C_2H_5$, - $(CH_2)_2CN$, - CH_2CH_2F , CH_2 ізопропілу, - CH_2 циклопропілу,

15 - $(CH_2)_2OH$, $(CH_2)_{2-3}OCH_3$, - $(CH_2)_2SCH_3$, - $(CH_2)_2CH(CH_3)SCH_3$,



10. Сполука за п. 8 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^8 вибраний з водню, метилу, C_{2-4} алкілу і C_3 циклоалкілу.

11. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука формули (I) являє собою сполуку формули (IV):

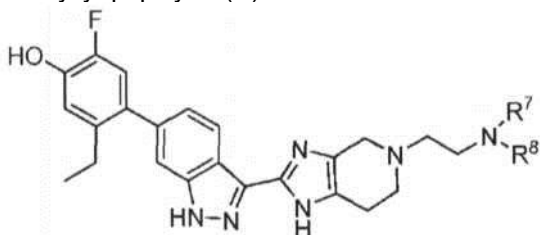


(IV)

або її фармацевтично прийнятну сіль,

де R^8 вибраний з водню, метилу, C_{2-4} алкілу і C_{3-4} циклоалкілу.

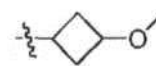
12. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука формули (I) являє собою сполуку формули (V):



(V)

або її фармацевтично прийнятну сіль,

де:



R^7 являє собою водень або C_{1-3} алкіл і R^8 являє собою метил, C_{2-4} алкіл або

13. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука формули (I) вибрана з:

30 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилазетидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу,

4-(3-(5-(азетидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенолу,

35 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-ізопропілазетидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу,

4-(3-(5-(1-(фторбутил)азетидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенолу,

4-(3-(5-(1-циклопропілазетидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенолу,

5 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпіперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу,

4-(3-(5-(2-(диметиламіно)етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенолу,

10 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(2-((3-метоксициклобутил)аміно)етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу,

5-етил-4-(3-(5-(2-(етил(метил)аміно)етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-2-фторфенолу,

4-(3-(5-(2-(фторбутил(метил)аміно)етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенолу,

15 (S)-5-етил-2-фтор-4-(3-(5-((1-метилпіролідин-2-іл)метил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу,

4-(3-(5-(3-(диметиламіно)-2-фторпропіл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)-5-етил-2-фторфенолу,

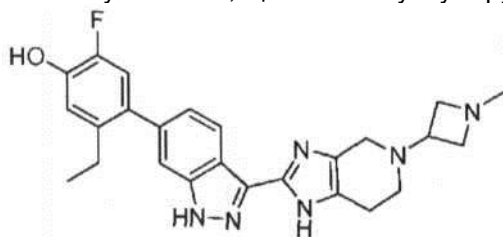
20 (S)-5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(морфолін-3-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу,

(R)-5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(морфолін-3-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу,

(S)-5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(2-(2-метилпіролідин-1-іл)етил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу

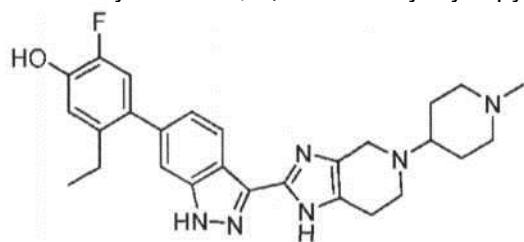
25 і їх фармацевтично прийнятних солей.

14. Сполука за п. 1, що має наступну структуру:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

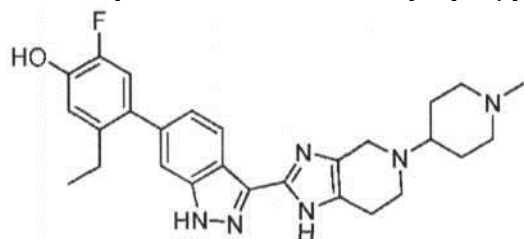
15. Сполука за п. 1, що має наступну структуру:



30

або її фармацевтично прийнятна сіль.

16. Сполука за п. 1, що має наступну структуру:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

35 17. Кристалічний гідрат 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпіперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу, де кристалічна форма характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, що має дифракційні піки при значеннях 2θ $6,20 \pm 0,20$, $9,58 \pm 0,20$, $17,53 \pm 0,20$, $19,28 \pm 0,20$ і $21,51 \pm 0,2$.

18. Кристалічний гідрат за п. 17, де порошкова рентгенівська дифрактограма додатково характеризується наявністю двох або більше додаткових дифракційних піків при значеннях 2θ , вибраних з $10,34\pm 0,20$, $11,54\pm 0,20$, $12,77\pm 0,20$, $13,01\pm 0,20$, $16,94\pm 0,20$, $20,61\pm 0,20$ і $22,10\pm 0,20$.

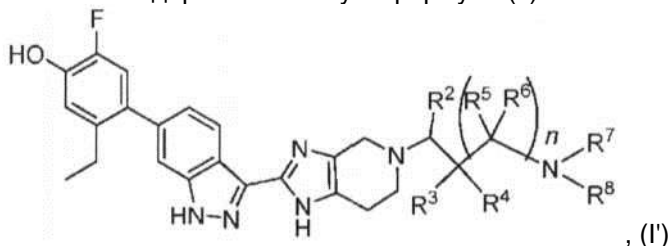
5 19. Кристалічний гідрат за п. 17, де кристалічна форма характеризується порошковою рентгенівською дифрактограмою, у якій положення піків, по суті, відповідають положенням піків картини, показаної на фіг. 1.

20. Кристалічний гідрат за п. 17, де кристалічна форма характеризується графіком диференціальної скануючої калориметрії, зареєстрованим зі швидкістю нагрівання 10°C на хвилину, який показує максимум в ендотермічному тепловому потоці при температурі від близько 206°C до близько 216°C .

21. Кристалічний гідрат за п. 20, де кристалічна форма характеризується графіком диференціальної скануючої калориметрії, по суті, відповідно до показаного на фіг. 2.

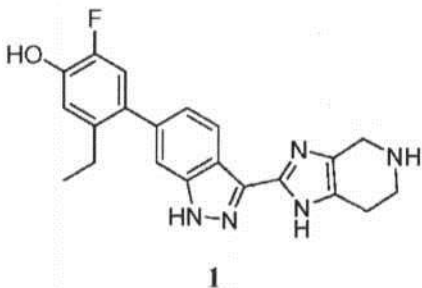
15 22. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-18 і фармацевтично прийнятний носій.

23. Спосіб одержання сполуки формули (I'):

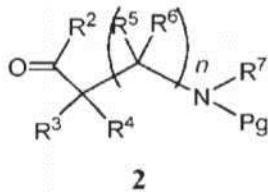


де R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 і n мають значення, як визначені в п. 1, або її фармацевтично прийнятної солі, який включає:

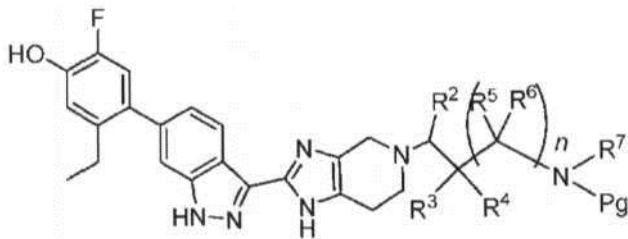
20 (a) взаємодію сполуки формули 1



зі сполукою формули 2

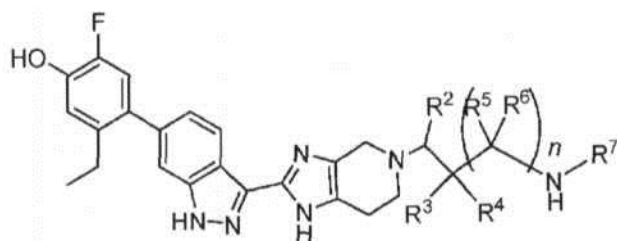


де Pg являє собою амінозахисну групу, для одержання проміжної сполуки формули 3



25

(b) видалення захисної групи у проміжній сполуки 3 для одержання проміжної сполуки 4

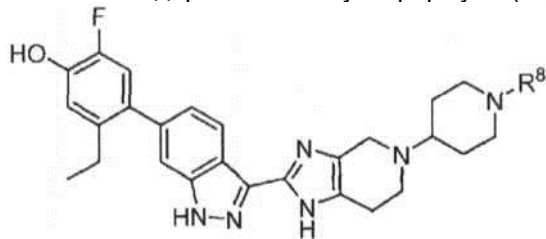


4, i

(с) взаємодію проміжної сполуки 4 з $R^{8a}-C(=O)-R^{8b}$, де R^{8a} і R^{8b} визначені таким чином, що $R^{8a}-C(H)-R^{8b}$ являє собою R^8 , для одержання сполуки формули (I') або її фармацевтично прийнятної солі.

5

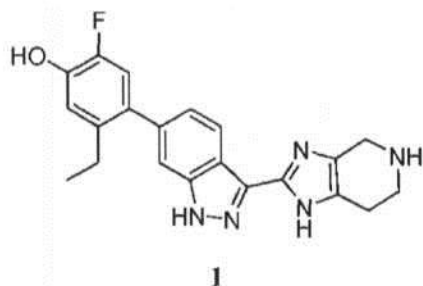
24. Спосіб одержання сполуки формули (IV):



(IV)

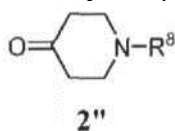
або її фармацевтично прийнятної солі,
де R^8 вибраний з водню, метилу, C_{2-4} алкілу і C_{3-4} циклоалкілу, який включає взаємодію сполуки формули 1

10



1

зі сполукою формули 2''

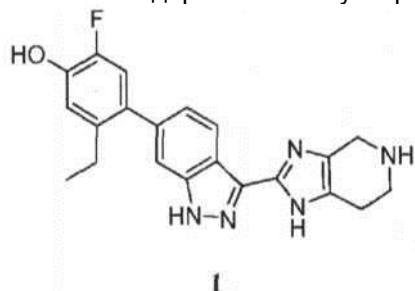


2''

для одержання сполуки формули (IV) або її фармацевтично прийнятної солі.

15

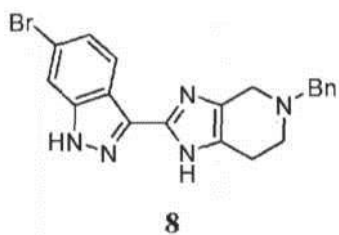
25. Спосіб одержання сполуки формули 1



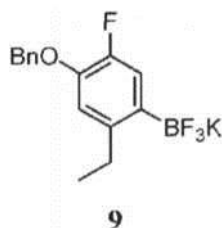
1

або її солі,
який включає:

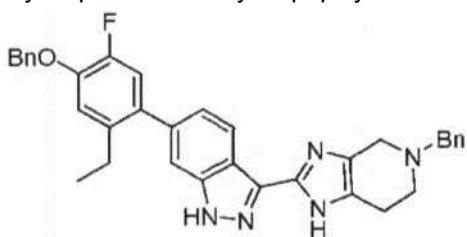
(а) взаємодію сполуки формули 8:



де Bn являє собою бензильну захисну групу, зі сполукою формули 9

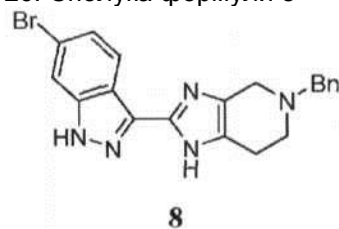


з утворенням сполуки формули 10



(b) видалення захисної групи у сполуки формули 10, для одержання сполуки формули 1 або її солі.

26. Сполука формули 8



або її сіль.

27. Сполука за п. 26, де сполука являє собою хлористоводневу сіль сполуки формули 8.

28. Спосіб одержання кристалічного гідрату 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпіперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу, який включає:

(a) утворення суспензії 5-етил-2-фтор-4-(3-(5-(1-метилпіперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл)фенолу в сольватованій або аморфній формі в розріджувачі, що включає від близько 1 до близько 30 % об./об. води разом з органічним розчинником, вибраним з метанолу, тетрагідрофурану, трет-бутилового спирту, ацетонітрилу, ізопропілацетату і ацетону;

(b) нагрівання суспензії при температурі від близько 40 °C до близько 60 °C протягом від близько 1 години до близько 2 днів; і

(c) виділення кристалічного гідрату із суспензії.

29. Сполука за будь-яким з пп. 1-16 або кристалічний гідрат за будь-яким з пп. 17 або 18 для застосування при лікуванні респіраторного захворювання у ссавця.

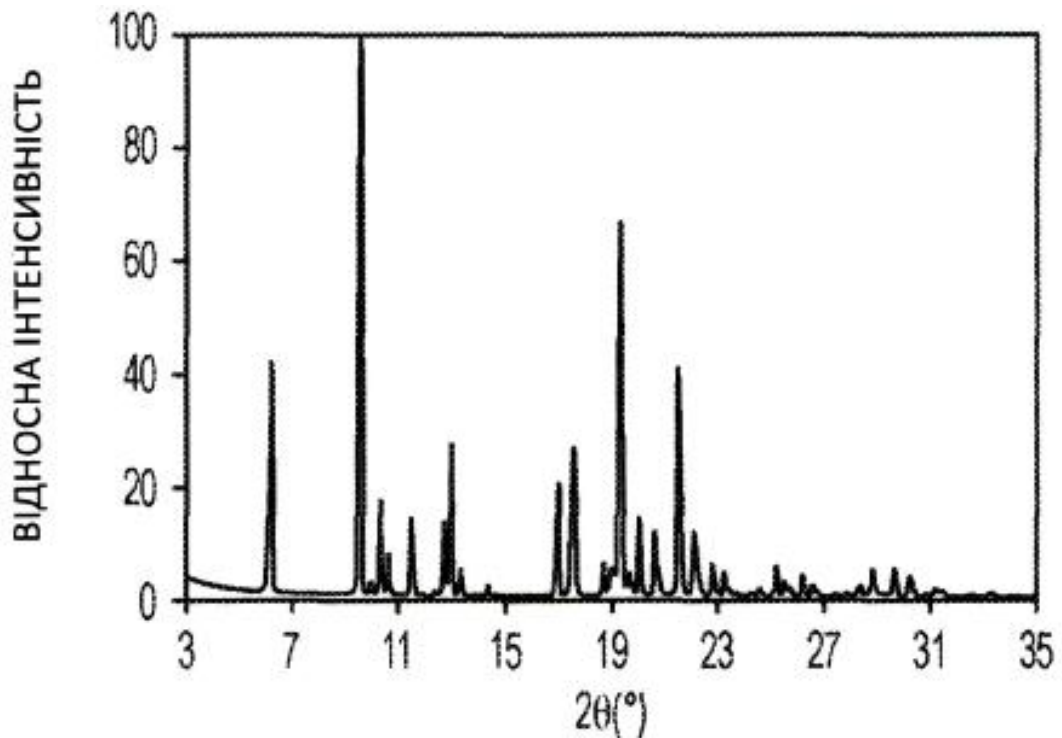
30. Сполука або кристалічний гідрат за п. 29, де респіраторне захворювання являє собою астму, хронічну обструктивну хворобу легенів, кістозний фіброз, пневмоніт, ідіопатичний легеневий фіброз, гостре ушкодження легенів, гострий респіраторний дистрес-синдром, бронхіт, емфізему або облітеруючий бронхіоліт.

31. Сполука або кристалічний гідрат за п. 30, де респіраторне захворювання являє собою хронічну обструктивну хворобу легенів.

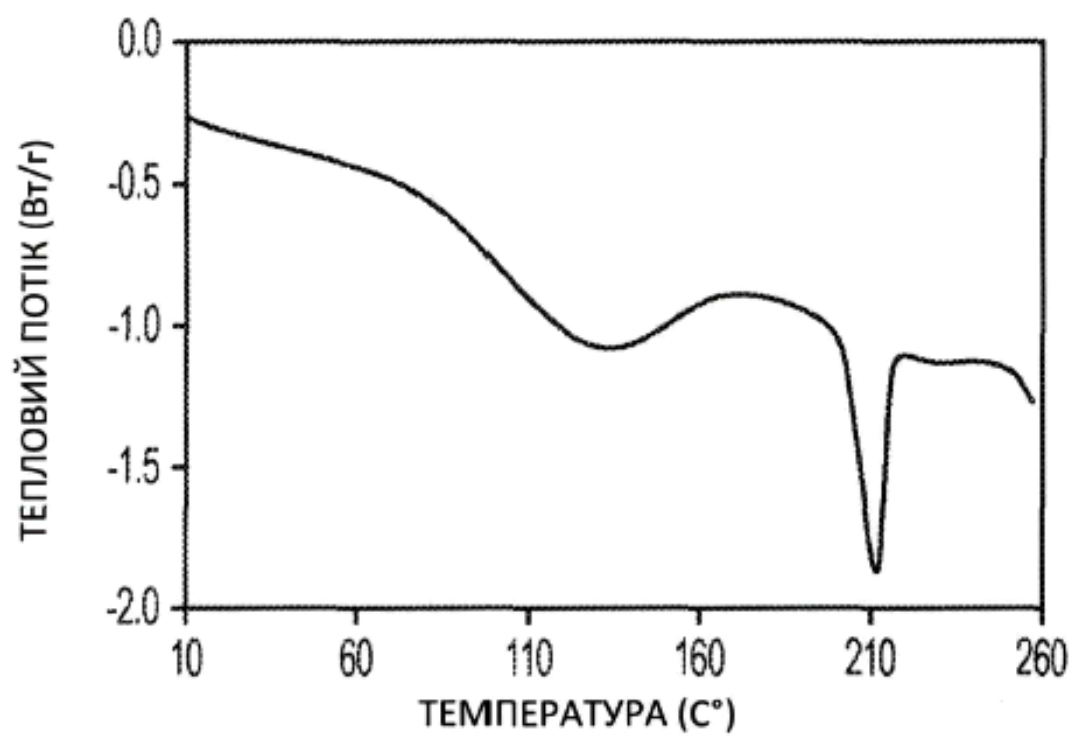
32. Сполука або кристалічний гідрат за п. 30, де респіраторне захворювання являє собою астму.

33. Сполука або кристалічний гідрат за п. 30, де респіраторне захворювання являє собою облітеруючий бронхіоліт.

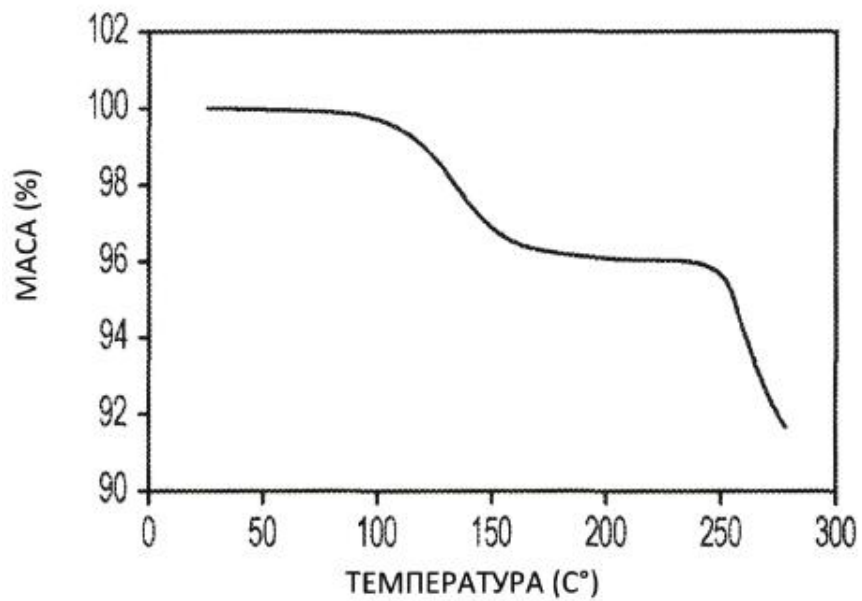
34. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-16 або кристалічного гідрату за п. 17 або 18 для одержання лікарського засобу для лікування респіраторного захворювання у ссавця.
35. Застосування за п. 34, де респіраторне захворювання являє собою астму, хронічну обструктивну хворобу легенів, кістозний фіброз, пневмоніт, ідіопатичний легеневий фіброз, гостре ушкодження легенів, гострий респіраторний дистрес-синдром, бронхіт, емфізему або облітеруючий бронхіоліт.
36. Застосування за п. 35, де респіраторне захворювання являє собою хронічну обструктивну хворобу легенів.
37. Застосування за п. 35, де респіраторне захворювання являє собою астму.
38. Застосування за п. 35, де респіраторне захворювання являє собою облітеруючий бронхіоліт.
39. Спосіб лікування респіраторного захворювання у ссавця, який включає введення ссавцю фармацевтичної композиції, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-16 або кристалічний гідрат за п. 17 або 18 і фармацевтично прийнятний носій.
40. Спосіб за п. 39, де респіраторне захворювання являє собою астму, хронічну обструктивну хворобу легенів, кістозний фіброз, пневмоніт, ідіопатичний легеневий фіброз, гостре ушкодження легенів, гострий респіраторний дистрес-синдром, бронхіт, емфізему або облітеруючий бронхіоліт.
41. Спосіб за п. 40, де респіраторне захворювання являє собою хронічну обструктивну хворобу легенів.
42. Спосіб за п. 40, де респіраторне захворювання являє собою астму.
43. Спосіб за п. 40, де респіраторне захворювання являє собою облітеруючий бронхіоліт.



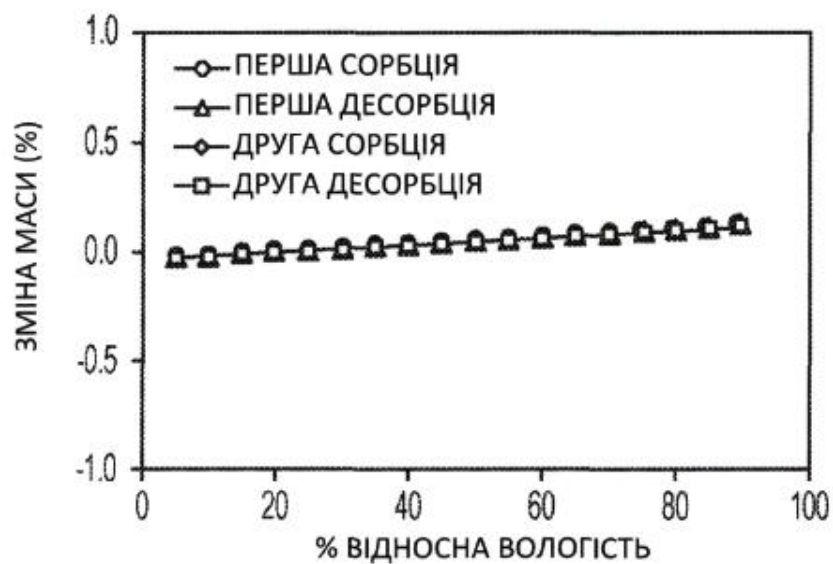
ФІГ. 1



ФІГ. 2



ФІГ. 3



ФІГ. 4