



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108442** (13) **C2**

(51) МПК (2015.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

**A61P 11/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

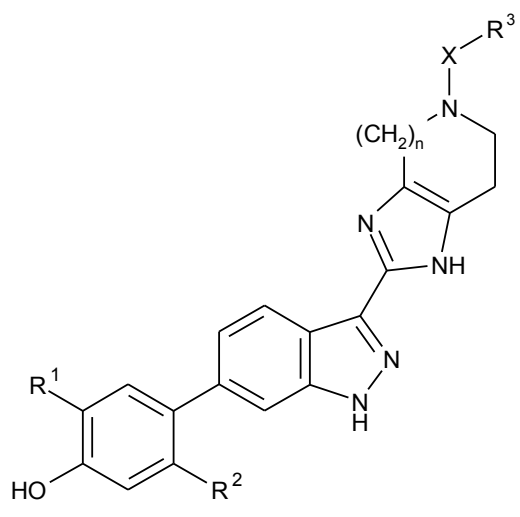
<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2014 00660</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Ко Джонатан Уодсворт (US), Денхардт Крістоф Мартін (DE/US), Джонс Пітер (GB/US), Кортум Стівен Уейд (US), Сабніс Йогеш Еніл (IN/GB), Вакенхут Флоріан Майкл (FR/GB), Вайтлок Гейвін Алістер (GB)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>11.07.2012</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ПФАЙЗЕР ЛІМІТЕД, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom (GB)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>27.04.2015</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр. №4</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>61/512,144</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>US 2009/203690 A1 (AKRITOPOULOU-ZANZE IRINI [US] ET AL), 13.08.2009 WO 2010/069966 A1 (NERVIANO MEDICAL SCIENCES SRL [IT]; MENICHINCHERI MARIA [IT]; BERTRAND), 24.06.2010 US 2011/034497 A1 (HOOD JOHN [US] ET AL), 10.02.2011 US 2011/059951 A1 (RODGERS JAMES D [US] ET AL), 10.03.2011</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>27.07.2011</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>10.04.2014, Бюл.№ 7</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>27.04.2015, Бюл.№ 8</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>РСТ/ІВ2012/053546, 11.07.2012</b>		

## (54) ІНДАЗОЛИ

### (57) Реферат:

Представлений винахід стосується сполук формули (I)

UA 108442 C2



їх фармацевтично прийнятних солей і фармацевтично прийнятних сольватів згаданих сполук і солей, де замісники визначені в цьому документі; композицій, що містять такі сполуки; та використання таких сполук в лікуванні різноманітних захворювань, зокрема астми та ХОЗЛ.

Представлений винахід стосується індазолу, фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки та їх використання як медикаментів. Зокрема, представлений винахід забезпечує похідні 6-феніл-1Н-індазолу, які є інгібіторами Янус-кінази (JAK) і придатні для лікування алергічних і респіраторних станів, зокрема хронічного обструктивного захворювання легенів.

Хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ) знаходиться на четвертому місці серед провідних причин смерті в США і характеризується обструкцією дихальних шляхів, яка не повністю зворотна під дією бронхолітичних засобів. Обмеження повітряного потоку, як правило, має неухильно прогресуючий характер і спровоковано аномальною запальною реакцією легенів на подразнення різними патогенними частинками або газами, в першу чергу сигаретним димом. Симптоми типово є пов'язаними з диханням (наприклад, хронічний кашель, задишка при фізичному навантаженні, виділення мокроту і дихання з хрипом). Стани пацієнтів з періодами стійкого захворювання упереміж із запальними загостреннями, в результаті призводять до гострого погіршення функції легенів і до частоті госпіталізації.

Існуючі посібники з лікування рекомендують бронхолітичні засоби як основний напрямок медикаментозного лікування ХОЗЛ. Проте, протизапальні інгаляційні кортикостероїди (ICS) і комбіновані продукти бронхолітичний засіб/інгаляційний кортикостероїд є широко використовуваними. При тому, що інгаляційні кортикостероїди дійсно забезпечують деякі переваги відносно короточасного покращення у функції легенів і частоти загострень, вони не спрямовані на запалення, які важко піддаються лікуванню кортикостероїдами, яке є характерною особливістю цього захворювання і, як припускають, відіграє центральну роль в прогресуванні захворювання. Існує наявна потреба медицини в протизапальній терапії ХОЗЛ, яка буде спрямована на складову хронічного запалення і в кінцевому рахунку на забезпечення полегшення симптомів, зниження частоти загострень і зменшення ступеня тяжкості загострення.

Рецептор-асоційовані тирозинкінази JAK 1, JAK 2, JAK 3 і тирозинкіназа 2 (TYK2) родини Янус-кіназ (JAK) залучені в передачу сигналу, пов'язану з різними запальними цитокінами. JAK кінази можуть функціонувати як або гетеро-, або гомо-димери, що фосфорилують STAT транскрипційні фактори, які регулюють транскрипцію запальних генів. Пероральні інгібітори JAK 1/JAK 3, такі як CP-690550 проявляли виражену протизапальну активність в запальних захворюваннях, таких як ревматоїдний артрит і псоріаз.

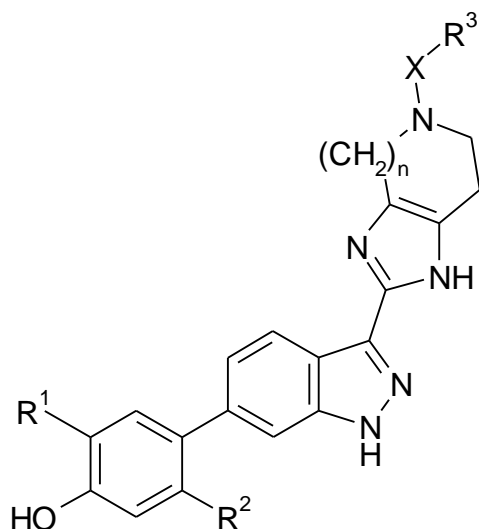
Передбачається, що більшість залежних від JAK цитокінів відіграють центральну роль у патології ХОЗЛ, що викликає взаємодію численних запальних клітин, таких як Т-лімфоцити, нейтрофіли, макрофаги та епітеліальні клітини легенів. Наприклад, JAK 1/JAK 3 гетеродимер відіграє центральну роль у виживаності Т-лімфоцитів і активації, при цьому вважається, що JAK 2 є визначальним для регуляції активації нейтрофілів і апоптозу. JAK 1 і JAK 2 відіграють важливу роль в IL-13 опосередкованій передачі сигналу запальної реакції в макрофагах, що припускає перехід гострих запальних подій до хронічного прогресуючого захворювання. Важливо відзначити, що JAK 1, JAK 2 і TYK 2 також відіграють важливу роль в передачі сигналу, опосередкованого IFN $\gamma$ , цитокіном, пов'язаним з хронічним запаленням, спостережуваним у ХОЗЛ, який моделює активність Т клітин, епітеліальних клітин і макрофагів, при цьому, не будучи модельованим кортикостероїдами.

Фагоцитоз макрофагами бактерій в легенях у пацієнтів з ХОЗЛ є пониженим, вірогідно в деякій мірі через високі локальні рівні IFN $\gamma$ . Дослідження *in vitro* на клітинах, виділених з крові хворого, показали, що інгібітори JAK підвищують ступінь фагоцитозу у присутності IFN $\gamma$ . Отже, разом з проявом безпосереднього протизапального ефекту, інгібітори JAK можуть також підвищувати здатність легенів підтримувати стерильне середовище.

Таким чином, цілком імовірно, інгібітори JAK є корисними в лікуванні ряду запальних захворювань, що включають захворювання легенів, такі як ХОЗЛ, астма і судинне захворювання легенів. Сполуки, які мають широкий спектр інгібувальної активності відносно всіх Янус-кіназ, зокрема, цілком імовірно мають високий протизапальний ефект. Однак, такий профіль селективності може також призвести до небажаних побічних ефектів у великому колі кровообігу, зокрема до анемії і нейтропенії, обумовлених інгібуванням JAK 2. З цього виходить, що для лікування захворювання легенів, особливу перевагу слід надавати інгібіторам JAK, які можуть вводитися шляхом інгаляції і, які інгібують Янус-кінази локально в легенях, без значної системної дії.

Таким чином, існує потреба в розробці нових інгібіторів JAK, які є сильними селективними інгібіторами Янус-кіназ з відповідними метаболічною стабільністю і фармакокінетичними властивостями, особливо сполук, які можуть вводитися шляхом інгаляції і є активними в легеневій тканині, і в той же час, які мають слабе системне проникнення або високу системну лабільність.

Винахід, таким чином, забезпечує, як втілення Е1, сполуку формули (I):



(I)

або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або фармацевтично прийнятої солі, де:

5  $R^1$  означає галоген;

$R^2$  означає  $C_1$ - $C_6$  алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома атомами фтору;

X означає зв'язок, -CO-, -SO<sub>2</sub>- або -CH<sub>2</sub>-;

$R^3$  означає Арил<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup> або Het<sup>2</sup>, кожен з яких необов'язково заміщений 1 замісником -Y-R<sup>4</sup> та/або 1-4 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з  $R^5$ ;

10 n має значення 1 або 2;

Арил<sup>1</sup> означає феніл або нафтил;

Het<sup>1</sup> означає (i) 6-членний ароматичний гетероцикл, що містить 1-3 атомів N або (ii) 5-членний ароматичний гетероцикл, що містить або (a) 1-4 атомів N, або (b) 1 атом O або S і 0-3 атомів N;

15 Het<sup>2</sup> означає (i) 10-членний біциклічний ароматичний гетероцикл, що містить 1-4 атомів N або (ii) 9-членний біциклічний ароматичний гетероцикл, що містить або (a) 1-4 атомів N, або (b) 1 атом O або S і 0-3 атомів N, або (iii) 8-членний біциклічний ароматичний гетероцикл, що містить (a) 1-4 атомів N або (b) 1 атом O або S і 1-3 N атомів або (c) 2 O атома або S і 0-2 N атомів;

20 Y означає зв'язок або -O-;

$R^4$  означає Арил<sup>2</sup> або Het<sup>3</sup>;

$R^5$  означає  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл, галоген, -CN-OR<sup>6</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SR<sup>6</sup>, -SOR<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -COR<sup>6</sup>, -OCOR<sup>6</sup>, -COOR<sup>6</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>COOR<sup>9</sup> або -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

25  $R^6$  означає H,  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл, згаданий алкіл  $C_1$ - $C_6$ ;

$R^7$  і  $R^8$  кожен незалежно означає H,  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл, або взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати насичене 4-, 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 атоми азоту або 1 атом азоту і 1 кисню, де згадане гетероциклічне кільце необов'язково заміщене однією або декількома  $C_1$ - $C_6$  алкільними або  $C_3$ - $C_8$  циклоалкільними групами;

30  $R^9$  означає  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл;

Арил<sup>2</sup> означає феніл або нафтил, де згаданий феніл і нафтил необов'язково заміщені 1-5 замісниками, вибраними з  $C_1$ - $C_6$  алкілу,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу, галогену, -CN-OR<sup>6</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SR<sup>6</sup>, -SOR<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -COR<sup>6</sup>, -OCOR<sup>6</sup>, -COOR<sup>6</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>COOR<sup>9</sup> і -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

35 та

Het<sup>3</sup> означає насичений або частково насичений моноциклічний 3-8-членний гетероцикл, що містить 1 або 2 гетероатомів, вибраних з O і N, де згаданий гетероцикл необов'язково заміщений 1-5 замісниками, вибраними з  $C_1$ - $C_6$  алкілу,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу, галогену, оксо, -OR<sup>6</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SR<sup>6</sup>, -SOR<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -COR<sup>6</sup>, -OCOR<sup>6</sup>, -COOR<sup>6</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>COOR<sup>9</sup> і -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>.

40 Винахід також забезпечує як втілення E2, сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або фармацевтично прийнятої солі, де  $R^2$ , n, X і  $R^3$  мають значення, як визначено у втіленні E1, і  $R^1$  означає фтор.

Винахід також забезпечує як втілення E3, сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>1</sup> має значення, як визначено або у втіленні E1, або E2, n, X і R<sup>3</sup> мають значення, як визначено у втіленні E1, і R<sup>2</sup> означає –CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> або –CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

5 Винахід також забезпечує як втілення E4, сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>1</sup> має значення, як визначено або у втіленні E1, або E2, R<sup>2</sup> має значення, як визначено або у втіленні E1, або E3, X і R<sup>3</sup> мають значення, як визначено у втіленні E1, і n має значення 1

10 Винахід також забезпечує як втілення E5, сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>1</sup> має значення, як визначено або у втіленні E1, або E2, R<sup>2</sup> має значення, як визначено або у втіленні E1, або E3, X і R<sup>3</sup> мають значення, як визначено у втіленні E1, і n має значення 2.

15 Винахід також забезпечує, як втілення Е6, сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або фармацевтично прийнятної солі, де  $R^1$  має значення, як визначено або у втіленні Е1, або Е2,  $R^2$  має значення, як визначено або у втіленні Е1, або Е3,  $n$  має значення, визначене в будь-якому одному з втілень Е1, Е4 або Е5,  $R^3$  має значення, як визначено у втіленні Е1, і  $X$  означає зв'язок.

20 Винахід також забезпечує як втілення E7, сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>1</sup> має значення, як визначено або у втіленні E1, або E2, R<sup>2</sup> має значення, як визначено або у втіленні E1, або E3, n має значення, визначене в будь-якому одному з втілень E1, E4 або E5, R<sup>3</sup> має значення, як визначено у втіленні E1, і X означає -CO-.

25 Винахід також забезпечує як втілення E8, сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>1</sup> має значення, як визначено або у втіленні E1, або E2, R<sup>2</sup> має значення, як визначено або у втіленні E1, або E3, n має значення, визначене в будь-якому одному з втілень E1, E4 або E5, R<sup>3</sup> має значення, як визначено у втіленні E1, і X означає -CH<sub>2</sub>-.

30 Винахід також забезпечує, як втілення E9, сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або фармацевтично прийнятої солі, де R<sup>1</sup> має значення, як визначено або у втіленні E1, або E2, R<sup>2</sup> має значення, як визначено або у втіленні E1, або E3, n має значення, визначене в будь-якому одному з втілень E1, E4 або E5, R<sup>3</sup> має значення, як визначено у втіленні E1, і X означає -SO<sub>2</sub>-.

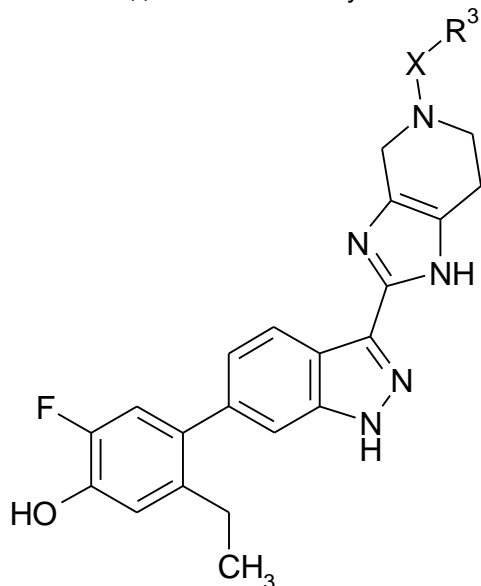
35 Винахід також забезпечує як втілення E10, сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>1</sup> має значення, як визначено або у втіленні E1, або E2, R<sup>2</sup> має значення, як визначено або у втіленні E1, або E3, n має значення, як визначено в будь-якому одному з втілень E1, E4 або E5, X має значення, як визначено в будь-якому одному з втілень E1, E6, E7, E8 або E9, і R<sup>3</sup> означає фенол, тіазоліл, хінолініл, піримідиніл, [1,8]нафтиридиніл або піридил, 40 кожен з яких необов'язково заміщений 1 замісником -Y-R<sup>4</sup> і 1-4 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з R<sup>5</sup>.

Винахід також забезпечує як втілення E11, сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>1</sup> має значення, як визначено або у втіленні E1, або E2, R<sup>2</sup> має значення, як визначено або у втіленні E1, або E3, n має значення, як визначено в будь-якому одному з втілень E1, E4 або E5, X має значення, як визначено в будь-якому одному з втілень E1, E6, E7, E8 або E9, і R<sup>3</sup> означає феніл, тіазоліл, хінолініл, піримідиніл, [1,8]нафтиридиніл або піридил, кожен з яких необов'язково заміщений 1 замісником, вибраним з піперидинілу, (фторфеніл)окси, фенілокси і морфолінілу, і 1-2 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з фтору, хлору, ціано, метокси і гідрокси.

Винахід також забезпечує, як втілення E12, сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або фармацевтично прийнятної солі, де R<sup>1</sup> має значення, як визначено або у втіленні E1, або E2, R<sup>2</sup> має значення, як визначено або у втіленні E1, або E3, n має значення, як визначено в будь-якому одному з втілень E1, E4 або E5, X має значення, як визначено в будь-якому одному з втілень E1, E6, E7, E8 або E9, і R<sup>3</sup> означає фторфеніл, метоксифеніл, тiazоліл, гідроксифеніл, феніл, хінолініл, [1,8]нафтиридиніл, (піперидиніл) піридил, (піперидиніл) піримідиніл, ((фторфеніл)окси) піримідиніл, (фенілокси) піридил, (морфолініл) піридил, хлорпіридил або ціанопіридил.

Винахід також забезпечує як втілення E13, сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або фармацевтично прийнятної солі, де  $R^1$  має значення, як визначено або у втіленні E1, або E2,  $R^2$  має значення, як визначено або у втіленні E1, або E3,  $n$  має значення, визначене в будь-якому одному з втілень E1, E4 або E5,  $i$  - $X-R^3$  означає (фторфеніл)карбоніл, (тіазоліл)карбоніл, бензил, ((піперидиніл)піримідиніл)карбоніл, ((фенокси)піридил)карбоніл, ((морфолініл)піридил)сульфоніл, ((фенокси)піридил)сульфоніл, (хлорпіридил)карбоніл, (ціанопіридил)карбоніл, (фторфеніл)карбоніл, (тіазоліл)карбоніл, (фторфеніл)сульфоніл, ((фторфенокси)піримідиніл)карбоніл, (хінолініл)метил, (гідроксифеніл)метил, (ціанопіридил)метил, (метоксифеніл)метил, ((фенокси)піридил)метил, ((піперидиніл)піридил)метил, ((ціанопіридил)метил, (фторфеніл)метил або ([1,8]нафтиридиніл)метил.

Винахід також забезпечує як втілення E14, сполуку формули:



(Ia)

або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або фармацевтично прийнятної солі, де  $X$  має значення, як визначено в будь-якому одному з втілень E1, E6, E7, E8 або E9,  $R^3$  має значення, як визначено в будь-якому одному з втілень E1, E10, E11 або E12, або  $-X-R^3$  має значення, як визначено у втіленні E13.

Особливо переважні сполуки формули (I) включають:

- {2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо [4,5-с]піридин-5-іл}-(4-фторфеніл)метанон;
- {2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо [4,5-с]піридин-5-іл}ізотіазол-3-іл-метанон;
- {2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо [4,5-с]піридин-5-іл}ізотіазол-3-іл-метанон;
- {2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо [4,5-с]піридин-5-іл}-(5-піперидин-1-іл-піразин-2-іл)метанон;
- {2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо [4,5-с]піридин-5-іл}-(6-феноксипіридин-3-іл)метанон; [4,5-
- 5-Етил-2-фтор-4-{3-[5-(6-морфолін-4-іл-піридин-3-сульфоніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл}фенол;
- 5-Етил-2-фтор-4-{3-[5-(6-феноксипіридин-3-сульфоніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо [4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл}фенол;
- (5-Хлорпіридин-2-іл)-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-д]азепін-6-іл}метанон;
- 2-{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-д]азепін-6-карбоніл}ізонікотинонітрил;
- {2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-імідазо [4,5-д]азепін-6-іл}-(4-фторфеніл)метанон;
- {2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-імідазо [4,5-д]азепін-6-іл}ізотіазол-3-іл-метанон;

- 5-Етил-2-фтор-4-{3-[5-(4-фторбензолсульфоніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо  
[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл}фенол;  
{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо  
[4,5-с]піридин-5-іл]-[5-(2-фторфенокси)піразин-2-іл]метанон;  
5 4-[3-(6-Бензил-1,4,5,6,7,8-гексагідроімідазо[4,5-д]азепін-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]-5-етил-2-  
фторфенол;  
(5-Хлорпіридин-2-іл)-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-  
тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}метанон;  
10 5-{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо [4,5-  
с]піридин-5-карбоніл}піридин-2-карбонітрил;  
5-{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-4,5,7,8-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-  
d]азепін-6-карбоніл}піридин-2-карбонітрил;  
5-Етил-2-фтор-4-[3-(5-хінолін-6-ілметил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-  
індазол-6-іл]фенол;  
15 5-Етил-2-фтор-4-{3-[5-(4-гідроксибензил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-  
індазол-6-іл}фенол;  
5-Етил-2-фтор-4-{3-[5-(3-гідроксибензил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-  
індазол-6-іл}фенол;  
4-{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-  
20 с]піридин-5-ілметил}піридин-2-карбонітрил;  
5-Етил-2-фтор-4-{3-[5-(3-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-  
індазол-6-іл}фенол;  
5-Етил-2-фтор-4-[3-(5-хінолін-3-ілметил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-  
індазол-6-іл]фенол;  
25 5-Етил-2-фтор-4-{3-[5-(6-феноксипіридин-3-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-  
с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл}фенол;  
5-Етил-2-фтор-4-{3-[5-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридинил-5'-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідро-  
1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл}фенол;  
3-2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-  
30 с]піридин-5-ілметил}піридин-2-карбонітрил;  
5-Етил-2-фтор-4-{3-[5-(4-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-  
індазол-6-іл}фенол;  
5-Етил-2-фтор-4-[3-(5-[1,8]нафтиридин-2-ілметил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-  
2-іл)-1Н-індазол-6-іл]фенол;  
35 (2-{6-[5-Фтор-4-гідрокси-2-(2,2,2-трифторетил)феніл]-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-  
тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл)-(5-піперидин-1-іл-піразин-2-іл)метанон;  
(2-{6-[5-Фтор-4-гідрокси-2-(2,2,2-трифторетил)феніл]-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-  
тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл)-(4-фторфеніл)метанон;  
4-[3-(5-Бензил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]-2-фтор-5-  
40 (2,2,2-трифторетил)фенол;  
або їх фармацевтично прийнятні солі, або фармацевтично прийнятні сольвати згаданих  
сполук або солей.  
Інші переважні сполуки формули (I) включають:  
{5-[(2-Диметиламіноетил)метиламіно]піразин-2-іл}-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-  
45 індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}метанон;  
{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-  
с]піридин-5-іл]-[5-(2-піролідин-1-іл-етиламіно)піразин-2-іл]метанон;  
[5-(2-Диметиламіноетиламіно)піразин-2-іл]-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-  
3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}метанон;  
50 [5-(4-Диметиламінопіперидин-1-іл)піразин-2-іл]-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-  
індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}метанон;  
{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-  
с]піридин-5-іл]-{5-[Етил(2-гідроксиетил)аміно]піразин-2-іл]метанон;  
[5-((R)-3-Диметиламінопіролідин-1-іл)піразин-2-іл]-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-  
55 індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}метанон;  
[5-((S)-3-Диметиламінопіролідин-1-іл)піразин-2-іл]-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-  
індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}метанон;  
{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-  
тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]-[5-(2-піперидин-1-іл-етиламіно)піразин-2-іл]метанон;

{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-  
 с]піридин-5-іл]-[5-(2-піперазин-1-іл-етиламіно)піразин-2-іл]метанон;  
 {2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-]піридин-  
 5-іл]-(4-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іл)метанон;  
 5 {2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-  
 с]піридин-5-іл]-(5-морфолін-4-іл-піразин-2-іл)метанон;  
 {2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-  
 тетрагідроімідазо[4,5с]піридин-5-іл]-[5-(4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл]метанон;  
 (5-Циклопентиламінопіразин-2-іл)-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-  
 10 1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]метанон;  
 {2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-  
 с]піридин-5-іл]-[5-(2-морфолін-4-іл-етиламіно)піразин-2-іл]метанон;  
 {2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-  
 с]піридин-5-іл]-(4-ізопропіл-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іл)метанон;  
 15 {2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-  
 с]піридин-5-іл]-(5-піролідін-1-іл-піразин-2-іл)метанон;  
 {2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-]піридин-  
 5-іл]-[5-(етилметиламіно)піразин-2-іл]метанон;  
 (5-Циклогексиламінопіразин-2-іл)-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-  
 20 1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]метанон;  
 (5-Диметиламінопіразин-2-іл)-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-  
 тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]метанон;  
 (5-Азетидин-1-іл-піразин-2-іл)-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-  
 тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]метанон;  
 25 2-Фтор-4-{3-[5-(4-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-  
 іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенол;  
 2-Фтор-4-{3-[5-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридинил-5'-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-  
 імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенол;  
 2-Фтор-4-{3-[5-(6-феноксипіридин-3-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-  
 30 іл]-Н-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенол;  
 2-Фтор-4-{3-[5-(4-метоксibenзил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-  
 індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенол;  
 2-Фтор-4-{3-[5-(4-гідроксibenзил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-  
 індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенол;  
 35 2-Фтор-4-{3-[5-(3-метоксibenзил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-  
 індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенол;  
 2-Фтор-4-{3-[5-(3-гідроксibenзил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-  
 індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенол;  
 2-Фтор-4-{3-(5-хінолін-6-ілметил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-  
 40 6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенол;  
 2-Фтор-4-{3-(5-хінолін-3-ілметил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-  
 6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенол;  
 2-Фтор-4-{3-(5-[1,8]нафтиридин-3-ілметил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-  
 1Н-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенол;  
 45 ((3R, 5S)-3,5-Диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іл)-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-  
 гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]метанон;  
 {2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-  
 с]піридин-5-іл]-((S)-3-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іл)метанон;  
 ((2S, 5R)-2,5-Диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іл)-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-  
 50 гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]метанон;  
 {2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-]піридин-  
 5-іл]-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іл)метанон;  
 або їх фармацевтично прийнятні солі, або фармацевтично прийнятні сольвати згаданих  
 сполук або солей.

Найбільш переважним є {2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-  
 тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]-(5-піперидин-1-іл-піразин-2-іл)метанон або його  
 фармацевтично прийнятна сіль, або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або  
 солі.

Представлений винахід також забезпечує: спосіб лікування захворювання, для якого  
 60 показаний інгібітор JAK, у суб'єкта, що потребує такого лікування, який включає введення

суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтично прийнятного сольвата згаданої сполуки або солі; використання сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, або фармацевтично прийнятного сольвата згаданої сполуки або солі, для одержання медикаменту для лікування захворювання або стану, для яких показаний інгібітор JAK; сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, або їх сольват для використання як медикамент; сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або солі для використання в лікуванні захворювання або стану, для яких показаний інгібітор JAK; фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або солі, і фармацевтично прийнятний ексціпієнт; фармацевтичну композицію для лікування захворювання або стану, для яких показаний інгібітор JAK, що містить сполуку формули (I), або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або солі.

Захворювання або стан, для яких показаний інгібітор JAK, переважно є алергічним або респіраторним станом, таким як алергічний риніт, закладеність носа, нежить, цілорічний риніт, запальні захворювання порожнини носа, астма всіх типів, хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ), хронічна або гостра бронхоконстрикція, хронічний бронхіт, обструкція периферичних дихальних шляхів, емфізема, хронічна еозинофільна пневмонія, дистрес-синдром у дорослих, загострення надмірної активності дихальних шляхів унаслідок застосування іншої лікарської терапії, судинне захворювання легенів (включаючи легеневу артеріальну гіпертензію), гостре ушкодження легенів, бронхоектаз, синусит, алергічний кон'юнктивіт, ідіопатичний легеневий фіброз або atopічний дерматит, особливо астма або хронічне обструктивне захворювання легенів, найбільш особливо хронічне обструктивне захворювання легенів.

Інші захворювання і стани, що представляють інтерес, включають запалення (включаючи нейрозапалення), артрит (включаючи ревматоїдний артрит, спондилоартропатії, артрит при системному еритематозному вовчаку, остеоартрит і подагричний артрит), біль, лихоманку, легеневий саркоїдоз, силікоз, серцево-судинне захворювання (включаючи атеросклероз, інфаркт міокарду, тромбоз, застійну серцеву недостатність і реперфузійне ушкодження серця), кардіоміопатію, інсульт, ішемію, реперфузійне ушкодження, набряк головного мозку, травму головного мозку, нейродегенерацію, захворювання печінки, запальні захворювання кишечника (включаючи хворобу Крона і виразковий коліт), нефрит, ретиніт, ретинопатію, макулярну дегенерацію, глаукому, діабет (включаючи діабет типу 1 і типу 2), діабетичну нейропатію, вірусну і бактерійну інфекцію, міалгію, ендотоксинний шок, синдром токсичного шоку, аутоімунне захворювання, остеопороз, розсіяний склероз, ендометріоз, менструальні болі, вагініт, кандидоз, рак, фіброз, ожиріння, м'язову дистрофію, поліміозит, хворобу Альцгеймера, гіперемію шкіри, екзему, псоріаз, atopічний дерматит і сонячний опік.

Типи астми включають atopічну астму, неatopічну астму, алергічну астму, IgE-опосередковану atopічну бронхіальну астму, бронхіальну астму, ідіопатичну астму, власне астму, спадкову астму, викликану патофізіологічними порушеннями, придбану астму, викликану чинниками навколишнього середовища, ідіопатичну астму, викликану невідомими або неясними чинниками, бронхітну астму, емфізематозну форму астми, бронхіальну астму фізичного напруження, бронхіальну астму, викликану алергеном, бронхіальну астму, викликану холодним повітрям, виробничу астму, інфекційну астму, викликану бактерійною, грибковою, протозойною або вірусною інфекціями, неалергічну астму, ранню астму, астматичний синдром у новонароджених і бронхіоліт.

Лікування астми включає паліативне лікування з метою вилікувати симптоми і стани астми, такі як свистяче дихання, кашель, задишку, утрудненість дихання, поверхнєве або прискорене дихання, роздування крил носа (збільшення розміру отворів носа при утрудненні дихання), втягування (рухи всередину в області шиї і міжреберних проміжків або в області нижче за ребра при утрудненні дихання), ціаноз (сірий або синюшний відтінок шкіри, починаючи з області навколо рота), ринорею або закладеність носа, і головний біль.

Представлений винахід також стосується будь-якого використання, способів або композицій, як визначено вище, де сполука формули (I), або її фармацевтично прийнятна сіль, або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або солі, використовується в комбінації з іншою фармакологічно активною сполукою, зокрема з одною з функціонально визначених класів або конкретними сполуками, перерахованими нижче. Як правило, сполуки комбінації вводяться разом, як рецептура у поєднанні з одним або декількома фармацевтично прийнятними ексціпієнтами.

Придатні агенти для використання в комбінованій терапії із сполукою формули (I), або її фармацевтично прийнятною сіллю, або фармацевтично прийнятним сольватом згаданої сполуки або солі, особливо в лікуванні респіраторного захворювання, включають:

- антагоніст білка, активуючого 5-ліпоксигеназу (FLAP);
- 5 антагоніст лейкотрієну (LTRA), такий як антагоніст  $LTB_4$ ,  $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ,  $CysLT_1$  або  $CysLT_2$ , наприклад, монтелукаст або зафірлукаст;
- антагоніст рецептора гістаміну, такий як антагоніст рецептора гістаміну 1 типу або антагоніст рецептора гістаміну 2 типу, наприклад, лоратадин, фексофенадин, дезлоратадин, левоцетиризин, метапірилен або цетиризин;
- 10 агоніст  $\alpha 1$ -адренорецептора або агоніст  $\alpha 2$ -адренорецептора, наприклад, фенілефрин, метоксамін, оксиметазолін або метилнорефрин;
- антагоніст мускаринового рецептора  $M3$ , наприклад, тіотропій або іпратропій;
- зв'язаний антагоніст мускаринового рецептора  $M3$ /агоніст  $\beta 2$  рецептора;
- 15 інгібітор ФДЕ, такий як інгібітор ФДЕ3, інгібітор ФДЕ4 або інгібітор ФДЕ5, наприклад, теофілін, силденафіл, варденафіл, тадалафіл, ібудиласт, циломіласт або рофлуміласт;
- кромоглікат натрію або недокроміл натрію;
- інгібітор циклооксигенази (COX), такий як неселективний інгібітор (наприклад, аспірин або ібупрофен) або селективний інгібітор (наприклад, целекоксиб або валдекоксиб);
- 20 глюкокортикостероїд, наприклад, флутиказон, мометазон, дексаметазон, преднізолон, будезонід, циклезонід або бекламетазон;
- протизапальні моноклональні антитіла, наприклад, інфліксимаб, адалімумаб, танезумаб, ранібізумаб, бевацизумаб або меполізумаб;
- агоніст  $\beta 2$ , наприклад, салметерол, альбутерол, сальбутамол, фенотерол або формотерол, особливо агоніст  $\beta 2$  тривалої дії;
- 25 антагоніст інтегрину, наприклад, наталізумаб;
- інгібітори молекул адгезії, такі як антагоніст, VLA-4;
- антагоніст кінін- $B_1$ - або  $B_2$ -рецептора;
- імуносупресор, такий як інгібітор метаболічного шляху IGE (наприклад, омалізумаб) або циклоспорин;
- 30 інгібітор матричної металопротеази (MMP), такий як інгібітор MMP-9 або MMP-12;
- антагоніст тахікінінового рецептора  $NK_1$ ,  $NK_2$  або  $NK_3$ ;
- інгібітор протеази, такий як інгібітор еластази, хімази або катепсину G;
- агоніст аденозинового рецептора  $A_{2a}$ ;
- антагоніст аденозинового рецептора  $A_{2b}$ ;
- 35 інгібітор урокінази;
- агоніст дофамінового рецептора (наприклад, ропінірол), зокрема, агоніст  $D2$  дофамінового рецептора (наприклад, бромокриптин);
- модулятор метаболічного шляху NF $\kappa$ B, такий як інгібітор IKK;
- інший модулятор цитокінового сигнального шляху, такий як інгібітор JAK кінрази, сук кінрази,
- 40 р38 кінрази, SPHK-1 кінрази, Rho кінрази, EGF-R або MK-2;
- муколітик, мукокінетик або засіб проти кашлю;
- антибіотик;
- антивірусний засіб;
- 45 вакцина;
- хемокін;
- блокатор епітеліального натрієвого каналу (ENaC) або інгібітор епітеліального натрієвого каналу (ENaC);
- агоніст нуклеотидного рецептора, такий як агоніст  $P2Y_2$ ;
- інгібітор тромбосану;
- 50 ніацин;
- інгібітор 5-ліпоксигенази (5-LO), наприклад, Зилейтон;
- фактор адгезії, такий як VLAM, ICAM або ELAM;
- антагоніст  $CRTN2$  рецептора ( $DP_2$ );
- антагоніст рецептора простагландину  $D_2$  ( $DP_1$ );
- 55 інгібітор гематопоетичної простагландин- $D2$ -синтази (HPGDS);
- інтерферон- $\beta$ ;
- розчинний людський рецептор TNF (фактора некрозу пухлини), наприклад, Етанерцепт;
- інгібітор HDAC;
- інгібітор фосфоїнозитид-3-кінрази гамма (PI3K $\gamma$ );
- 60 інгібітор фосфоїнозитид-3-кінрази дельта (PI3K $\delta$ );

- антагоніст CXCR-1 або CXCR-2 рецептора;  
 інгібітор IRAK-4; і  
 інгібітор TLR-4 або TLR-9;  
 включаючи фармацевтично прийнятні солі специфічно названих сполук і фармацевтично  
 5 прийнятні сольвати згаданих специфічно названих сполук і солей.  
 Окрім придатності для лікування людини, сполуки формули (I) також придатні для  
 ветеринарного лікування домашніх тварин, екзотичних тварин і сільськогосподарських тварин.  
 У представленій заявці, наступні скорочення мають значення, викладені нижче:
- АСОН означає оцтову кислоту;  
 10 АРСІ (стосовно мас-спектрометрії) означає хімічну іонізацію при атмосферному тиску;  
 ВОР означає гексафторфосфат (бензотриазол-1-ілокси)тріс(диметиламіно)фосфонію;  
 Обчисл. означає обчислені дані елементного аналізу;  
 CDCl<sub>3</sub> означає дейтерований хлороформ;  
 CO<sub>2</sub>Et означає етилкарбоксилат;  
 15 DCC означає N, N'-дициклогексилкарбодіімід;  
 DCM означає дихлорметан;  
 DEA означає діетиламін;  
 DIAD означає діізопропілазодикарбоксилат;  
 DIEA означає N, N-діізопропілетиламін;  
 20 DIPEA означає N, N-діізопропілетиламін;  
 DMA означає N, N-диметилацетамід;  
 ДМФ означає диметилформамід;  
 ДМСО-d<sub>6</sub> означає повністю дейтерований диметилсульфоксид;  
 EDC/EDCI означає гідрохлорид N-(3-Диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду;  
 25 ES (стосовно мас-спектрометрії) означає іонізацію електророзпилюванням;  
 Et означає етил;  
 EtOAc означає етилацетат  
 Пр. означає Приклад;  
 год. означає година(и);  
 30 HATU означає гексафторфосфат N, N,N",N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-іл)уронію;  
 HBTU означає гексафторфосфат N, N,N",N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-іл)уронію;  
 HCl означає хлорводневу кислоту;  
<sup>1</sup>H ЯМР або <sup>1</sup>H ЯМР означає протонний ядерний магнітний резонанс;  
 HOAt означає 1-гідрокси-7-азабензотриазол;  
 35 HOBt означає 1-гідроксибензотриазол;  
 ВЕРХ означає вискоєфективну рідинну хроматографію;  
 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> означає сірчану кислоту;  
 IPA означає ізопропіловий спирт;  
 iPr означає ізопропіл;  
 40 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> означає карбонат калію;  
 KMnO<sub>4</sub> означає перманганат калію;  
 KOH означає гідроксид калію;  
 KOAc означає ацетат калію;  
 РХ-МС означає рідинну хроматомас-спектрометрію;  
 45 MСНР означає мас-спектрометрію з низькою роздільною здатністю;  
 NMM означає 4-метилморфолін;  
 Me означає метил;  
 MECHN означає ацетонітрил;  
 MeOD-d<sub>4</sub> означає повністю дейтерований метанол;  
 50 MgSO<sub>4</sub> означає сульфат магнію;  
 2-МеТГФ означає 2-метилтерагідрофуран;  
 хв. означає хвилина(и);  
 МС означає мас-спектроскопію;  
 NaCl означає хлорид натрію;  
 55 NaN означає гідрид натрію;  
 NBS означає N-бромсукцинімід;  
 NIS означає N-йодсукцинімід;  
 NMP означає N-метилпіролідін;  
 Спост. означає спостережуваний;  
 60 Pd(OAc)<sub>2</sub> означає ацетат паладію(II);

ЧУ означає час утримування;

SEM-Cl означає (2-хлорметоксиетил)триметилсилан;

SPhos означає 2-дициклогексилфосфіно-2",6'-диметоксибіфеніл;

STAB означає триацетоксиборогидрид натрію;

5 TBTU означає тетрафторборат О-(бензотриазол-1-іл)-N, N,N",N'-тетраметилуронію;

TEA означає триетиламін;

TFA означає трифтороцтову кислоту;

ТГФ означає тетрагідрофуран;

tBME означає 2-метокси-2-метилпропан;

10 p-TSOH означає пара-толуолсульфонову кислоту.

Якщо не вказане інше, то наукові і технічні терміни, використовувані в контексті представленого винаходу мають значення, які є цілком зрозумілими фахівцям в даній галузі.

Слід розуміти, що фраза "терапевтично ефективний" визначає кількість сполуки або фармацевтичної композиції або об'єднану кількість активних інгредієнтів у випадку комбінованої терапії. Вказана кількість або об'єднана кількість дозволяє досягти мети лікування відповідного

стану. Термін "лікування" використовують в цьому документі для опису представленого винаходу і, якщо не вказане інше, він означає введення сполуки, фармацевтичної композиції або комбінації з метою здійснення превентивного, паліативного, підтримуючого, відновного або радикального лікування. Термін лікування охоплює будь-яке об'єктивне або суб'єктивне покращення відносно

відповідного стану або захворювання у суб'єкта. Термін "превентивне лікування", використовуваний в цьому документі для опису представленого винаходу, означає, що сполуку, фармацевтичну композицію або комбінацію призначають суб'єктові, щоб усунути або запобігти виникненню відповідного стану у суб'єкта, зокрема у суб'єкта або члена популяції, який в значній мірі має схильність до відповідного стану.

Термін "паліативне лікування", використовуваний в цьому документі для опису представленого винаходу, означає, що сполуку, фармацевтичну композицію або комбінацію призначають суб'єктові з метою вилікувати ознаки та/або симптоми стану, необов'язково модифікуючи прогресування відповідного стану або етіологію, що лежить в його основі.

Термін "підтримуюча терапія", використовуваний в цьому документі для опису представленого винаходу, означає, що сполуку, фармацевтичну композицію або комбінацію призначають суб'єктові як частину схеми терапії, проте подібна терапія не обмежується введенням сполуки, фармацевтичної композиції або комбінації. Якщо спеціально не вказане інше, підтримуюча терапія може охоплювати превентивне, паліативне, поновлювальне або радикальне лікування, особливо у тому випадку, коли сполуки або фармацевтичні композиції об'єднують з іншими компонентами підтримуючої терапії.

Термін "поновлювальне лікування", використовуваний в цьому документі для опису представленого винаходу, означає, що сполуку, фармацевтичну композицію або комбінацію призначають суб'єктові з метою модифікувати розвиток або етіологію стану, що лежать у їх основі. Не обмежуючі приклади включають збільшення об'єму форсованого видиху в секунду (FEV<sub>1</sub>) для захворювань легенів, зниження швидкості погіршення функції легенів у динаміці, пригнічення прогресу деструкції нервів, відновлення біомаркерів, які пов'язані і корелюються з захворюваннями або розладами, зниження в рецидивності, покращення якості життя, зниження часу госпіталізації під час випадку гострого нападу, і тому подібне.

Термін "радикальне лікування", використовуваний в цьому документі для опису представленого винаходу, означає, що сполуку, фармацевтичну композицію або комбінацію призначають суб'єктові з метою досягнення повної ремісії захворювання або розладу або досягнення того, що захворювання або розлад вже не виявляється після подібного лікування.

Термін "селективний", використовуваний в цьому документі для опису функціонально-визначеного рецепторного ліганду або інгібітору ферменту, означає селективний для визначеного підтипу рецептора або ферменту, в порівнянні з іншими підтипами рецептора або ферменту в цьому ж сімействі. Наприклад, селективний інгібітор ФДЕ5 є сполукою, яка інгібує фермент ФДЕ5 підтипу більш дієвіше, ніж будь-який інший фермент підтипу ФДЕ. Така селективність є вищою переважно щонайменше в 2 рази (при визначенні з використанням стандартних аналізів зв'язування), переважніше щонайменше в 10 разів, найпреважніше щонайменше в 100 разів.

Термін "алкіл", окремо або в комбінації, означає нерозгалужену або розгалужену ациклічну, насичену вуглеводневу групу формули C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>. Приклади таких груп включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізо-аміл і гексил. Якщо не вказане інше, алкільна група містить від 1 до 6 атомів вуглецю.

Вміст атомів вуглецю і різних інших вуглеводнево-вмісних замісників в алкїлі позначається за допомогою префіксу, що позначає нижчу і вищу кількість атомів вуглецю в заміснику, тобто, префікс C<sub>1</sub>-C<sub>j</sub> означає замісник, який містить кількість атомів вуглецю в інтервалі від цілого числа "i" до цілого числа "j", включно. Так, наприклад, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкїл відноситься до алкїлу, що містить від одного до шести атомів вуглецю, включно.

Термін "гідрокси", в даному контексті означає радикал OH.

Het<sup>3</sup> означає насичений або частково насичений (тобто, неароматичний) гетероцикл і може бути приєднаний за допомогою кільцевого атому азоту (коли гетероцикл приєднується до атому вуглецю) або кільцевого атому вуглецю (у будь-якому випадку). В рівній мірі, коли гетероцикл заміщений, замісник може розташовуватися на кільцевому атомі азоту (якщо замісник з'єднується через атом вуглецю) або на кільцевому атомі вуглецю (у будь-якому випадку). Конкретні приклади включають оксипанілі, азиридинілі, оксетанілі, азетидинілі, тетрагідрофуранілі, піролідинілі, тетрагідропіранілі, піперидинілі, 1,4-діоксанілі, морфолінілі, піперазинілі, азепанілі, оксепанілі, оксазепанілі і діазепанілі.

Het<sup>3</sup> може бути повністю насиченим або частково ненасиченим, тобто може мати один або більше ненасичених зв'язків, але не може бути повністю ароматичним.

Het<sup>1</sup> означає ароматичний гетероцикл і може бути приєднаний через кільцевий атом вуглецю (у будь-якому випадку) або кільцевий атом азоту з відповідною валентністю (коли гетероцикл приєднаний через атом вуглецю). В рівній мірі, коли гетероцикл заміщений, замісник може розташовуватися на кільцевому атомі вуглецю (у будь-якому випадку) або на кільцевому атомі азоту з відповідною валентністю (якщо замісник з'єднується через атом вуглецю). Конкретні приклади включають тієнілі, фуранілі, піролілі, піразолілі, імідазолілі, оксазолілі, ізоксазолілі, тіазолілі, ізотіазолілі, триазолілі, оксадіазолілі, тіадіазолілі, тетразолілі, піридилі, піридазинілі, піримідинілі і піразинілі.

Het<sup>2</sup> означає ароматичний гетероцикл і може бути приєднаний через кільцевий атом вуглецю (у будь-якому випадку) або кільцевий атом азоту з відповідною валентністю (коли гетероцикл приєднується до атому вуглецю). В рівній мірі, коли гетероцикл заміщений, замісник може розташовуватися на кільцевому атомі вуглецю (у будь-якому випадку) або на кільцевому атомі азоту з відповідною валентністю (якщо замісник з'єднується через атом вуглецю). Het<sup>2</sup> означає ароматичний і, таким чином, обов'язково конденсований біцикл. Конкретні приклади включають імідазо[2,1-b][1,3]тіазолілі, бензофуранілі, бензотієнілі, індолілі, бензімідазолілі, індазолілі, бензотриазолілі, піроло[2,3-b]піридилі, піроло[2,3-c]піридилі, піроло[3,2-c]піридилі, піроло[3,2-b]піридилі, імідазо[4,5-b]піридилі, імідазо[4,5-c]піридилі, піразоло[4,3-d]піридилі, піразоло[4,3-c]піридилі, піразоло[3,4-c]піридилі, піразоло[3,4-b]піридилі, ізоіндолілі, індазолілі, пуринілі, індолізинілі, імідазо[1,2-a]піридилі, імідазо[1,5-a]піридилі, піразоло[1,5-a]піридилі, піроло[1,2-b]піридазинілі, імідазо[1,2-c]піримідинілі, хінолінілі, ізохінолінілі, цїнолінілі, хїназолінілі, хїноксалінілі, фталазинілі, 1,6-нафтиридинілі, 1,7-нафтиридинілі, 1,8-нафтиридинілі, 1,5-нафтиридинілі, 2,6-нафтиридинілі, 2,7-нафтиридинілі, піридо[3,2-d]піримідинілі, піридо[4,3-d]піримідинілі, піридо[3,4-d]піримідинілі, піридо[2,3-d]піримідинілі, піридо[2,3-d]піразинілі, піридо[3,4-b]піразинілі, піримідо[5,4-d]піримідинілі, піразино[2,3-b]піразинілі і піримідо[4,5-d]піримідинілі.

Термін "циклоалкїл" означає моноциклїчну, насичену вуглеводневу групу формули C<sub>n</sub>H<sub>2n-1</sub>. Приклади включають циклопропілі, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил. Якщо не вказане інше, циклоалкїльна група містить від 3 до 8 атомів вуглецю.

Термін "оксо" означає приєднаний подвійним зв'язком кисень.

Термін "алкокси" означає радикал, що містить алкїльний радикал, зв'язаний з атомом кисню, такий як метоксирадикал. Приклади таких радикалів включають метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси і трет-бутокси.

Термін "галоген" означає фтор, хлор, бром або йод.

Терміни "сумісне введення", "сумісно введений" і "в комбінації з", використовувані в даному контексті, що відносяться до комбінації сполуки формули (I) та одного або декількох інших терапевтичних засобів, включають наступне:

- одночасне введення такої комбінації сполуки формули (I) і додаткового терапевтичного засобу пацієнтові, що потребує лікування, коли такі компоненти виготовляються разом у вигляді єдиної лікарської форми, яка вивільнює вказані компоненти в організмі згаданого пацієнта по суті в один і той же час,

- по суті, одночасне введення такої комбінації сполуки формули (I) і додаткового терапевтичного засобу пацієнтові, що потребує лікування, коли такі компоненти виготовляються окремо один від одного у вигляді окремих лікарських форм, які приймаються згаданим

пацієнтом по суті в один і той же час, після чого вказані компоненти в організмі згаданого пацієнта вивільнюються суті в один і той же час,

- послідовне введення такої комбінації сполуки формули (I) і додаткового терапевтичного засобу пацієнтові, що потребує лікування, коли такі компоненти виготовляються окремо один від одного у вигляді окремих лікарських форм, які приймаються згаданим пацієнтом послідовно одна за одною із значним інтервалом в часі між кожним введенням, після чого вказані компоненти в організмі згаданого пацієнта, вивільнюються по суті в різні проміжки часу; та

- послідовне введення такої комбінації сполуки формули (I) і додаткового терапевтичного засобу пацієнтові, що потребує лікування, коли такі компоненти виготовляються разом у вигляді єдиної лікарської форми, яка вивільнює вказані компоненти у контрольований спосіб.

Термін "ексціпієнт", використовуваний в даному контексті, описує будь-який інгредієнт, інший ніж сполука формули (I). Вибір ексціпієнта буде в значному ступеню залежати від чинників, таких як конкретний спосіб введення, дії ексціпієнта на розчинність і стабільність, і виду лікарської форми. Термін "ексціпієнт" охоплює розчинник, носій або ад'ювант.

Один із шляхів здійснення винаходу полягає у призначенні сполуки формули (I) у формі проліків. Таким чином, певні похідні сполуки формули (I), які самі по собі можуть мати незначну фармакологічну активність або її не мати, можуть при введенні до організму або нанесенні на тіло перетворюватися на сполуку формули (I), що має потрібну активність, наприклад, шляхом гідролітичного розщеплювання, особливо гідролітичного розщеплювання, що промотується ферментом естерази або пептидази. Такі похідні позначаються як "проліки". Додаткова інформація про застосування проліків може бути знайдена в "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi і W. Stella) і "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association). Посилання теж може бути зроблене на Nature Reviews/Drug Discovery, 2008, 7, 355 і Current Opinion in Drug Discovery і Development, 2007, 10, 550.

Проліки, відповідно до винаходу, можуть, наприклад, бути одержані шляхом заміни відповідних функціональних груп, присутніх у сполуках формули (I) певними фрагментами, відомими для фахівців в даній галузі як "профрагменти", як описано, наприклад, у "Design of Prodrugs" автора Н. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Таким чином, проліки, згідно з винаходом, є (а) похідною естеру або амідю карбонової кислоти в сполуці формули (I); (b) похідною естеру, карбонату, карбамату, фосфату або етеру гідроксильної групи в сполуці формули (I); (c) похідною амідю, іміну, карбамату або аміну аміногрупи в сполуці формули (I); (d) похідними тіоетеру, тіокарбонату, тіокарбамату або сульфідів тіолової групи в сполуці формули (I); або (e) похідною оксиму або іміну карбонільної групи в сполуці формули (I).

Деякі конкретні приклади проліків, згідно з винаходом, включають:

(i) коли сполука формули (I) містить функціональну групу карбонової кислоти (-COOH), її естер, таку як сполука, в якій водень функціональної групи карбонової кислоти сполуки формули (I), замінений на C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкіл (наприклад, етил) або (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкіл) C(=O)OCH<sub>2</sub>- (наприклад, <sup>t</sup>BuC(=O)OCH<sub>2</sub>-);

(ii) коли сполука формули (I) містить функціональну спиртову групу (-OH), її естер, таку як сполука, в якій водень функціональної спиртової групи сполуки формули (I), замінений на -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкіл) (наприклад, метилкарбоніл) або спирт етерифікують амінокислотою;

(iii) коли сполука формули (I) містить функціональну спиртову групу (-OH), її етер, таку як сполука, в якій водень функціональної спиртової групи сполуки формули (I), замінений на (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкіл)C(=O)OCH<sub>2</sub>- або -CH<sub>2</sub>OP(=O)(OH)<sub>2</sub>;

(iv) коли сполука формули (I) містить функціональну спиртову групу (-OH), її фосфат, таку як сполука, в якій водень функціональної спиртової групи сполуки формули (I), замінений на -P(=O)(OH)<sub>2</sub> або -P(=O)(ONa)<sub>2</sub> або -P(=O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>Ca<sup>2+</sup>;

(v) коли сполука формули (I) містить первинну або вторинну функціональну аміногрупу (-NH<sub>2</sub> або -NHR, де R ≠ H), її амід, наприклад, сполука, в якій, залежно від конкретного випадку, один або обидва водні функціональної аміногрупи сполуки формули (I) замінений/замінені на (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алканойл -COCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> або аміногрупу дериватизують амінокислотою;

(vi) коли сполука формули (I) містить первинну або вторинну функціональну аміногрупу (-NH<sub>2</sub> або -NHR, де R ≠ H), її амін, наприклад, сполука, в якій, залежно від конкретного випадку, один або обидва водні функціональної аміногрупи сполуки формули (I) замінений/замінені на -CH<sub>2</sub>OP(=O)(OH)<sub>2</sub>.

Визначені сполуки формули (I) можуть самі по собі надавати дію як проліки інших сполук формули (I). Можливо також, що дві сполуки формули (I) можуть об'єднуватися у формі проліків. У певних випадках, проліки сполуки формули (I) можуть бути створені за допомогою

внутрішнього зв'язку між двома функціональними групами в сполуці формули (I), наприклад, утворенням лактону.

Наведені нижче посилання на сполуки формули (I), включають посилання на сполуки самі по собі та їх проліки. Винахід включає такі сполуки формули (I), а також фармацевтично прийнятні солі таких сполук і фармацевтично прийнятні сольвати згаданих сполук і солей.

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) включають кислотно-адитивні і основні солі.

Прийнятні кислотно-адитивні солі одержують із кислот, які утворюють нетоксичні солі. Приклади включають ацетатні, адипатні, аспартатні, бензоатні, безилатні, бикарбонатні/карбонатні, бисульфатні/сульфатні, боратні, камсилатні, цитратні, едизилатні, езилатні, форміатні, фумаратні, глюцептатні, глюконатні, глюкуронатні, гексафторфосфатні, гібензатні, гідрохлоридні/хлоридні, гідробромідні/бромідні, гідройодидні/йодидні, ізетіонатні, лактатні, малатні, малеатні, малонатні, мезилатні, метилсульфатні, нафтилатні, 2-напсилатні, нікотинатні, нітратні, оротатні, оксалатні, пальмітатні, памоатні, фосфатні/гідрофосфатні/дигідрофосфатні, піроглютаматні, сахаратні, стеаратні, сукцинатні, танатні, тартратні, тозилатні та трифторацетатні, солі нафталін-1,5-дисульфонової кислоти та ксинофоатні солі.

Прийнятні основні солі одержують із основ, які утворюють нетоксичні солі. Приклади включають солі алюмінію, аргініну, бензатину, кальцію, холіну, діетиламіну, діоламіну, гліцину, лізину, магнію, меглуміну, оламіну, калію, натрію, трометаміну та цинку.

Можуть утворюватися також напівсолі кислот і основ, наприклад, гемісульфати і напівсолі кальцію. Для огляду відповідних солей див. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use авторів Stahl і Wermuth (WILEY-VCH, 2002).

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) можуть бути одержані одним або декількома з трьох способів:

(i) шляхом взаємодії сполуки формули (I) з необхідною кислотою або основою;

(ii) шляхом видалення кислотного- або основного-лабільної захисної групи з відповідного попередника сполуки формули (I) або шляхом розмикання кільця відповідного циклічного попередника, наприклад, лактону або лактаму, з використанням необхідної кислоти або основи; або

(iii) шляхом перетворення однієї солі сполуки формули (I) на іншу шляхом взаємодії з відповідною кислотою або основою, або шляхом використання відповідної іонообмінної колонки.

Всі три реакції, як правило, здійснюються в розчині. Одержана сіль може бути осаджена з розчину і зібрана фільтруванням, або може бути вилучена випаровуванням розчинника. Ступінь іонізації в одержаній солі може змінюватися від повністю іонізованої до майже неіонізованої солі.

Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі можуть існувати як у несольватованих, так і у сольватованих формах. Термін "сольват" використовують в цьому документі для опису молекулярного комплексу, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, та одну або декілька фармацевтично прийнятних молекул розчинника, наприклад етанолу. Термін "гідрат" використовується, коли розчинник є водою.

Прийнятою на даний час системою класифікації органічних гідратів є система, яка визначає гідрати з ізольованим сайтом, каналні гідрати і гідрати, координовані іоном металу, - див. Polymorphism in Pharmaceutical Solids автора K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Гідрати з ізольованим сайтом є гідратами, в яких молекули води ізольовані від безпосереднього контакту один з одним органічними молекулами, що знаходяться між ними. В каналних гідратах молекули води лежать у каналах кристалічної решітки, де вони знаходяться поряд з іншими молекулами води. У гідратах, координованих іоном металу, молекули води зв'язані з іоном металу.

Коли розчинник або вода є міцно зв'язаними, даний комплекс матиме добре визначену стехіометрію, незалежно від вологості. Проте, коли розчинник або вода є слабо зв'язаними, як у каналних сольватах і гігроскопічних сполуках, вміст води/розчинника залежатиме від вологості та умов сушіння. У таких випадках нестехіометричні кількості будуть нормою.

Також включеними в об'єм даного винаходу є багатокомпонентні комплекси (відмінні від солей і сольватів), де лікарський засіб і щонайменше один інший компонент присутні в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Комплекси цього типу включають клатрати (комплекси включення лікарський засіб-хазяїн) і співкристали. Останні, зазвичай визначають як кристалічні комплекси нейтральних молекулярних компонентів, які зв'язані один з одним через нековалентні взаємодії, але вони також могли б бути комплексом нейтральної молекули з сіллю. Співкристали можна одержати кристалізацією з розплаву, перекристалізацією з розчинників або

шляхом фізичного розтирання компонентів один з одним - див. Chem Commun, 17, 1889-1896, O. Almarsson, M.J. Zaworotko (2004). Що стосується загального огляду багатокомпонентних комплексів, див. J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, by Halebian (August 1975).

Сполуки представленого винаходу можуть існувати у великій різноманітності твердих станів, що варіюються від повністю аморфних до повністю кристалічних. Поняття "аморфний" відноситься до стану, при якому речовина не має дальнього порядку структури на молекулярному рівні і залежно від температури може проявляти фізичні властивості твердої речовини або рідини. Зазвичай подібні речовини не дають характерної рентгенограми і, проявляючи одночасно властивості твердої речовини, формальніше описуються як рідина. При нагріванні відбувається зміна від властивостей твердої речовини до властивостей рідини, яка характеризується зміною стану, типово другого порядку ("склування"). Поняття "кристалічний" відноситься до твердого стану, при якому речовина має регулярну впорядковану внутрішню структуру на молекулярному рівні і дає характерну рентгенограму з визначеними піками. Подібні речовини при достатньому нагріванні також проявлятимуть властивості рідини, а зміна від твердої речовини до рідини характеризується фазовим переходом, зазвичай першого порядку ("температура плавлення").

Сполуки формули (I) можуть також існувати в мезоморфному стані (мезофаза або рідкий кристал) при піддаванні дії відповідних умов. Мезоморфним станом являє собою проміжний стан між істинним кристалічним станом і істинним рідким станом (або розплавом, або розчином). Мезоморфізм, що виникає в результаті зміни температури, описують як "термотропний", а мезоморфізм, що відбувається в результаті додавання другого компонента, такого як вода або інший розчинник, описують як "ліотропний". Сполуки, які можуть утворювати ліотропні мезофазы, описують як "амфіфільні" і складаються з молекул, які містять іонну (таку як  $\text{-COO}^-\text{Na}^+$ ,  $\text{-COO}^-\text{K}^+$ , або  $\text{-SO}_3^-\text{Na}^+$ ) або неіонну (таку як  $\text{-N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ) полярну головну групу. Для того, щоб одержати більше інформації див. Crystals and the Polarizing Microscope авторів N. H. Hartshorne і A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970).

Надалі в даній заявці всі посилання на сполуку формули (I) включають посилання на фармацевтично прийнятні солі, сольвати, багатокомпонентні комплекси та їх рідкі кристали, а також на сольвати, багатокомпонентні комплекси і рідкі кристали фармацевтично прийнятних солей цих сполук.

Сполуки формули (I) можуть проявляти поліморфізм та/або один або декілька видів ізомерії (наприклад, оптична, геометрична або таутомерна ізомерія). Сполуки формули (I) можуть також бути міченими ізотопами сполуками. Таке варіювання є не явним для сполук формули (I), визначених на основі їх структурних особливостей і, таким чином, рамками винаходу.

Сполуки формули (I), що містять один або декілька асиметричних атомів вуглецю, можуть існувати у вигляді двох або більш за стереоізомерів. Коли сполука формули (I) містить алкєнільну або алкєніленову групу, можливі геометричні цис/транс (або Z/E) ізомери. Коли структурні ізомери є взаємоперетворюваними через низький енергетичний бар'єр, може мати місце таутомерна ізомерія ("таутомерія"). Це може набувати форму протонної таутомерії в сполуках формули (I), що містять, наприклад, іміно-, кєто- або оксимну групу, або так званої таутомерії за валентністю в сполуках, які містять ароматичну групу. Звідси витікає, що окрема сполука може демонструвати більш ніж один тип ізомерії.

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) можуть також містити протиіон, який є оптично активним (наприклад, d-лактат або l-лізин) або рацемічною сумішшю (наприклад, dl-тартрат або dl-аргїнін).

Цис/транс ізомери можуть бути виділені традиційними методами, добре відомими фахівцям в даній галузі, наприклад, з використанням хроматографії і фракціонованої кристалізації.

Традиційні методи одержання/виділення індивідуальних енантіомерів включають хїральний синтез із придатного оптично чистого попередника або розділення рацемату (або рацемату солі або похідної) з використанням, наприклад, хїральної високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Альтернативно, рацемат (або рацемічний попередник) можна піддавати взаємодії з придатною оптично активною сполукою, наприклад спиртом, або у випадку, коли сполука формули (I) містить кислотну або основну групу, з основою або кислотою, такими як 1-фєнілєтиламін або винна кислота. Одержану діастереомерну суміш можна розділити за допомогою хроматографії та/або фракціонованої кристалізації та один або обидва діастереоізомери перетворити на відповідний чистий енантіомер(енантіомери) за допомогою способів, добре відомих фахівцям в даній галузі. Хїральні сполуки формули (I) (та їх хїральні попередники) можна одержати в енантіомерно-збагаченій формі з використанням хроматографії, типово ВЕРХ, на асиметричній смолі, з рухомою фазою, що складається з вуглеводню, типово гептану або гексану, що містить від 0 до 50 об. % ізопропанолу, типово від

2 до 20 %, і від 0 до 5 об. % алкіламіну, типово 0,1 % діетиламіну. Концентрування елюату надає збагачену суміш. Може бути застосована хіральна хроматографія з використанням суб- і надкритичних рідин. Способи хіральної хроматографії, придатні для використання в деяких втіленнях представленого винаходу, відомі фахівцям в даній галузі (див., наприклад, Smith, Roger M., Loughborough University, Loughborough, UK; Chromatographic Science Series (1998), 75 (Supercritical Fluid Chromatography with Packed Columns), pp. 223-249 і наведені там посилання). У деяких наведених в цьому документі релевантних прикладах, колонки були придбані у Chiral Technologies, Inc, West Chester, Pennsylvania, USA, дочірній компанії Daicel® Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan.

Коли який-небудь рацемат кристалізується, можливі кристали двох різних типів. Першим типом є рацемічна сполука (істинний рацемат), вказаний вище, де утворюється одна гомогенна форма кристала, що містить обидва енантіомери в еквімолярних кількостях. Другий тип є рацемічною сумішшю або конгломератом, де утворюються дві кристалічні форми в еквімолярних кількостях, кожна з яких включає один енантіомер. Хоча обидві кристалічні форми, присутні в рацемічній суміші, мають однакові фізичні властивості, вони можуть мати різні фізичні властивості в порівнянні з істинним рацематом. Рацемічні суміші можна розділити за допомогою стандартних способів, відомих фахівцям в даній області, - див., наприклад, Stereochemistry of Organic Compounds авторів E. L. Eliel і S. H. Wilen (Wiley, 1994).

Представлений винахід включає всі фармацевтично прийнятні мічені ізотопами сполуки формули (I), де один або декілька атомів заміщені атомами, що мають таке ж атомне число, але атомна маса або масове число яких відмінні від атомної маси або масового числа, які переважають в природі. Мічені ізотопами сполуки формули (I) зазвичай можна одержати традиційними методиками, відовими фахівцям в даній області, або способами, аналогічними способам, описаним у супровідних Прикладах і Прикладах одержання, використовуючи прийнятний мічений ізотопами реагент замість неміченого реагенту, використаного раніше. Зокрема, атоми водню можуть бути замінені атомами важкого водню, оскільки такі дейтеровані сполуки іноді мають більшу стійкість до метаболізму.

Також до об'єму представленого винаходу включені метаболіти сполук формули (I), тобто сполуки, утворені *in vivo* після введення лікарського засобу, часто окисленням або деалкілюванням. Деякі приклади метаболітів відповідно до представленого винаходу включають:

(i) коли сполука формули (I) містить метильну групу, її гідроксиметильну похідну ( $-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$ );

(ii) коли сполука формули (I) містить алкоксигрупу, її гідроксильну похідну ( $-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$ );

(iii) коли сполука формули (I) містить третинну аміногрупу, її похідну з вторинною аміногрупою ( $-\text{NRR}'' \rightarrow -\text{NHR}$  або  $-\text{NHR}''$ );

(iv) коли сполука формули (I) містить вторинну аміногрупу, її похідну з первинною аміногрупою ( $-\text{NHR} \rightarrow -\text{NH}_2$ );

(v) коли сполука формули (I) містить фенільну групу, її фенольну похідну ( $-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$ ); і

(vi) коли сполука формули (I) містить амідну групу, її похідну карбонової кислоти ( $-\text{CONH}_2 \rightarrow \text{COOH}$ ).

Для введення пацієнтові, яким є людина, загальна добова доза сполуки формули (I) типово знаходиться в межах від 0,01 мг до 500 мг, в залежності, звичайно, від способу введення. В іншому втіленні представленого винаходу, загальна добова доза сполуки формули (I) типово знаходиться в межах від 0,1 мг до 300 мг. У наступному втіленні представленого винаходу, загальна добова доза сполуки формули (I) типово знаходиться в межах від 1 мг до 30 мг. Загальну добову дозу можна вводити у вигляді однієї дози або у вигляді роздільних доз, і вона може, на розсуд лікаря, виходити за рамки типових меж, вказаних в цьому документі. Ці дози вказані з розрахунку на середньостатистичну людину з масою тіла від приблизно 65 кг до 70 кг. Лікар з легкістю зможе визначити дози для суб'єктів, маса тіла яких не потрапляє у вказані межі, таких як діти і літні люди.

У випадку інгаляторів сухого порошку та аерозолів, одиницю дозування відміряють за допомогою попередньо заповненої капсули, блістера або кишені, або за допомогою системи, в якій застосовується камера з гравіметрично відміряною дозою. Одиниці, що відміряються, відповідно до представленого винаходу типово формують таким чином, щоб вводити відміряну дозу або "пшик", що містить від 1 до 5000 мкг лікарського засобу. Загальна добова доза буде типово знаходитися в межах від 1 мкг до 20 мг, яку можна вводити у вигляді однієї дози або, типовіше, у вигляді роздільних доз протягом доби.

Сполуку формули (I) можна вводити в чистому вигляді або у формі фармацевтичної композиції, яка, як активний компонент містить ефективну дозу щонайменше однієї сполуки

представленого винаходу, на додаток до стандартних фармацевтично нешкідливих ексципієнтів та/або добавок.

Фармацевтичні композиції, придатні для доставки сполук, згідно з винаходом, і способи їх приготування є цілком очевидними для фахівців. Подібні композиції і способи їх одержання можна знайти, наприклад, у Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

Сполуки формули (I) можуть призначатися перорально. Пероральне введення може включати проковтування, так що сполука потрапляє до шлунково-кишкового тракту, або ж може використовуватися букальне або сублінгвальне введення, за допомогою якого сполука із порожнини рота відразу ж потрапляє до кров'яного потоку. Склади, придатні для перорального введення, включають тверді склади, такі як таблетки, капсули, що містять частинки, рідини або порошки, пастилки (включаючи наповнені рідиною пастилки), жувальні гумки, мульти- і наночастинки, гелі, тверді розчини, ліпосоми, плівки, облатки, спреї та рідкі склади.

Рідкі склади включають суспензії, розчини, сиропи та еліксири. Подібні склади можуть використовуватися як наповнювачі в м'яких або твердих капсулах і, як правило, включають носій, наприклад воду, етанол, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, метилцелюлозу, або придатну олію і один або декілька емульгаторів та/або суспендувальних агентів. Рідкі склади можна також приготувати відновленням з твердої речовини, наприклад з пакетика-саше.

Сполуки формули (I) можуть використовуватися у вигляді швидко-розчинних лікарських форм, лікарських форм, що швидко розпадаються на частини, таких як лікарські форми, описані в документі Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, авторів Liang і Chen (2001).

Для таблетованих лікарських форм у залежності від дози лікарський засіб складає від 1 до 80 мас. % від маси лікарської форми, типовіше складає від 5 до 60 мас. % від маси лікарської форми. Окрім лікарського засобу, таблетки в загальному випадку містять розпушувач. Приклади розпушувачів включають натрію крохмальгліколят, натрій- карбоксиметилцелюлозу, кальцій- карбоксиметилцелюлозу, кроскармелозу натрію, кросповідон, полівінілпіролідон, метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, заміщену нижчими алкілами гідроксипропілцелюлозу, крохмаль, попередньо желатинізований крохмаль та альгінат натрію. В загальному випадку розпушувач складає від 1 до 25 мас. %. У одному варіанті здійснення представленого винаходу розпушувач складає від 5 до 20 мас. % від маси лікарської форми. Зв'язувальні речовини, зазвичай використовують, щоб додати складам таблеток здібність до зчеплення. Придатні зв'язувальні речовини включають мікрокристалічну целюлозу, желатин, цукри, поліетиленгліколь, природні і синтетичні смоли, полівінілпіролідон, попередньо желатинізований крохмаль, гідроксипропілцелюлозу і гідроксипропілметилцелюлозу. Таблетки можуть також містити розчинники, такі як лактоза (моногідрат, осушений розпилюванням моногідрат, безводна лактоза і тому подібне), маніт, ксиліт, декстроза, цукроза, сорбіт, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль і гідрат двоосновного фосфату кальцію. Таблетки можуть також включати поверхнево-активні речовини, такі як лаурилсульфат натрію і полісорбат 80, і гліданти, такі як діоксид кремнію і тальк. Якщо вони присутні, поверхнево-активні речовини можуть складати від 0,2 до 5 мас. % від маси таблетки, а гліданти можуть складати від 0,2 до 1 мас. % таблетки. Таблетки в загальному випадку можуть також включати лубриканти, такі як стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарат цинку, стеарилфумарат натрію і суміші стеарату магнію і лаурилсульфату натрію. Лубриканти в загальному випадку складають від 0,25 до 10 мас. %. У одному варіанті здійснення представленого винаходу лубриканти складають від 0,5 до 3 мас. % від маси таблетки. Інші можливі інгредієнти включають антиоксиданти, барвники, ароматизатори, консерванти і речовини, що маскують смак.

Приклади складів таблеток містять аж до приблизно 80 мас. % лікарського засобу, від приблизно 10 до приблизно 90 мас. % зв'язувальної речовини, від приблизно 0 до приблизно 85 мас. % розбавника, від приблизно 2 до приблизно 10 мас. % розпушувача і від приблизно 0,25 до приблизно 10 мас. % лубриканта.

Суміші для приготування таблеток можна спресувати безпосередньо або за допомогою вальців, одержуючи таблетки. Як альтернатива суміші для приготування таблеток або частини сумішей перед таблетуванням можна піддати вологому гранулюванню, сухому гранулюванню або гранулюванню в розплаві, застосувати метод застигання розплаву або екструзію. Кінцевий склад може включати один або декілька шарів і може мати покриття або не мати покриття; він може бути також інкапсульованим. Склади для таблеток наводяться в документі Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, авторів H. Lieberman і L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Плівки для перорального введення для людей або для використання у ветеринарії, як правило, є легкорозчинними у воді або тонкоплівковими лікарськими формами, які легко набухають у воді, які можуть бути швидко розчинними або мукоадгезивними і, як правило,

включають сполуку формули (I), плівкоутворюючий полімер, зв'язувальну речовину, розчинник, зволожуючий засіб, пластифікатор, стабілізатор або емульгатор, модифікатор в'язкості та розчинник. Деякі компоненти складу можуть виконувати більш ніж одну функцію. Плівкоутворюючий полімер може бути вибраний з натуральних полісахаридів, білків або синтетичного гідроколоїду і, як правило, він присутній в діапазоні від 0,01 до 99 мас. %, типовіше в діапазоні від 30 до 80 мас. %. Інші можливі інгредієнти включають антиоксиданти, барвники, ароматизатори і підсилювачі ароматизаторів, консерванти, агенти, що стимулюють виділення слини, охолоджувальні засоби, співрозчинники (включаючи олії), пом'якшувальні речовини, наповнювачі, піногасники, поверхнево-активні речовини та агенти, що маскують смак.

Плівки відповідно до представленого винаходу, як правило, готують випарювальним сушінням тонких водних плівок, нанесених на здатну відділятися основу для плівки або папір. Вказану процедуру можна здійснити в сушильній шафі або у тунельній печі, як правило, в комбінованому пристрої для нанесення і сушіння, або методом сублімаційного сушіння або вакуумуванням.

Тверді склади для перорального призначення можуть бути приготовані для миттєвого та/або модифікованого вивільнення. Склади для модифікованого вивільнення включають склади для відстроченого, пролонгованого, пульсуючого, контрольованого, направленного або програмованого вивільнення. Прийнятні склади для модифікованого вивільнення, придатні для використання, згідно з даним винаходом, описані в патенті США № 6106864. Детальний опис інших відповідних технологій для вивільнення, таких як високоенергійні дисперсії, а також осмотично активні і покриті оболонкою частинки, можна знайти в документі Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, Verma et al. (2001). Використання жувальної гумки для здійснення контрольованого вивільнення описане в WO-A-00/35298.

Сполуки формули (I) можна також вводити безпосередньо в кров'яний потік, у м'яз або у внутрішній орган. Такі засоби для парентерального введення включають внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, внутрішньочеревинне, внутрішньооболонкове, внутрішньошлуночкове, внутрішньоуретральне, внутрішньогрудинне, внутрішньочерепне, внутрішньом'язове та підшкірне введення. Відповідні пристрої для парентерального введення включають шприци з голками (зокрема з мікроголками), шприци без голок і методи вливання.

Сполуки представленого винаходу можна також наносити місцево на шкіру або слизову оболонку, тобто наносити на шкіру або вводити через шкіру.

Сполуки формули (I) можна також вводити інтраназально або шляхом інгаляції, як правило, у формі сухого порошку (як індивідуально, так і у вигляді суміші, наприклад, у вигляді сухої суміші з лактозою, або у вигляді порошкоподібних компонентів, наприклад, змішаних з фосфоліпідами, такими як фосфатидилхолін), з інгалятора сухого порошку, у вигляді аерозольного спрею з контейнера під тиском, насосу, спрею, пульверизатора (переважно пульверизатора, що використовує метод електродинаміки для одержання дрібнодисперсного аерозолі) або аерозольного інгалятора, як з використанням, так і без використання придатного газу-витискувача, такого як 1,1,1,2-тетрафторетан або 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан, або у вигляді крапель для носа. Для інтраназального використання порошок може містити біоадгезивний агент, такий як, наприклад, хітозан або циклодекстрин. Доставка за допомогою інгаляції є переважним шляхом введення для сполуки представленого винаходу.

Контейнер під тиском, насос, спрей, пульверизатор або аерозольний інгалятор містить розчин або суспензію сполуки формули (I), які включають, наприклад, етанол, водний етанол або розчин альтернативного агента для диспергування, солюбілізації або пролонгованого вивільнення активної речовини, що витискує газ як розчинник і необов'язкову поверхнево-активну речовину, таку як триолеат сорбітану, олеїнову кислоту або олігомолочну кислоту.

Перед використанням у вигляді сухого порошку або суспензії лікарський продукт подрібнюють до частинок, розміри яких придатні для доставки шляхом інгаляції (зазвичай менше ніж 5 мікронів). Цього можна досягти, використовуючи будь-який придатний спосіб подрібнення, такий як у спіральному вихровому млині, вихровому млині з псевдозрідженим шаром, надкритичною обробкою з одержанням наночастинок, гомогенізацією при високому тиску або сушінням розпилюванням.

Капсули (виготовлені, наприклад, з желатину або гідроксипропілметилцелюлози), прозорі упаковки і картриджи для використання в інгаляторі або інсуфляторі можуть бути виготовлені таким чином, щоб вони містили суміш порошків сполуки представленого винаходу, придатної порошкоподібної основи, такої як лактоза або крохмаль, і модифікуючих добавок, таких як І-лейцин, маніт або стеарат магнію. Лактоза може бути в безводній формі або у формі моногідрату, останній є переважним. Інші відповідні наповнювачі включають декстран, глюкозу, мальтозу, сорбіт, ксиліт, фруктозу, цукрозу і трегалозу.

Придатний склад у вигляді розчину для застосування в пульверизаторі з використанням електродинаміки з метою одержання дрібнодисперсного аерозолі може містити від 1 мкг до 20 мг сполуки представленого винаходу за одне приведення пристрою в дію, і об'єм при  
 5 включенні пристрою в дію може варіюватися від 1 мкл до 100 мкл. Типовий склад може включати сполуку формули (I), пропіленгліколь, стерильну воду, етанол і хлорид натрію. Альтернативні розчинники, які можуть використовуватися замість пропіленгліколю, включають гліцерин і поліетиленгліколь.

До складів, згідно з даним винаходом, призначених для інтраназального введення, можуть додаватися відповідні ароматизатори, такі як ментол або левоментол, або підсолоджувачі, такі  
 10 як сахарин або сахарин натрію. Склади для інтраназального введення можуть бути виготовлені для миттєвого та/або модифікованого вивільнення з використанням, наприклад, PGLA. Склади для модифікованого вивільнення включають склади для відстроченого, пролонгованого, пульсуючого, контрольованого, направленою і програмованого вивільнення.

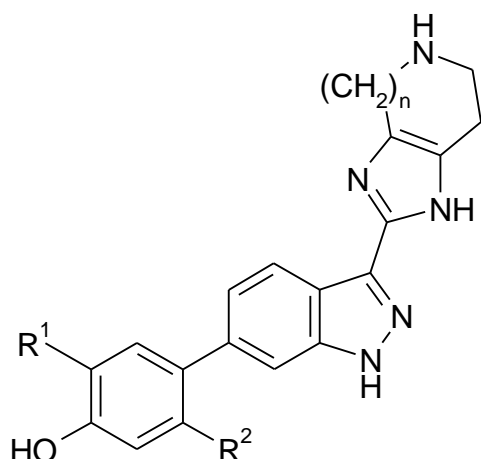
Сполуки формули (I) можуть також вводитися безпосередньо до ока або вуха, як правило, у  
 15 формі крапель мікронізованої суспензії або розчину в ізотонічному стерильному фізіологічному розчині з відкоригованим значенням pH.

Сполуки формули (I) можуть об'єднуватися з розчинними макромолекулярними речовинами, такими як циклодекстрин і їх придатними похідними або полімерами на основі поліетиленгліколю з метою покращення їх розчинності, швидкості розчинення, маскуванню  
 20 смаку, біодоступності та/або стійкості при використанні в будь-яких вищезгаданих способах введення. Встановлено, що комплекси лікарський засіб-циклодекстрин, наприклад, в загальному випадку придатні для більшості лікарських форм і шляхів введення. Можуть використовуватися як комплекси включення, так і комплекси, що не є комплексами включення. Як альтернатива прямому комплексоутворенню з лікарським засобом, циклодекстрин може  
 25 застосовуватися як допоміжна добавка, тобто як носій, розбавник або солюбілізатор. Найчастіше в цих цілях використовують альфа-, бета- і гамма- циклодекстрини, приклади яких можуть бути знайдені в публікаціях міжнародних патентних заявок WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 і WO-A-98/55148.

Оскільки може виявитися бажаним вводити активні сполуки в комбінації, наприклад, з метою  
 30 лікування конкретного захворювання або стану, то відповідно до представленого винаходу дві або декілька фармацевтичних композицій, принаймні одна з яких містить сполуку формули (I), можуть для зручності об'єднуватися у формі набору, придатного для сумісного введення композицій. Таким чином, набір представленого винаходу включає дві або декілька окремих фармацевтичних композицій, принаймні одна з яких містить сполуку формули (I) і засоби для  
 35 роздільного зберігання вказаних композицій, такі як контейнер, окремі пляшечки або окремі пакетики з фольги. Наприклад, набір є упаковкою типу "блістер", використовуваною для розфасовки таблеток, капсул і тому подібне. Такий набір придатний, зокрема, для введення різних лікарських форм, наприклад пероральних або парентеральних, для введення окремих композицій через різні інтервали дозування або для визначення титру окремих композицій по  
 40 відношенню одна до одної. З метою полегшення додержання хворим режиму і схем лікування, набір, як правило, містить інструкції для введення і може бути забезпечений так званою пам'яткою.

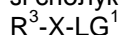
Всі сполуки формули (I) можуть бути одержані за допомогою спеціальних і загальних експериментальних процедур, описаних надалі у поєднанні зі звичайними загальними знаннями  
 45 фахівця в даній галузі (див., наприклад, Comprehensive Organic Chemistry, Ed. Barton and Ollis, Elsevier; Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Larock, John Wiley and Sons). У загальних способах, які наведені надалі, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X і n мають значення, наведені у втіленні E1, описаному вище, якщо не встановлене інше.

Сполуки формули (I) можуть бути одержані взаємодією сполуки формули:



(II)

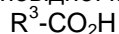
зі сполукою формули:



(III)

де  $LG^1$  означає придатну групу, що відходить, таку як, атом галогену. Реакція типово буде здійснюватися в прийнятному інертному розчиннику у присутності основи, такої як діізопропілетиламін. Коли  $X$  являє собою  $-SO_2-$ , може використовуватися, наприклад, сульфонілхлорид ( $LG^1=Cl$ ). У типовій процедурі, розчин сполуки формули (II) в ДМФ обробляють одним еквівалентом сульфонілхлориду і 1 еквівалентом діізопропілетиламіну, і перемішують при кімнатній температурі. Коли  $X$  являє собою  $-CH_2-$ , може використовуватися алкілбромід ( $LG^1=Br$ ). У типовій процедурі, розчин сполуки формули (II) в ДМФ обробляють 1,1 еквівалентами алкілброміду і 1,1 еквівалентами діізопропілетиламіну і перемішують при  $50^\circ C$ . Коли  $X$  являє собою  $-CO-$ , може використовуватися хлорид кислоти ( $LG^1=Cl$ ). У типовій процедурі, розчин сполуки формули (II) в ДМФ обробляють 1,1 еквівалентами хлориду кислоти і 1,1 еквівалентами діізопропілетиламіну і перемішують при кімнатній температурі.

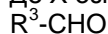
Де  $X$  означає карбонільну групу, група  $LG^1$ , що відходить, може бути створена *in situ* із відповідної карбонової кислоти формули



(IV)

за допомогою конденсувального реагенту, такого як HATU. У типовій процедурі, розчин сполуки формули (ii) в ДМФ обробляють 1,1 еквівалентами HATU та 1,1 еквівалентами діізопропілетиламіну, і перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додають еквівалент кислоти формули (IV). Для загального огляду утворення амідного зв'язку, див. Chem. Soc. Rev., 2009, 38(2), 606-631

Де  $X$  означає  $-CH_2-$ , альдегід формули:



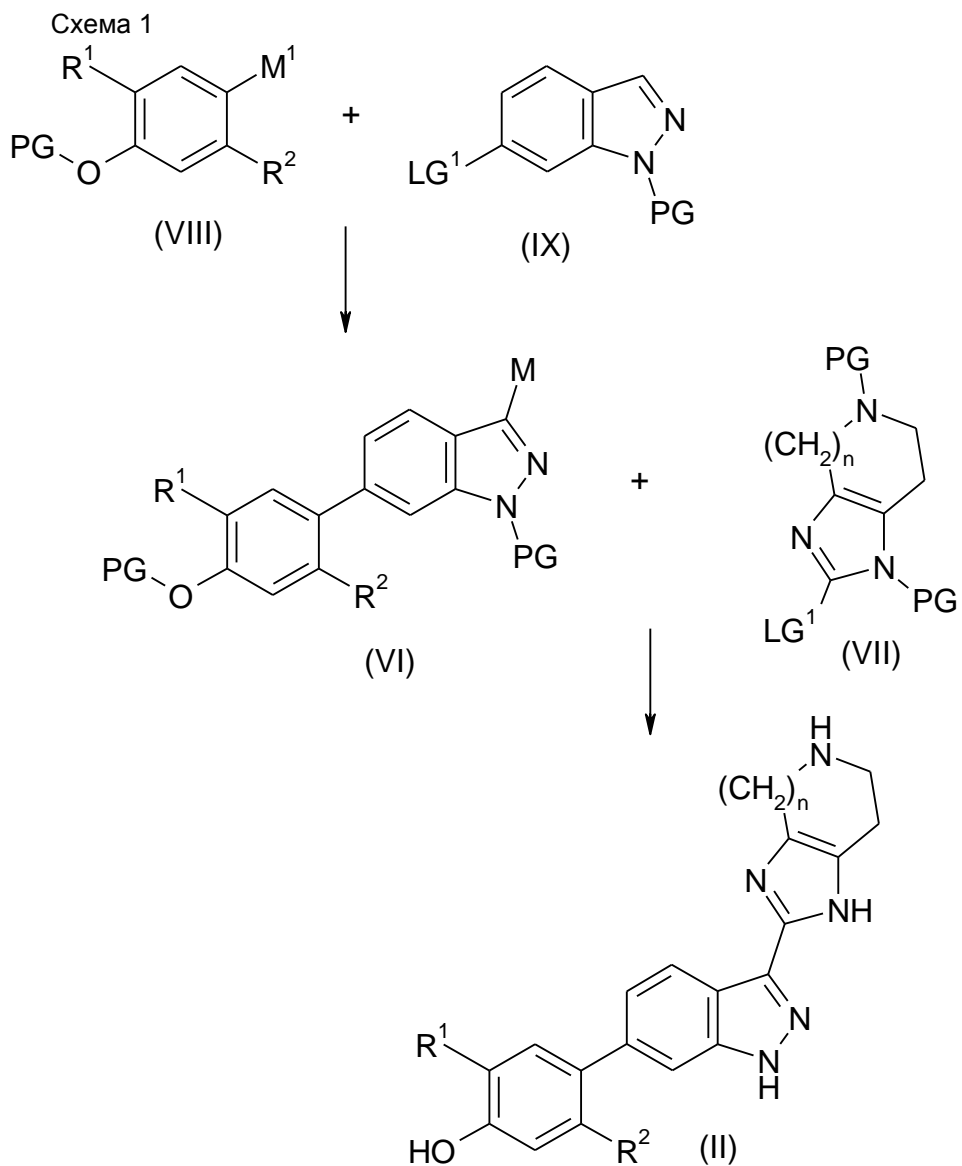
(V)

альтернативно може бути конденсований з сполукою формули (II), в умовах відновлення, для забезпечення цільової сполуки формули (I). У типовій процедурі, розчин сполуки формули (II) в ДМФ обробляють 1,5 еквівалентами альдегіду формули (V), 2 еквівалентами діізопропілетиламіну і 1,5 еквівалентами оцтової кислоти, і перемішують при кімнатній температурі протягом однієї години. Потім додають триацетоксиборогідрид натрію (1,5 еквівалентів) і продовжують перемішувати при кімнатній температурі.

Сполуки формули (II) можуть бути одержані за допомогою послідовних реакцій конденсації арил-гетероарил- і гетероарил-гетероарил- органометалевих сполук. Один з прикладів можливої послідовності реакцій демонструється в Схемі 1 ( $PG$  = захисна група,  $LG$  = група, що відходить,  $M$  = сполука металу; де проілюстровані множинні захисні групи, які можуть бути однаковими або різними). При проведенні цих реакцій вільні групи  $NH$ , як правило, потребуватимуть захисту. Прийнятні захисні групи, їх введення та їх видалення є частиною стандартних загальнодоступних відомостей фахівця в даній галузі – див., наприклад, "Protective Groups in Organic Chemistry" авторів Wuts і Greene (Wiley-Blackwell).

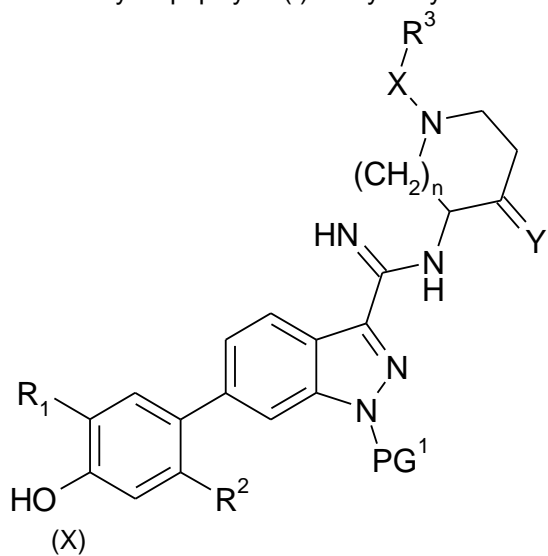
Прийнятні умови реакції для різних стадій, необхідні для одержання і взаємодії сполук в Схемі 1, можуть бути знайдені в конкретних Прикладах одержання, викладених нижче. Для загального огляду хімії органометалевої перехресної конденсації, див. "Handbook of

Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis" (Volume 1) edited by Ei-ichi Negishi (John Wiley & Sons).



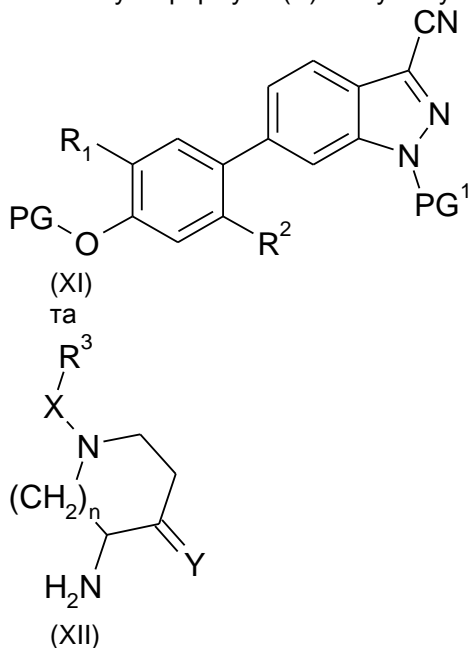
5

Сполуки формули (I) можуть бути також одержані обробкою сполуки формули:



кислотою (наприклад, концентрованою хлорводневою кислотою).  $PG^1$  є кислотнo-лабільною захисною групою, а  $C=Y$  являє собою карбонільну групу або кислотнo-лабільну, захищену карбонільну групу (наприклад, кеталь). Реакція зазвичай здійснюється в прийнятному інертному розчиннику при нагріванні.

5 Сполуки формули (X) можуть бути одержані із попередників формули:



10 Сполуки формули (XI) можуть бути утворені за допомогою реакцій, в яких утворюється арил-гетероарильний зв'язок, які обговорювалися вище.

Фахівцеві даної галузі буде зрозуміло, що багато сполук формули (I) можуть бути взаємоперетворені шляхом перетворення функціональної групи.

15 Вихідні матеріали, необхідні для здійснення способів, описаних вище, в більшості випадків є комерційно доступними, а в інших випадках можуть бути описані в літературі або в Прикладах одержання, викладених нижче, або можуть бути одержані з використанням процедур, аналогічних, описаним в літературі або в Прикладах одержання, викладених нижче.

20 На додаток до загальних способів, представлених вище, наведені надалі подробиці опису експериментальної частини ілюструють, зокрема, яким чином можуть бути одержані деякі сполуки формули (I). Всі Приклади представляють сполуку формули (I). Приклади одержання і проміжні сполуки придатні для використання в синтезі сполук формули (I).

Наступні методи ВЕРХ були використані в дослідженні, наведених нижче Прикладів:

Метод А

25

Умови ВЕРХ	Аналітичний (QC)		Препаративна	
Колонка	GEMINI-NX 3 мкм C18 110A		GEMINI-NX 5 мкм C18	
			21,2 × 100 мм	
Температура	Кімнатна		Кімнатна	
Виявлення	УФ 225 нм - ELSD - MC		УФ 225 нм - ELSD - MC	
Об'єм введеної проби	5 мкл		1000 мкл	
Швидкість потоку	1,5 мл/хв.		18 мл/хв.	
Рухома фаза	A: H <sub>2</sub> O+0,1 % ацетат амонію		A: H <sub>2</sub> O+0,1 % DEA	
	B: MECHN+0,1 % ацетат амонію		B: MECHN+0,1 % DEA	
Гradient	Час (хв.)	%B	Час (хв.)	%B
	0	5	0-1,0	5
	0-3,0	5-95	1,0-7,0	5-98
	3,0-4,0	95	7,0-9,0	98
	4,0-4,1	95-5	9,0-9,10	98-5
	4,1-5,0	5	9,10-10	5

## Метод В

Умови ВЕРХ	Аналітичний (QC)		Препаративна	
Колонка	Gemini-NX3 мкм C18 110A		GEMINI-NX 5 мкм C18	
			21,1 × 100 мм	
Температура	Кімнатна		Кімнатна	
Виявлення	УФ 225 нм - ELSD – MC		УФ 225 нм - ELSD – MC	
Об'єм введеної проби	5 мкл		1000 мкл	
Швидкість потоку	1,5 мл/хв.		18 мл/хв.	
Рухома фаза	A: H <sub>2</sub> O+0,1 % мурашина кислота		A: H <sub>2</sub> O+0,1 % мурашина кислота	
	B: MECHN+0,1 % мурашина кислота		B: MECHN+0,1 % мурашина кислота	
Гرادієнт	Час (хв.)	%B	Час (хв.)	%B
	0	5	початковий	20
	0-3,0	5-95	1	20
	3,0-4,0	95	5,4	70
	4,0-4,1	95-5	6,33	98
	4,1-5,0	5	6,4	20
			7	20

## Метод С

5

Умови ВЕРХ	Препаративна	
Колонка	Phenomenex Luna C18 5 мкм-100Å	
	21,2 × 150 мм	
Температура	Кімнатна	
Виявлення	УФ 254 нм - ELSD - MC	
Об'єм введеної проби	1000 мкл	
Швидкість потоку	18 мл/хв.	
Рухома фаза	A: H <sub>2</sub> O+0,05 % мурашина кислота	
	B: MECHN+0,05 % мурашина кислота	
Градієнт	Час (хв.)	%B
	0-2,5	5
	2,5-17,5	5-95
	17,5-22,5	95
	22,5-22,6	95-5
	22,6-23,0	5

## Метод D

Умови ВЕРХ	Препаративна	
Колонка	Zorbax SB C18 5 мкм-100Å	
	21,2 × 150 мм	
Температура	Кімнатна	
Виявлення	УФ 254 нм - ELSD - MC	
Об'єм введеної проби	1000 мкл	
Швидкість потоку	20 мл/хв.	
Рухома фаза	A: H <sub>2</sub> O+0,05 % NH <sub>4</sub> OAc	
	B: MECHN+0,05 % NH <sub>4</sub> OAc	
Градієнт	Час (хв.)	%B
	0-2,5	5
	2,5-17,5	5-95
	17,5-22,5	95
	22,5-22,6	95-5
	22,6-23,0	5

10

## Метод Е

Умови ВЕРХ	Препаративна	
Колонка	Luna Феніл-Гексил 5 мкм-100Å	
	21,2 × 150 мм	
Температура	Кімнатна	
Виявлення	УФ 254 нм - ELSD - MC	
Об'єм введеної проби	1000 мкл	
Швидкість потоку	20 мл/хв.	
Рухома фаза	A: H <sub>2</sub> O+0,05 % NH <sub>4</sub> OAc	
	B: MECHN+0,05 % NH <sub>4</sub> OAc	
Гرادієнт	Час (хв.)	%B
	0-2,5	5
	2,5-17,5	5-95
	17,5-22,5	95
	22,5-22,6	95-5
	22,6-23,0	5

## Метод F

5

Умови ВЕРХ	Препаративна	
Колонка	Xterra RP18	
	19-250 мм	
Температура	Кімнатна	
Виявлення	УФ 254 нм - ELSD - MC	
Об'єм введеної проби	1000 мкл	
Швидкість потоку	16 мл/хв.	
Рухома фаза	A: H <sub>2</sub> O+0,05 % NH <sub>4</sub> OAc	
	B: MECHN+0,05 % NH <sub>4</sub> OAc	
Градієнт	Час (хв.)	%B
	0-2,5	5
	2,5-17,5	5-95
	17,5-22,5	95
	22,5-22,6	95-5
	22,6-25,0	5

## Метод G

Умови ВЕРХ	Препаративна	
Колонка	Sunfire C18 30 × 100 мм 5 мкм	
Температура	Кімнатна	
Виявлення	УФ 254 нм - ELSD - MC	
Об'єм введеної проби	1000 мкл	
Швидкість потоку	16 мл/хв.	
Рухома фаза	A: H <sub>2</sub> O+0,05 % NH <sub>4</sub> OAc	
	B: MECHN+0,05 % NH <sub>4</sub> OAc	
Градієнт	Час (хв.)	%B
	0-2,5	5
	2,5-17,5	5-95
	17,5-22,5	95
	22,5-22,6	95-5
	22,6-25,0	5

10

## Приклад 1

{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо  
[4,5-с]піридин-5-іл}-(4-фторфеніл)метанон

До розчину тригідробромідної солі 5-етил-2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 25, 50 мг, 80 мкмоль) в ДМФ (1 мл), додавали НАТУ (32 мг, 84 мкмоль) і DIPEA (56 мкл, 320 мкмоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали 4-фторбензойну кислоту (11,2 мг, 80 мкмоль) і продовжували перемішувати протягом 18 годин. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (5 мл). Одержану тверду речовину збирали фільтрацією, промивали також насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу В, одержуючи 7,7 мг вказаної в заголовку сполуки.

РХ-МС (Метод А): ЧУ 2,52 хв. (100 % площа), ES m/z 500,182 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 2

{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо [4,5-с]піридин-5-іл}ізотіазол-3-іл-метанон

Вказану в заголовку сполуку одержували із тригідробромідної солі 5-етил-2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 25, 50 мг, 80 мкмоль) і ізотіазол-3-карбонової кислоти (11 мг, 80 мкмоль) з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі 1. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу А, одержуючи 7,7 мг вказаної в заголовку сполуки.

РХ-МС (Метод А) ЧУ 2,39 хв. (100 % площа), ES m/z 489,143 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 3

{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо [4,5-с]піридин-5-іл}ізотіазол-3-іл-метанон

До розчину N-(1-бензил-4,4-діетоксипіперидин-3-іл)-6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1Н-індазол-3-карбоксамідину (Приклад одержання 9, 6,06 г, 9,41 ммоль) у етанолі (34 мл) додавали концентровану хлорводневу кислоту (12 М, 15,8 мл, 189 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 65°C протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і додавали до неї свіжий етанол (34 мл) і концентровану хлорводневу кислоту (12 М, 15,8 мл, 189 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 65°C протягом додаткових 4 годин. До реакційної суміші при 65°C додавали воду (20 мл), а потім реакційну суміш залишали повільно охолоджуватися до кімнатної температури. Розчинники видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між 2-МеТГФ (200 мл) і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (100 мл). Органічний шар також промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (100 мл). Об'єднані водні шари повторно екстрагували, з використанням 2-МеТГФ (250 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі, одержуючи піну коричневого кольору. Неочищений матеріал розчиняли в МЕСН (150 мл) і етанолі (30 мл) і нагрівали при 50°C протягом 2 днів. Продукт кристалізували з цього розчину і збирали фільтрацією, і сушили у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді кристалічної твердої речовини білого кольору (3,53 г) з 80 % виходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ млн. ч. 1,04 (т, 3H), 2,52 (к, 2H), 2,81 (т, 2H), 2,91 (т, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,80 (с, 2H), 6,87 (д, 1H), 6,92 (д, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,26-7,43 (м, 6H), 8,22 (д, 1H).

РХ-МС: m/z 468 [M+H]<sup>+</sup>, 466 [M-H]<sup>-</sup>.

Приклад 4

{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо [4,5-с]піридин-5-іл}-(5-піперидин-1-іл-піразин-2-іл)метанон

До розчину 5-піперидин-1-іл-піразин-2-карбонової кислоти (Приклад одержання 43, 10,7 г, 51,8 ммоль) в ДМФ (200 мл) додавали DIPEA (24,6 мл, 141 ммоль) і НАТУ (21,5 г, 56,5 ммоль) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин перед додаванням краплями до суспензії дигідрохлоридної солі 5-етил-2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 11, 19,5 г, 47,1 ммоль) в ДМФ (200 мл) протягом 30 хвилин, використовуючи додаткових 75 мл ДМФ для промивання посудини. Реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додаткову частину 5-піперидин-1-іл-піразин-2-карбонової кислоти (1,07 г, 5,18 ммоль) в ДМФ (40 мл) обробляли з використанням DIPEA (2,46 мл, 14,1 ммоль) і активували, використовуючи НАТУ (2,15 г, 5,65 ммоль), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин перед додаванням до початкової реакційної суміші, яку потім перемішували протягом додаткових 4 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали на воду (1,2 л) і коригували розчином гідроксиду натрію значення показника рН до 7. Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Осад збирали фільтрацією, промивали водою (400 мл) і потім сушили під вакуумом. Неочищений матеріал розчиняли в етанолі (113 мл) і обробляли, використовуючи 1М водний розчин

гідроксиду натрію. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Осад збирали фільтрацією, промивали холодним розчином 1:3 1 М гідроксиду натрію:етанолу (100 мл) і сушили під вакуумом, одержуючи сіль натрію вказаної в заголовку сполуки, 16,14 г. Одержаний матеріал розчиняли у воді (100 мл) і обробляли 10 % водним розчином лимонної

кислоти (10 мл), для коригування значення рН до 4. Додавали декілька крапель 1 М гідроксиду натрію для коригування значення рН до 7. Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і тверду речовину збирали фільтрацією, промивали водою і потім сушили під вакуумом, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (13,864 г) з 89 % виходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ мн. ч. 0,94 (т, 3H), 1,54-1,60 (м, 2H), 1,60-1,67 (м, 2H), 2,38 (к, 2H), 2,71-2,83 (м, 2H), 3,64-3,71 (м, 4H), 3,85-3,98 (м, 4H), 4,63-4,78 (м, 2H), 6,66 (д, 1H), 6,73 (д, 1H), 7,00-7,08 (м, 1H), 7,16-7,24 (м, 1H), 8,16-8,25 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,37 (с, 1H).

PX-МС: m/z 567 [M+H]<sup>+</sup>, 565 [M-H]<sup>-</sup>

Приклад 5

{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо

[4,5-с]піридин-5-іл}-(6-феноксипіридин-3-іл)метанон

Вказану в заголовку сполуку одержували із тригідробромідної солі 5-етил-2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 25, 50 мг, 80 мкмоль) і 6-феноксинікотинової кислоти (17 мг, 80 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 1. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу А, одержуючи 3,1 мг вказаної в заголовку сполуки.

PX-МС (Метод А): ЧУ 2,67 хв. (100 % площа), ES m/z 575,213 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 6

5-Етил-2-фтор-4-{3-[5-(6-морфолін-4-іл-піридин-3-сульфоніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1H-індазол-6-іл}фенол

До розчину тригідробромідної солі 5-етил-2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 25, 50 мг, 80 мкмоль) в ДМФ (1 мл), додавали 6-морфолін-4-іл-піридин-3-сульфонілхлорид (21 мг, 80 мкмоль) і DIPEA (56 мкл, 320 мкмоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (5 мл) і одержану тверду речовину збирали фільтрацією, і знову промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу А, одержуючи 18,7 мг вказаної в заголовку сполуки.

PX-МС (Метод А): ЧУ 2,58 хв. (100 % площа), ES m/z 602,206 [M-H]<sup>-</sup>.

Приклад 7

5-Етил-2-фтор-4-{3-[5-(6-феноксипіридин-3-сульфоніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо

[4,5-с]піридин-2-іл]-1H-індазол-6-іл}фенол

Вказану в заголовку сполуку одержували із тригідробромідної солі 5-етил-2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 25, 50 мг, 80 мкмоль) і 6-феноксипіридин-3-сульфонілхлориду (22 мг, 80 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 6. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу А, одержуючи 8,4 мг вказаної в заголовку сполуки.

PX-МС (Метод А): ЧУ 2,82 хв. (100 % площа), ES m/z 611,18 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 8

(5-Хлорпіридин-2-іл)-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-4,5,7,8-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-d]азепін-6-іл}метанон

До розчину 5-хлорпіридин-2-карбонової кислоти (13,2 мг, 85 мкмоль) в ДМФ (1 мл) додавали НАТУ (32 мг, 85 мкмоль) і одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали тригідробромідну сіль 5-етил-2-фтор-4-[3-(1,4,5,6,7,8-гексагідроімідазо[4,5-d]азепін-2-іл)-1H-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 32, 50 мг, 80 мкмоль) і DIPEA (56 мкл, 320 мкмоль), і продовжували перемішувати при кімнатній температурі протягом 18 годин. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (5 мл). Одержану тверду речовину збирали фільтрацією і знову промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу А, одержуючи 20,5 мг вказаної в заголовку сполуки.

PX-МС (Метод А): ЧУ 2,76 хв. (100 % площа), ES m/z 531,163 [M-H]<sup>-</sup>.

Приклад 9

2-{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-4,5,7,8-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-d]азепін-6-карбоніл}ізонікотинітрил

Вказану в заголовку сполуку одержували із 4-ціанопіридин-2-карбонової кислоти (12,5 мг, 85 мкмоль) і тригідробромідної солі 5-етил-2-фтор-4-[3-(1,4,5,6,7,8-гексагідроімідазо[4,5-d]азепін-2-іл)-1H-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 32, 50 мг, 80 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 8. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу В, одержуючи 6,5 мг вказаної в заголовку сполуки.

РХ-МС (Метод А): ЧУ 2,66 хв. (100 % площа), ES m/z 522,198 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 10

{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-4,5,7,8-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-d]азепін-6-іл}-(4-фторфеніл)метанон

Вказану в заголовку сполуку одержували із 4-фторбензойної кислоти (12,5 мг, 85 мкмоль) і тригідробромідної солі 5-етил-2-фтор-4-[3-(1,4,5,6,7,8-гексагідроімідазо[4,5-d]азепін-2-іл)-1H-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 32, 50 мг, 80 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 8. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу В, одержуючи 14,5 мг вказаної в заголовку сполуки.

РХ-МС (Метод А): ЧУ 2,76 хв. (100 % площа), ES m/z 514,198 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 11

{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-4,5,7,8-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-d]азепін-6-іл}ізотіазол-3-іл-метанон

Вказану в заголовку сполуку одержували із ізотіазол-3-карбонової кислоти (11 мг, 85 мкмоль) і тригідробромідної солі 5-етил-2-фтор-4-[3-(1,4,5,6,7,8-гексагідроімідазо[4,5-d]азепін-2-іл)-1H-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 32, 50 мг, 80 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 8. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу В, одержуючи 10,3 мг вказаної в заголовку сполуки.

РХ-МС (Метод А): ЧУ 2,54 хв. (100 % площа), ES m/z 503,159 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 12

5-Етил-2-фтор-4-[3-[5-(4-фторбензолсульфоніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл]фенол

До розчину тригідробромідної солі 5-етил-2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 25, 50 мг, 80 мкмоль) в ДМФ (1 мл), додавали 4-фторбензолсульфонілхлорид (16 мг, 80 мкмоль) і DIPEA (56 мкл, 320 мкмоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (5 мл). Одержану тверду речовину збирали фільтрацією і знову промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії з оберненою фазою (Метод С), одержуючи 7 мг вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ мн. ч. 1,02 (т, 3H), 2,52 (к, 2H), 3,78-3,81 (м, 2H), 4,37-4,29 (м, 2H), 6,88-6,96 (м, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,32-7,36 (м, 2H), 7,40 (с, 1H), 7,89-7,95 (м, 2H), 8,21 (д, 1H).

РХ-МС: m/z 536 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 13

{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-c]піридин-5-іл]-[5-(2-фторфенокси)піразин-2-іл]метанон

До розчину 5-(2-фторфенокси)піразин-2-карбонової кислоти (Приклад одержання 45, 19 мг, 80 мкмоль) в ДМФ (1 мл) додавали HBTU (32 мг, 85 мкмоль) і одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали тригідробромідную сіль 5-етил-2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 25, 50 мг, 80 мкмоль) і DIPEA (56 мкл, 320 мкмоль), і продовжували перемішувати при кімнатній температурі протягом 18 годин. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (5 мл). Одержану тверду речовину збирали фільтрацією і знову промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу В, одержуючи 8,3 мг вказаної в заголовку сполуки.

РХ-МС (Метод А): ЧУ 2,97 хв. (100 % площа), ES m/z 594,199 [M-H]<sup>-</sup>.

Приклад 14

4-[3-(6-Бензил-1,4,5,6,7,8-гексагідроімідазо[4,5-d]азепін-2-іл)-1H-індазол-6-іл]-5-етил-2-фторфенол

До розчину тригідробромідної солі 5-етил-2-фтор-4-[3-(1,4,5,6,7,8-гексагідроімідазо[4,5-d]азепін-2-іл)-1H-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 32, 50 мг, 80 мкмоль) в ДМФ (1 мл), додавали бензилбромід (14,4 мг, 10 мкл, 85 мкмоль) і DIPEA (56 мкл, 320 мкмоль). Реакційну суміш нагрівали при 50 °C протягом 18 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc (50 мл) і водою (50 мл). Органічний шар промивали

насиченим розчином хлориду натрію (50 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі, одержуючи олію коричневого кольору. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії з оберненою фазою (Метод С), одержуючи 4 мг вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ млн. ч. 1,02 (т, 3H), 2,55 (к, 2H), 3,08-3,11 (м, 4H), 3,34-3,38 (м, 4H), 4,23 (с, 2H), 6,88-6,94 (м, 2H), 7,18 (д, 1H), 7,41-7,4 (м, 3H), 7,52-7,55 (м, 2H), 8,20 (д, 1H), 8,39 (ш с, 1H).

PX-МС: m/z 482 [M+H]<sup>+</sup>, 480 [M-H]<sup>-</sup>.

Приклад 15

(5-Хлорпіридин-2-іл)-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}метанон

До розчину 5-хлорпіридин-2-карбонової кислоти (12 мг, 80 мкмоль) в ДМФ (1 мл) додавали HBTU (32 мг, 85 мкмоль) і одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали тригідробромідну сіль 5-етил-2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 25, 50 мг, 80 мкмоль) і DIPEA (56 мкл, 320 мкмоль), і продовжували перемішувати при кімнатній температурі протягом 18 годин. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (5 мл). Одержану тверду речовину збирали фільтрацією і знову промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії з оберненою фазою (Метод С), одержуючи 3,3 мг вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ млн. ч. 1,02 (т, 3H), 2,52 (к, 2H), 2,88-2,96 (м, 2H), 3,79-3,82 (м, 2H), 4,15-4,19 (м, 2H), 6,82-6,96 (м, 2H), 7,08-7,18 (м, 1H), 7,39-7,41 (м, 1H), 7,69-7,71 (м, 1H), 7,99-8,01 (м, 1H), 8,19-8,21 (д, 1H), 8,38-8,42 (м, 1H).

PX-МС: m/z 517 [M+H]<sup>+</sup>, 515 [M-H]<sup>-</sup>.

Приклад 16

5-{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-карбоніл}піридин-2-карбонітрил

До розчину тригідробромідної солі 5-етил-2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 25, 50 мг, 80 мкмоль) в ДМФ (1 мл), додавали 6-ціанонікотинілохлорид (Приклад одержання 46, 17 мг, 96 мкмоль) і DIPEA (56 мкл, 320 мкмоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин і потім додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (5 мл). Одержану тверду речовину збирали фільтрацією і знову промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Неочищений матеріал очищували за допомогою хроматографії з оберненою фазою (Метод С), одержуючи 6,9 мг вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ млн. ч. 1,02 (т, 3H), 2,52 (к, 2H), 2,85-2,98 (м, 2H), 3,75-3,79 (м, 2H), 4,15-4,19 (м, 2H), 6,82-6,96 (м, 2H), 7,08-7,18 (м, 1H), 7,38-7,40 (м, 1H), 8,00 (д, 1H), 8,15-8,20 (м, 2H), 8,22 (д, 1H).

PX-МС: m/z 508 [M+H]<sup>+</sup>, 506 [M-H]<sup>-</sup>.

Приклад 17

5-{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-4,5,7,8-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-d]азепін-6-карбоніл}піридин-2-карбонітрил

До розчину тригідробромідної солі 5-етил-2-фтор-4-[3-(1,4,5,6,7,8-гексагідроімідазо[4,5-d]азепін-2-іл)-1H-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 32, 28 мг, 44 мкмоль) в ДМФ (1 мл) додавали 6-ціанонікотинілохлорид (Приклад одержання 46, 20,9 мг, 141 мкмоль) і DIPEA (31 мкл, 176 мкмоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і потім додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (5 мл). Одержану тверду речовину збирали фільтрацією і знову промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу А, одержуючи 10,3 мг вказаної в заголовку сполуки.

PX-МС (Метод А): ЧУ 2,69 хв. (100 % площа), ES m/z 522,198 [M-H]<sup>-</sup>.

Приклад 18

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

До розчину тригідробромідної солі 5-етил-2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 25, 50 мг, 132 мкмоль) в ДМФ (1 мл), додавали хінолін-6-карбальдегід (31 мг, 198 мкмоль), DIPEA (34 мг, 46 мкл, 264 мкмоль) і АСОН (11,8 мг, 11 мкл, 198 мкмоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали STAB (42 мг, 198 мкмоль) і продовжували перемішувати протягом 18 годин. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc (10 мл) і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (10 мл). Органічний шар знову промивали насиченим водним розчином

гідрокарбонату натрію (2 × 10 мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, одержуючи олію коричневого кольору. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу А, одержуючи 20,6 мг вказаної в заголовку сполуки.

РХ-МС (Метод А): ЧУ 2,59 хв. (100 % площа), ES m/z 519,223 [M-H]<sup>-</sup>.

5 Приклад 19

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

Вказану в заголовку сполуку одержували із 4-гідроксибензальдегіду (24,2 мг, 198 мкмоль) і тригідробромідної солі 5-етил-2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 25, 50 мг, 132 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 18. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу А, одержуючи 31,4 мг вказаної в заголовку сполуки.

РХ-МС (Метод А): ЧУ 2,32 хв. (100 % площа), ES m/z 482,207 [M-H]<sup>-</sup>.

Приклад 20

15 5-Етил-2-фтор-4-[3-[5-(3-гідроксибензил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл]фенол

Вказану в заголовку сполуку одержували із 3-гідроксибензальдегіду (24,2 мг, 198 мкмоль) і тригідробромідної солі 5-етил-2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 25, 50 мг, 132 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 18. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу А, одержуючи 39,6 мг вказаної в заголовку сполуки.

РХ-МС (Метод А): ЧУ 2,39 хв. (100 % площа), ES m/z 484,207 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 21

25 4-[2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-ілметил]піридин-2-карбонітрил

Вказану в заголовку сполуку одержували із 4-формілпіридин-2-карбонітрилу (26 мг, 198 мкмоль) і тригідробромідної солі 5-етил-2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 25, 50 мг, 132 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 18. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу В, одержуючи 16 мг вказаної в заголовку сполуки.

РХ-МС (Метод В): ЧУ 1,75 хв. (100 % площа), ES m/z 494,203 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 22

35 Сіль мурашиної кислоти і 5-етил-2-фтор-4-[3-[5-(3-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл]фенолу

До розчину тригідробромідної солі 5-етил-2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 25, 50 мг, 132 мкмоль) в ДМФ (1 мл) додавали 3-метоксибензальдегід (27 мг, 198 мкмоль), DIPEA (34 мг, 46 мкл, 264 мкмоль) і АСОН (11,8 мг, 11 мкл, 198 мкмоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали STAB (42 мг, 198 мкмоль) і продовжували перемішувати протягом 18 годин. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (5 мл). Одержану тверду речовину збирали фільтрацією і знову промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу В, одержуючи 30,1 мг вказаної в заголовку сполуки.

РХ-МС (Метод А): ЧУ 2,64 хв. (100 % площа), ES m/z 496,223 [M-H]<sup>-</sup>.

45 Приклад 23

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

Вказану в заголовку сполуку одержували із хінолін-3-карбальдегіду (31 мг, 198 мкмоль) і тригідробромідної солі 5-етил-2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 25, 50 мг, 132 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 22. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу В, одержуючи 14,3 мг вказаної в заголовку сполуки.

РХ-МС (Метод А): ЧУ 2,59 хв. (100 % площа), ES m/z 519,223 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 24

55 5-Етил-2-фтор-4-[3-[5-(6-феноксипіридин-3-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл]фенол

Вказану в заголовку сполуку одержували із 6-феноксипіридин-3-карбальдегіду (39 мг, 198 мкмоль) і тригідробромідної солі 5-етил-2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 25, 50 мг, 132 мкмоль), використовуючи

спосіб, розкритий в Прикладі 22. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу А, одержуючи 24,7 мг вказаної в заголовку сполуки.

РХ-МС (Метод В): ЧУ 2,53 хв. (100 % площа), ES m/z 561,234 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 25

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

Вказану в заголовку сполуку одержували із 3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридинил-5'-карбальдегіду (38 мг, 198 мкмоль) і тригідробромідної солі 5-етил-2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 25, 50 мг, 132 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 22. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу А, одержуючи 22,1 мг вказаної в заголовку сполуки.

РХ-МС (Метод В): ЧУ 2,22 хв. (100 % площа), ES m/z 552,281 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 26

15 3-(2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-ілметил)піридин-2-карбонітрил

Вказану в заголовку сполуку одержували із 3-формілпіридин-2-карбонітрилу (26 мг, 198 мкмоль) і тригідробромідної солі 5-етил-2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 25, 50 мг, 132 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 22. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу А, одержуючи 14,9 мг вказаної в заголовку сполуки.

РХ-МС (Метод А): ЧУ 1,46 хв. (100 % площа), ES m/z 494,203 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 27

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

Вказану в заголовку сполуку одержували із 4-фторбензальдегіду (25 мг, 198 мкмоль) і тригідробромідної солі 5-етил-2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 25, 50 мг, 132 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 22. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу А, одержуючи 3,4 мг вказаної в заголовку сполуки.

РХ-МС (Метод А): ЧУ 2,77 хв. (100 % площа), ES m/z 486,203 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 28

5-Етил-2-фтор-4-[3-[5-[1,8]нафтиридин-2-ілметил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]фенол

Вказану в заголовку сполуку одержували із [1,8]нафтиридин-2-карбальдегіду (31 мг, 198 мкмоль) і тригідробромідної солі 5-етил-2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]фенолу (Приклад одержання 25, 50 мг, 132 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 22. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу В, одержуючи 22,5 мг вказаної в заголовку сполуки.

РХ-МС (Метод В): ЧУ 2,28 хв. (100 % площа), ES m/z 520,218 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 29

Діетиламінова сіль (2-[6-[5-фтор-4-гідрокси-2-(2,2,2-трифторетил)феніл]-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл)-(5-піперидин-1-іл-піразин-2-іл)метанону

Вказану в заголовку сполуку одержували із 5-піперидин-1-іл-піразин-2-карбонової кислоти (Приклад одержання 44, 35 мг, 168 мкмоль) і 2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенолу (Приклад одержання 39, 100 мг, 168 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 8. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу А, одержуючи 29,0 мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді діетиламінової солі.

РХ-МС (Метод В): ЧУ 2,66 хв. (100 % площа), ES m/z 621,227 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 30

Діетиламінова сіль (2-[6-[5-фтор-4-гідрокси-2-(2,2,2-трифторетил)феніл]-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл)-(4-фторфеніл)метанону

Вказану в заголовку сполуку одержували із 4-фторбензойної кислоти (24 мг, 168 мкмоль) і 2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенолу (Приклад одержання 39, 100 мг, 168 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 8. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу А, одержуючи 33,3 мг вказаної в заголовку сполуки.

РХ-МС (Метод В): ЧУ 2,62 хв. (100 % площа), ES m/z 554,154 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 31

Діетиламінова сіль 4-[3-(5-бензил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл]-2-фтор-5-(2,2,2-трифторетил)фенолу

До розчину 2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенолу (Приклад одержання 39, 100 мг, 168 мкмоль) в ДМФ (1 мл) додавали бензилбромід (28,8 мг, 20 мкл, 168 мкмоль) і DIPEA (120 мкл, 672 мкмоль). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 3 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури і додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (5 мл). Одержану тверду речовину збирали фільтрацією і знову промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу А, одержуючи 10,6 мг вказаної в заголовку сполуки.

РХ-МС (Метод А): ЧУ 2,67 хв. (100 % площа), ES m/z 522,184 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 32

{5-[(2-Диметиламіноетил)метиламіно]піразин-2-іл}-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}метанон

До розчину (5-хлорпіразин-2-іл)(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл)-6,7-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5(4H)-іл)метанону (80 мг, 0,154 ммоль) в ДМСО (1 мл) додавали DIPEA (0,08 мл, 0,463 ммоль) і N, N,N-триметилетилендіамін (31,56 мг, 0,308 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Неочищену реакційну масу очищували за допомогою Методу С препаративної ВЕРХ, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини майже білого кольору (25 мг, 28 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 1,01 (т, 3H), 2,18 (с, 6H), 2,44 (м, 4H), 2,78 (ш с, 2H), 3,13 (с, 3H), 3,70 (т, 3H), 3,94 (ш с, 2H), 4,66-4,76 (м, 2H), 6,90 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 7,09 (д, 1H), 7,37 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,38 (д, 1H), 12,51 (с, 1H), 13,21 (с, 1H);

РХ-МС: ЧУ = 2,59 хв.; m/z 584 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 33

{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]-[5-(2-піролідін-1-іл-етиламіно)піразин-2-іл]метанон

Вказану в заголовку сполуку одержували із (5-хлорпіразин-2-іл)(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл)-6,7-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5(4H)-іл)метанону (50 мг, 96 мкмоль) і (2-(піролідін-1-іл)етанаміну (50 мг, 132 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 32. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу Е, одержуючи (30 мг, 52 %) вказаної в заголовку сполуки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 0,98-1,01 (т, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,22 (ш с, 2H), 1,68 (ш с, 3H), 1,90 (с, 1H), 2,11 (с, 1H), 2,60 (т, 2H), 2,78 (ш с, 3H), 3,42 (м, 2H), 3,91 (ш с, 2H), 4,64-4,68 (м, 2H), 6,90 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,60 (ш с, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,29-8,33 (м, 2H), 9,80 (ш с, 1H), 12,52 (с, 1H), 13,22 (с, 1H);

РХ-МС: ЧУ = 5,71 хв.; m/z 596,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 34

[5-(2-Диметиламіноетиламіно)піразин-2-іл]-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}метанон

Вказану в заголовку сполуку одержували із (5-хлорпіразин-2-іл)(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл)-6,7-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5(4H)-іл)метанону (100 мг, 193 мкмоль) і N, N-диметилетилендіаміну (34 мг, 386 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 32. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу Е, одержуючи (50 мг, 46 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 1,03 (т, 3H), 2,18 (с, 6H), 2,40-2,45 (м, 4H), 2,77 (ш с, 2H), 2,93-2,98 (м, Н), 3,16 (с, 3H), 3,38-3,44 (м, 2H), 3,78 (м, 2H), 4,66 (м, 2H), 6,90 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 7,09 (д, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,53 (ш с, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,29 (с, 2H);

РХ-МС: ЧУ = 2,53 хв.; m/z 570 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 35

[5-(4-Диметиламінопіперидин-1-іл)піразин-2-іл]-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}метанон

Вказану в заголовку сполуку одержували із (5-хлорпіразин-2-іл)(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл)-6,7-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5(4H)-іл)метанону (80 мг, 154 мкмоль) і 4-N, N-диметиламінопіперидину (40 мг, 308 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 32. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу С, одержуючи (60 мг, 64 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 1,01 (т, 3H), 1,39-1,41 (м, 2H), 1,83-1,86 (м, 2H), 2,18 (с, 6H), 2,32-2,38 (м, 2H), 2,78 (ш с, 2H), 2,95-3,01 (т, 2H), 3,90 (с, 2H), 3,92-3,94 (м, 2H), 4,42-4,45 (м, 2H), 4,67-4,75 (м, 2H), 6,87 (д, 1H), 6,92 (д, 1H), 7,03 (ш с, 1H), 7,37 (с, 1H), 8,33-8,39 (м, 3H), 12,50 (ш с, 1H), 13,22 (ш с, 1H);

5 РХ-МС: ЧУ = 5,46 хв.; m/z 610,4 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 36

{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]-{5-[Етил(2-гідроксиетил)аміно]піразин-2-іл}метанон

10 Вказану в заголовку сполуку одержували із (5-хлорпіразин-2-іл)(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл)-6,7-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5(4H)-іл)метанону (120 мг, 231 мкмоль) і N-етиламіноетанолу (41 мг, 463 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 32. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу D, одержуючи (60 мг, 64 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 0,99-1,03 (т, 3H), 1,13-1,16 (т, 3H), 1,13-1,16 (т, 3H), 2,32-2,41 (м, 2H), 2,78 (ш с, 2H), 2,94-2,97 (м, 1H), 3,61 (ш с, 5H), 3,94 (м, 2H), 4,65-4,86 (м, 3H), 6,90 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 7,09 (ш с, 1H), 7,36 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,31-8,38 (м, 2H), 9,82 (ш с, 1H), 12,51 (ш с, 1H), 13,20 (ш с, 1H);

РХ-МС: ЧУ = 2,69 хв.; m/z 571,4[M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 37

20 [5-((R)-3-Диметиламінопіролідін-1-іл)піразин-2-іл]-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}метанон

Вказану в заголовку сполуку одержували із (5-хлорпіразин-2-іл)(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл)-6,7-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5(4H)-іл)метанону (80 мг, 154 мкмоль) і (R)-3-диметиламінопіролідину (35 мг, 308 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 32. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу C, одержуючи (35 мг, 38 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

30 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 1,03 (т, 3H), 1,75 (м, 2H), 2,21 (с, 6H), 2,79-2,81 (м, 3H), 3,20 (м, 2H), 3,41-3,47 (м, 2H), 3,71 (м, 1H), 3,77-3,81 (м, 1H), 3,92 (ш с, 2H), 4,66-4,74 (м, 2H), 6,90 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 7,09 (д, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,39 (м, 1H), 12,50 (с, 1H), 13,21 (с, 1H);

РХ-МС: ЧУ = 2,61 хв.; m/z 596,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 38

35 [5-((S)-3-Диметиламінопіролідін-1-іл)піразин-2-іл]-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}метанон

Вказану в заголовку сполуку одержували із (5-хлорпіразин-2-іл)(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл)-6,7-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5(4H)-іл)метанону (80 мг, 154 мкмоль) і (S)-3-диметиламінопіролідину (35 мг, 308 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 32. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу C, одержуючи (38 мг, 40 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

45 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 1,03 (т, 3H), 1,75-1,83 (м, 2H), 2,21 (с, 6H), 2,79-2,81 (м, 3H), 3,18-3,23 (м, 2H), 3,43-3,45 (м, 2H), 3,69-3,77 (м, 1H), 3,79-3,81 (м, 1H), 3,90 (ш с, 2H), 4,66 (м, 2H), 6,90 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 7,09 (д, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,32 (м, 1H), 8,39 (м, 1H), 12,51 (с, 1H), 13,22 (с, 1H);

РХ-МС: ЧУ = 2,61 хв.; m/z 596,4[M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 39

{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]-[5-(2-піперидин-1-іл-етиламіно)піразин-2-іл]метанон

50 Вказану в заголовку сполуку одержували із (5-хлорпіразин-2-іл)(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл)-6,7-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5(4H)-іл)метанону (120 мг, 231 мкмоль) і (2-(піперидин-1-іл)етанаміну (59 мг, 463 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 32. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу G, одержуючи (38 мг, 27 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

55 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 1,09 (т, 3H), 1,39 (ш с, 2H), 1,39-1,50 (м, 3H), 2,32 (м, 3H), 2,43-2,54 (м, 4H), 2,77 (ш с, 2H), 3,33-3,42 (м, 2H), 3,90 (ш с, 2H), 4,68 (м, 2H), 6,90-6,92 (д, 1H), 7,00-7,03 (д, 1H), 7,09 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,29-8,32 (с, 2H);

РХ-МС: ЧУ = 2,64 хв.; m/z 610,2 [M+H]<sup>+</sup>.

60 Приклад 40

{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]-[5-(2-піперазин-1-іл-етиламіно)піразин-2-іл]метанон

Вказану в заголовку сполуку одержували із (5-хлорпіразин-2-іл)(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл)-6,7-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-5(4Н)-іл)метанону (80 мг, 154 мкмоль) і (2-(піперазин-1-іл)етанаміну (40 мг, 309 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 32. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу D, одержуючи (26 мг, 28 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 0,97-1,00 (т, 3Н), 1,20 (с, 2Н), 2,40-2,43 (м, 2Н), 2,50 (с, 2Н), 2,76 (ш с, 2Н), 3,51-3,54 (д, 2Н), 3,64 (ш с, 4Н), 3,87-3,93 (д, 2Н), 4,41-4,42 (м, 1Н), 4,64-4,68 (д, 2Н) 6,87-6,89 (д, 1Н), 6,97-7,08 (м, 2Н), 7,34 (с, 1Н), 8,29 (с, 2Н), 8,37 (с, 1Н), 9,79 (с, 1Н), 12,48 (с, 1Н), 13,17 (с, 1Н);

РХ-МС: ЧУ = 2,59 хв.; m/z 612,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 41

{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]-(4-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іл)метанон

Вказану в заголовку сполуку одержували із (5-хлорпіразин-2-іл)(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл)-6,7-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-5(4Н)-іл)метанону (80 мг, 154 мкмоль) і 1-метилпіперазину (31 мг, 309 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 32. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу D, одержуючи (21 мг, 23 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 0,90-1,03 (м, 6Н), 2,22 (с, 3Н), 2,40-2,49 (м, 4Н), 2,78 (ш с, 2Н), 3,67 (с, 3Н), 3,88 (м, 2Н), 4,66 (м, 2Н), 6,90-6,92 (д, 1Н), 7,00-7,03 (д, 2Н), 7,37 (с, 1Н) 8,32 (с, 3Н), 9,82 (с, 1Н), 12,50 (с, 1Н), 13,20 (с, 1Н);

РХ-МС: ЧУ = 2,63 хв.; m/z 582,6 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 42

{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]-(5-морфолін-4-іл-піразин-2-іл)метанон

Вказану в заголовку сполуку одержували із (5-хлорпіразин-2-іл)(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл)-6,7-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-5(4Н)-іл)метанону (100 мг, 154 мкмоль) і морфоліну (34 мг, 386 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 32. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу F, одержуючи (42 мг, 38 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 0,99-1,03 (т, 3Н), 2,78 (ш с, 2Н), 3,65-3,72 (к, 8Н), 3,88 (д, 2Н), 4,67-4,77 (м, 2Н), 6,90 (д, 1Н), 2Н) 7,00-7,11 (м, 2Н), 7,37 (с, 1Н), 8,26 (с, 2Н), 8,42 (с, 1Н), 12,50 (с, 1Н), 13,20 (с, 1Н);

РХ-МС: ЧУ = 3,23 хв.; m/z 569,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 43

{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5с]піридин-5-іл]-[5-(4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл]метанон

Вказану в заголовку сполуку одержували із (5-хлорпіразин-2-іл)(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл)-6,7-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-5(4Н)-іл)метанону (100 мг, 154 мкмоль) і 4-метилпіперидину (38 мг, 386 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 32. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу F, одержуючи (34 мг, 30 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 0,92-0,93 (д, 3Н), 0,99-1,03 (т, 3Н), 1,10-1,16 (м, 2Н), 1,69-1,75 (м, 3Н), 1,85 (с, 1Н), 2,78 (ш с, 2Н), 2,91-2,98 (т, 2Н), 3,93 (ш с, 2Н), 4,42-4,45 (д, 2Н), 4,66-4,75 (м, 2Н) 6,90-6,92 (д, 1Н), 7,00-7,03 (д, 2Н), 7,37 (с, 1Н), 8,31-8,39 (м, 3Н), 12,51 (с, 1Н), 13,21 (с, 1Н);

РХ-МС: ЧУ = 3,11 хв.; m/z 581,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 44

(5-Циклопентиламінопіразин-2-іл)-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]метанон

Вказану в заголовку сполуку одержували із (5-хлорпіразин-2-іл)(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл)-6,7-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-5(4Н)-іл)метанону (90 мг, 173 мкмоль) і циклопентиламіну (30 мг, 347 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 32. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу G, одержуючи (28 мг, 28 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 1,03 (т, 3Н), 1,45-1,51 (м, 2Н), 1,56-1,57 (м, 2Н), 1,69 (м, 2Н), 1,93-1,95 (м, 2Н), 2,53 (м, 1Н), 2,78 (ш с, 2Н), 3,16 (с, 1Н), 3,91 (ш с, 2Н), 4,14-4,19 (м, 1Н),

4,64 (м, 2Н), 6,90-6,92 (д, 1Н), 7,00-7,03 (д, 1Н), 7,09 (д, 1Н), 7,37 (с, 1Н), 7,62 (с, 1Н) 7,88 (с, 1Н), 8,29 (с, 2Н);

РХ-МС: ЧУ = 2,98 хв.; m/z 567,6 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 45

5 {2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]-[5-(2-морфолін-4-іл-етиламіно)піразин-2-іл]метанон

Вказану в заголовку сполуку одержували із (5-хлорпіразин-2-іл)(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл)-6,7-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-5(4Н)-іл)метанону (100 мг, 193 мкмоль) і 2-морфолін-4-іл-етиламіну (30 мг, 347 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 32. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу F, одержуючи (28 мг, 28 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 0,99-1,03(т, 3Н), 2,49-2,57 (м, 2Н), 2,77 (ш с, 2Н), 3,16 (с, 2Н), 3,32 (с, 3Н), 3,56-3,58 (м, 2Н), 2Н) 3,90 (м, 2Н) 4,69 (м, 2Н) 6,90-6,92 (д, 1Н), 7,00-7,03 (д, 1Н), 7,09 (м, 1Н), 7,37 (с, 1Н), 7,53 (ш с, 1Н), 7,95 (с, 1Н), 8,29 (с, 2Н);

РХ-МС: ЧУ = 5,89 хв.; m/z 612,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 46

20 {2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]-(4-ізопропіл-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іл)метанон

Вказану в заголовку сполуку одержували із (5-хлорпіразин-2-іл)(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл)-6,7-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-5(4Н)-іл)метанону (80 мг, 154 мкмоль) і 1-ізопропілпіперазину (40 мг, 308 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 32. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу D, одержуючи (18 мг, 19 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 0,95-1,03 (м, 9Н), 2,53 (м, 4Н), 2,68-2,78 (м, 3Н), 3,65 (с, 4Н), 3,89-3,95 (м, 2Н), 4,70 (м, 2Н), 6,90 (д, 1Н), 7,00 (д, 1Н), 7,09 (д, 1Н), 7,37 (с, 1Н), 8,31 (м, 2Н), 8,39 (д, 1Н), 9,82 (ш с, 1Н), 12,51 (с, 1Н), 13,20 (с, 1Н);

РХ-МС: ЧУ = 6,52 хв.; m/z 610,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 47

30 {2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]-(5-піролідін-1-іл-піразин-2-іл)метанон

Вказану в заголовку сполуку одержували із (5-хлорпіразин-2-іл)(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл)-6,7-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-5(4Н)-іл)метанону (80 мг, 154 мкмоль) і піролідину (22 мг, 308 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 32. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу D, одержуючи (18 мг, 19 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 1,01 (т, 3Н), 1,97 (ш с, 4Н), 2,78 (ш с, 2Н), 3,50 (с, 4Н), 3,93 (ш с, 2Н), 4,65-4,76 (м, 2Н), 6,90 (д, 1Н), 7,00 (д, 1Н), 7,08 (д, 1Н), 7,36 (с, 1Н), 7,96 (с, 1Н), 8,31 (д, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 9,86 (ш с, 1Н), 12,52 (с, 1Н), 13,22 (с, 1Н);

РХ-МС: ЧУ = 2,85 хв.; m/z 553,4[M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 48

40 {2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-]піридин-5-іл]-[5-(етилметиламіно)піразин-2-іл]метанон

Вказану в заголовку сполуку одержували із (5-хлорпіразин-2-іл)(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл)-6,7-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-5(4Н)-іл)метанону (80 мг, 154 мкмоль) і етилметиламіну (18 мг, 308 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 32. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ Методу E, одержуючи (38 мг, 46 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 1,01 (т, 3Н), 1,12 (т, 3Н), 2,78 (м, 2Н), 3,11 (с, 3Н), 3,65 (м, 2Н), 3,93 (м, 2Н), 4,76 (м, 2Н), 6,90 (д, 1Н), 7,00 (д, 1Н), 7,09 (д, 1Н), 7,37 (с, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 8,31 (м, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 9,84 (ш с, 1Н), 12,51 (с, 1Н), 13,22 (с, 1Н);

РХ-МС: ЧУ = 2,85 хв.; m/z 541,6[M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 49

55 (5-Циклогексиламінопіразин-2-іл)-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]метанон

Вказану в заголовку сполуку одержували із (5-хлорпіразин-2-іл)(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл)-6,7-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-5(4Н)-іл)метанону (126 мг, 243 мкмоль) і циклогексиламіну (48 мг, 487 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 32. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу D, одержуючи (29 мг, 20 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 0,99-1,04 (м, 3H), 1,18-1,35 (м, 6H), 1,62-1,84 (м, 6H), 1,90-1,93 (м, 1H), 2,78 (м, 2H), 3,32 (м, 1H), 3,76-3,91 (м, 2H), 4,66-4,72 (м, 2H), 6,90 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 7,09 (д, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,51 (ш с, 1H), 7,88 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 12,50 (ш с, 1H), 13,22 (ш с, 1H);

5 РХ-МС: ЧУ = 3,06 хв.; m/z 581,6 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 50

(5-Диметиламінопіразин-2-іл)-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}метанон

10 Вказану в заголовку сполуку одержували із (5-хлорпіразин-2-іл)(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл)-6,7-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5(4H)-іл)метанону (80 мг, 154 мкмоль) і диметиламіну HCl (25 мг, 308 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 32. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу D, одержуючи (17 мг, 21 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 1,01 (т, 3H), 2,79 (м, 2H), 3,15 (с, 6H), 3,93 (м, 2H), 4,70 (м, 2H), 6,90 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 7,09 (д, 1H), 7,37 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,31 (м, 1H), 8,40 (с, 1H), 9,84 (ш с, 1H), 12,51 (с, 1H), 13,20 (с, 1H);

РХ-МС: ЧУ = 2,81 хв.; m/z 527,4[M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 51

20 (5-Азетидин-1-іл-піразин-2-іл)-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}метанон

Вказану в заголовку сполуку одержували із (5-хлорпіразин-2-іл)(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл)-6,7-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5(4H)-іл)метанону (80 мг, 154 мкмоль) і азетидину HCl (29 мг, 308 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 32. Неочищений матеріал очищували за допомогою ВЕРХ, Методу D, одержуючи (19 мг, 23 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

25 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 1,03 (т, 3H), 2,43-2,49 (м, 2H), 2,78 (ш с, 2H), 3,37 (м, 2H), 3,87-3,95 (м, 2H), 4,13 (т, 4H), 4,65-4,70 (м, 2H), 6,90 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 7,09 (д, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 8,33-8,37 (м, 2H), 9,84 (ш с, 1H), 12,52 (с, 1H), 13,21 (с, 1H);

РХ-МС: ЧУ = 2,78 хв.; m/z 539,4 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Приклад 52

2-Фтор-4-{3-[5-(4-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1H-індазол-6-іл}-5-(2,2,2-трифторетил)фенол

До розчину 2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенолу (Приклад одержання 39, 100 мг, 0,21 ммоль) і KOAc (22,75 мг, 0,23 ммоль) в МЕОН (1 мл) додавали 4-фторбензальдегід (57,54 мг, 0,46 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години з наступним додаванням частинами триацетоксиборогідриду натрію (162,12 мг, 0,76 ммоль) протягом 2 годин. Після цього суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували і залишок розподіляли між насиченим розчином бікарбонату натрію і етилацетатом. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, випаровували у вакуумі, очищували спочатку через шар силікагелю і остаточно за допомогою препаративної ТСХ (Рухома фаза: 10 % МЕОН-DCM), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору з 30,35 % виходом, 35 мг.

45 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 2,66 (м, 2H), 2,76-2,80 (м, 2H), 3,44-3,56 (м, 4H), 3,71 (с, 2H), 7,07-7,10 (м, 2H), 7,13-7,19 (м, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,41-7,43 (м, 2H), 8,29-8,36 (м, 1H), 10,13 (с, 1H), 12,21-12,34 (м, 1H), 13,19 (с, 1H);

РХ-МС: ЧУ = 3,17 хв.; m/z 540,4 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 53

50 2-Фтор-4-{3-[5-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридинил-5'-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1H-індазол-6-іл}-5-(2,2,2-трифторетил)фенол

Вказану в заголовку сполуку одержували із 2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенолу (100 мг, 0,21 ммоль) і 3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридинил-5'-карбальдегіду (88,2 мг, 0,46 ммоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 51. Неочищений матеріал очищували спочатку через шар силікагелю і остаточно за допомогою препаративної ТСХ (Рухома фаза: 10 % МЕОН-DCM), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини майже білого кольору з 16,99 % виходом, 22 мг.

60 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 1,53 (м, 6H), 2,64 (м, 2H), 2,73-2,77 (м, 2H), 3,41-3,57 (м, 10H), 6,78 (д, 1H), 7,02-7,10 (м, 2H), 7,14-7,17 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,30-8,35 (м, 1H), 10,15 (с, 1H), 12,22-12,34 (м, 1H), 13,20 (с, 1H);

РХ-МС: ЧУ = 3,17 хв.; m/z 606,2 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 54

2-Фтор-4-{3-[5-(6-феноксипіридин-3-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл}-5-(2,2,2-трифторетил)фенол

Вказану в заголовку сполуку одержували із 2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенолу (100 мг, 0,21 ммоль) і 6-феноксипіридин-3-карбальдегіду (92,3 мг, 0,46 ммоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 51. Неочищений матеріал очищували спочатку через шар силікагелю і остаточно за допомогою препаративної ТСХ (Рухома фаза: 10 % МЕОН-DCM), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини майже білого кольору з 23,6 % виходом, 31 мг.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 2,67 (м, 2Н), 2,77 (м, 2Н), 3,45-3,56 (м, 4Н), 3,70 (с, 2Н), 6,78 (д, 1Н), 7,00-7,22 (м, 6Н), 7,36 (с, 1Н), 7,39-7,43 (т, 2Н), 7,84 (д, 1Н), 8,11 (с, 1Н), 8,30-8,35 (м, 1Н), 10,15 (с, 1Н), 12,24-12,36 (м, 1Н), 13,21 (с, 1Н);

РХ-МС: ЧУ = 3,20 хв.; m/z 615,4 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 55

2-Фтор-4-{3-[5-(4-метоксibenзил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл}-5-(2,2,2-трифторетил)фенол

Вказану в заголовку сполуку одержували із 2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенолу (100 мг, 0,21 ммоль) і 4-метоксibenзальдегіду (63,1 мг, 0,46 ммоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 51. Неочищений матеріал очищували спочатку через шар силікагелю і остаточно за допомогою препаративної ТСХ (Рухома фаза: 10 % МЕОН-DCM), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини майже білого кольору з 22,1 % виходом, 26 мг.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 2,65 (м, 2Н), 2,73-2,79 (м, 2Н), 3,37-3,47 (м, 2Н), 3,50-3,56 (м, 2Н), 3,64 (с, 2Н), 3,75 (с, 3Н), 6,90-6,92 (м, 2Н), 7,02-7,10 (м, 2Н), 7,13-7,16 (м, 1Н), 7,27-7,29 (м, 2Н), 7,36 (с, 1Н), 8,29-8,36 (м, 1Н), 10,13 (с, 1Н), 12,20-12,35 (м, 1Н), 13,19 (с, 1Н);

РХ-МС: ЧУ = 3,15 хв.; m/z 552,2 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 56

2-Фтор-4-{3-[5-(4-гідроксibenзил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл}-5-(2,2,2-трифторетил)фенол

Вказану в заголовку сполуку одержували із 2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенолу (100 мг, 0,21 ммоль) і 4-гідроксibenзальдегіду (56,6 мг, 0,46 ммоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 51. Неочищений матеріал очищували спочатку через шар силікагелю і остаточно за допомогою препаративної ТСХ (Рухома фаза: 10 % МЕОН-DCM), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини майже білого кольору з 24,4 % виходом, 28 мг.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 2,66 (м, 2Н), 2,73-2,78 (м, 2Н), 3,40-3,43 (м, 2Н), 3,47-3,56 (м, 2Н), 3,59 (с, 2Н), 6,72-6,74 (д, 2Н), 7,02-7,10 (м, 2Н), 7,14-7,18 (м, 3Н), 7,36 (с, 1Н), 8,29-8,36 (м, 1Н), 9,27 (с, 1Н), 10,13 (с, 1Н), 12,20-12,32 (м, 1Н), 13,19 (с, 1Н);

РХ-МС: ЧУ = 2,86 хв.; m/z 538,2 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 57

2-Фтор-4-{3-[5-(3-метоксibenзил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл}-5-(2,2,2-трифторетил)фенол

Вказану в заголовку сполуку одержували із 2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенолу (100 мг, 0,21 ммоль) і 3-метоксibenзальдегіду (63,1 мг, 0,46 ммоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 51. Неочищений матеріал очищували спочатку через шар силікагелю і остаточно за допомогою препаративної ТСХ (Рухома фаза: 10 % МЕОН-DCM), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини майже білого кольору з 21,2 % виходом, 25 мг.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 2,66 (м, 2Н), 2,76-2,80 (м, 2Н), 3,45-3,56 (м, 4Н), 3,69 (с, 2Н), 3,75 (с, 3Н), 6,83-6,85 (д, 1Н), 6,94 (м, 2Н), 7,02-7,10 (м, 2Н), 7,14 (д, 1Н), 7,24-7,28 (т, 1Н), 7,36 (с, 1Н), 8,29-8,36 (м, 1Н), 10,15 (с, 1Н), 12,23-12,35 (м, 1Н), 13,20 (с, 1Н);

РХ-МС: ЧУ = 3,14 хв.; m/z 552 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 58

2-Фтор-4-{3-[5-(3-гідроксibenзил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл}-5-(2,2,2-трифторетил)фенол

Вказану в заголовку сполуку одержували із 2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенолу (100 мг, 0,21 ммоль) і 3-гідроксibenзальдегіду (56,6 мг, 0,46 ммоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 51. Неочищений матеріал очищували спочатку через шар силікагелю і остаточно за допомогою

препаративної ТСХ (Рухома фаза: 10 % МЕОН-DCM), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини майже білого кольору з 26,1 % виходом, 30 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 2,66 (м, 2H), 2,76-2,81 (м, 2H), 3,43-3,53 (м, 4H), 3,63 (с, 2H), 6,64-6,66 (д, 1H), 6,76-6,81 (м, 2H), 7,02-7,16 (м, 4H), 7,36 (с, 1H), 8,30-8,32 (м, 1H), 9,28 (д, 1H), 10,13 (с, 1H), 12,21-12,33 (м, 1H), 13,19 (с, 1H);

РХ-МС: ЧУ = 2,90 хв.; m/z 538,2 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 59

2-Фтор-4-[3-(5-хінолін-6-ілметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенол

Вказану в заголовку сполуку одержували із 2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенолу (100 мг, 0,21 ммоль) і хінолін-6-карбальдегіду (72,9 мг, 0,46 ммоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 51. Неочищений матеріал очищували спочатку через шар силікагелю і остаточно за допомогою препаративної ТСХ (Рухома фаза: 10 % МЕОН-DCM), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини майже білого кольору з 22,9 % виходом, 28 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 2,67 (м, 2H), 2,83,2,89 (м, 2H), 3,49-3,55 (м, 4H), 3,93 (с, 2H), 7,01-7,17 (м, 3H), 7,36 (с, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 8,29-8,38 (м, 2H), 8,87 (д, 1H), 10,13 (с, 1H), 12,21-12,33 (м, 1H), 13,19 (с, 1H);

РХ-МС: ЧУ = 2,90 хв.; m/z 573,6 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 60

2-Фтор-4-[3-(5-хінолін-3-ілметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенол

Вказану в заголовку сполуку одержували із 2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенолу (100 мг, 0,21 ммоль) і хінолін-3-карбальдегіду (72,9 мг, 0,46 ммоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 51. Неочищений матеріал очищували спочатку через шар силікагелю і остаточно за допомогою препаративної ТСХ (Рухома фаза: 10 % МЕОН-DCM), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини майже білого кольору з 27,8 % виходом, 34 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 2,67-2,70 (м, 2H), 2,83,2,90 (м, 2H), 3,47-3,58 (м, 4H), 3,95 (с, 2H), 7,01-7,17 (м, 3H), 7,36 (с, 1H), 7,59 (т, 1H), 7,74 (т, 1H), 8,02 (т, 2H), 8,29-8,38 (м, 2H), 8,93 (д, 1H), 10,14 (с, 1H), 12,23-12,36 (м, 1H), 13,20 (с, 1H);

РХ-МС: ЧУ = 2,97 хв.; m/z 573,6 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 61

2-Фтор-4-[3-(5-[1,8]нафтиридин-3-ілметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенол

Вказану в заголовку сполуку одержували із 2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенолу (100 мг, 0,21 ммоль) і [1,8]нафтиридин-3-карбальдегіду (146,1 мг, 0,92 ммоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 51. Неочищений матеріал очищували спочатку через шар силікагелю і остаточно за допомогою препаративної ТСХ (Рухома фаза: 10 % МЕОН-DCM), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини майже білого кольору з 9,0 % виходом, 22 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (млн. ч.): 2,72 (м, 2H), 2,89,-2,92 (м, 2H), 3,50-3,54 (м, 2H), 3,60-3,63 (м, 2H), 4,08 (с, 2H), 7,02-7,17 (м, 3H), 7,36 (с, 1H), 7,61-7,64 (м, 1H), 7,82-7,85 (м, 1H), 8,29-8,38 (м, 2H), 8,44-8,47 (м, 2H), 9,06 (м, 1H), 10,15 (с, 1H), 12,26-12,39 (м, 1H), 13,21 (с, 1H);

РХ-МС: ЧУ = 2,86 хв.; m/z 574,2 [M+H]<sup>+</sup>

Приклад 62

((3R, 5S)-3,5-Диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіразиніл-5'-іл)-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}метанон

До перемішаного розчину (5-хлорпіразин-2-іл)(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл)-6,7-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5(4H)-іл)метанону (150 мг, 0,154 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) додавали DIPEA (0,143 мл, 0,87 ммоль) і трет-бутиловий естер (2R, 6S)-2,6-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти (124 мг, 0,58 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Неочищену реакційну масу очищували за допомогою препаративної ВЕРХ, Методу F, одержуючи трет-бутиловий естер (3R, 5S)-5'-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-карбоніл}-3,5-диметил-2,3,5,6-тетрагідро-[1,2']біпіразиніл-4-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини майже білого кольору (80 мг, 40 %).

РХ-МС: ЧУ = 3,18 хв.; m/z 696,6 [M+H]<sup>+</sup>.

До перемішаного розчину трет-бутилового естеру (3R, 5S)-5'-{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-карбоніл}-3,5-диметил-

2,3,5,6-тетрагідро-[1,2']біпіразиніл-4-карбонової кислоти (80 мг, 0,114 ммоль) в діоксані (3 мл), додавали 10 % діоксан-НСІ (2 мл) і суміш перемішували при ЧУ протягом 18 годин. Реакційну масу випаровували у вакуумі і одержану тверду речовину розтирали з етером, одержуючи вказану в заголовку сполуку (НСІ сіль) у вигляді твердої речовини майже білого кольору (62 мг, 91 %).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): 1,06 (т, 3Н), 1,22-1,34 (с, 6Н), 2,94 (ш с, 2Н), 3,01-3,07 (т, 2Н), 3,32 (ш с, 2Н), 3,97 (м, 2Н), 4,61-4,64 (д, 2Н), 4,84 (с, 2Н), 6,94 (д, 1Н), 7,03 (д, 1Н), 7,32 (с, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 8,41-8,48 (м, 3Н), 9,27 (м, 1Н), 9,64 (м, 1Н), 9,79 (с, 1Н), 14,33 (с, 1Н);

РХ-МС: ЧУ = 2,65 хв.; m/z 596,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 63

{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]}-(S)-3-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іл)метанон

Вказану в заголовку сполуку одержували із (5-хлорпіразин-2-іл)(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл)-6,7-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-5(4Н)-іл)метанону (200 мг, 386 мкмоль) і трет-бутилового естеру (S)-2-метилпіперазин-1-карбонової кислоти (155 мг, 773 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 61. Після очищення за допомогою ВЕРХ, Методу Е, і зняття захисту з використанням НСІ/діоксан, вказану в заголовку сполуку (58 мг, 25 % вихід за дві стадії) одержували у вигляді твердої речовини майже білого кольору (НСІ-сіль).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): 0,82 (т, 3Н), 1,23-1,31 (с, 3Н), 2,93 (ш с, 2Н), 3,07-3,18 (м, 3Н), 3,97 (ш с, 2Н), 4,50-4,53 (д, 2Н), 4,83 (с, 2Н), 6,93-6,95 (д, 1Н), 7,03-7,06 (д, 1Н), 7,28-7,30 (м, 1Н), 7,57 (с, 1Н), 8,37 (м, 1Н), 8,44 (с, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 9,24 (с, 1Н), 9,40 (м, 1Н), 9,94 (с, 1Н), 14,25 (с, 1Н);

РХ-МС: ЧУ = 2,61 хв.; m/z 582,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 64

((2S, 5R)-2,5-Диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іл)-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]}метанон

Вказану в заголовку сполуку одержували із (5-хлорпіразин-2-іл)(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл)-6,7-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-5(4Н)-іл)метанону (100 мг, 193 мкмоль) і трет-бутилового естеру (2S, 5R)-2,5-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти (84 мг, 386 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 61. Після очищення за допомогою ВЕРХ, Методу Е, і зняття захисту, з використанням НСІ/діоксан, вказану в заголовку сполуку (43 мг, 37 % вихід за дві стадії) одержували у вигляді твердої речовини майже білого кольору (НСІ-сіль).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): 0,82 (т, 3Н), 1,33-1,34 (м, 6Н), 2,95 (ш с, 3Н), 3,11-3,14 (д, 1Н), 3,37 (с, 1Н), 3,51-3,62 (м, 5Н), 3,83 (ш с, 2Н), 4,01 (м, 1Н), 4,84 (м, 3Н), 6,94-6,96 (д, 1Н), 7,03-7,06 (д, 1Н), 7,31 (ш с, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 8,36 (с, 2Н), 8,49 (с, 1Н), 9,33 (м, 1Н), 9,53 (с, 1Н), 14,33 (с, 1Н);

РХ-МС: ЧУ = 2,55 хв.; m/z 596,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 65

{2-[6-(2-Етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]}-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іл)метанон

Вказану в заголовку сполуку одержували із (5-хлорпіразин-2-іл)(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл)-6,7-дигідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-5(4Н)-іл)метанону (200 мг, 386 мкмоль) і трет-бутилового естеру піперазин-1-карбонової кислоти (144 мг, 773 мкмоль), використовуючи спосіб, розкритий в Прикладі 61. Після очищення за допомогою ВЕРХ, Методу Е, і зняття захисту, з використанням НСІ/діоксан, вказану в заголовку сполуку (64 мг, 29 % вихід за дві стадії) одержували у вигляді твердої речовини майже білого кольору (НСІ-сіль).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): 1,00-1,03 (т, 3Н), 2,94 (ш с, 2Н), 3,22 (с, 4Н), 3,93-3,95 (м, 6Н), 4,84 (с, 2Н), 6,94-6,96 (д, 1Н), 7,03-7,06 (д, 1Н), 7,30-7,33 (м, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 8,42 (с, 2Н), 8,50 (с, 1Н), 9,29 (ш с, 2Н), 9,95 (с, 1Н), 14,30 (с, 1Н);

РХ-МС: ЧУ = 2,48 хв.; m/z 568,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад одержання 1

6-Бром-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1Н-індазол-3-карбальдегід

До розчину 6-бром-1Н-індазол-3-карбальдегіду (13,97 г, 61,9 ммоль) в DCM (150 мл) додавали р-TsOH (2,36 г, 12,4 ммоль) і суміш охолоджували до 0°C. До розчину краплями додавали 3,4-дигідро-2Н-піран (8,47 мл, 92,8 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли, використовуючи DCM (200 мл), і промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (500 мл). Водний шар повторно екстрагували, використовуючи DCM (500 мл), і об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію (2 × 1 л), сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі, одержуючи олію чорного кольору. Неочищений матеріал кип'ятили із зворотним холодильником

в циклогексані (20 мл) і фільтрували в гарячому стані. Фільтрат концентрували у вакуумі і залишок перемішували в гептані протягом 48 годин. Одержану тверду речовину збирали фільтрацією, одержуючи вказану в заголовку сполуку (13,87 г) з 73 % виходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ мн. ч. 1,71-1,80 (м, 3H), 2,10-2,20 (м, 2H), 2,49-2,57 (м, 1H), 3,76-3,82 (м, 1H), 3,98-4,03 (м, 1H), 5,78 (дд, 1H), 7,46 (дд, 1H), 7,87 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 10,22 (с, 1H).

Приклад одержання 2

6-Бром-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-карбонітрил

До розчину 6-бром-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-карбальдегіду (Приклад одержання 1, 60 г, 194 ммоль) у MECN (1,5 л) додавали триетиламін (68,5 мл, 485 ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (20 г, 291 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C, знову додавали триетиламін (220 мл, 1,55 моль) і краплями додавали TFAA (109 мл, 776 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали воду (2 л) і одержану тверду речовину збирали фільтрацією. Тверду речовину розчиняли в DCM (1 л) і одержаний розчин промивали водою (2 × 500 мл). Органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (58,59 г) з 99 % виходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ мн. ч. 1,71-1,80 (м, 3H), 2,08-2,18 (м, 2H), 2,43-2,50 (м, 1H), 3,73-3,79 (м, 1H), 3,92-3,96 (м, 1H), 5,77 (дд, 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,93 (д, 1H).

Приклад одержання 3

4-Бром-5-етил-2-фторфенол

До розчину 5-етил-2-фторфенолу (WO-2007/002313, 76,36 г, 545 ммоль) в MECN (2,5 л) додавали бромід міді(II) (361,5 г, 1,619 моль). Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок суспендували в EtOAc (3 л), і фільтрували через шар Arbocel®. Фільтрат промивали водою (2 л) і насиченим розчином хлориду натрію (2 л), сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (119 г) з 100 % виходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ мн. ч. 1,19 (т, 3H), 2,86 (к, 2H), 5,20 (с, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,25 (д, 1H).

Приклад одержання 4

[2-(4-Бром-5-етил-2-фторфеноксиметокси)етил]триметилсилан

До розчину 4-бром-5-етил-2-фторфенолу (Приклад одержання 3, 80 г, 365 ммоль) в DCM (1 л) додавали DIPEA (70 мл, 401 ммоль) і SEM-Cl (71 мл, 401 ммоль). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш промивали водою (1 л), сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений продукт. Цей матеріал очищували за допомогою хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням 30 % DCM в гептані, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді олії блідо-жовтого кольору (109,8 г, 86 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ мн. ч. 0,00 (с, 9H), 0,92-0,97 (м, 2H), 1,19 (т, 3H), 2,67 (к, 2H), 3,77-3,81 (м, 2H), 5,22 (с, 2H), 7,08 (д, 1H), 7,25 (д, 1H).

Приклад одержання 5

2-[2-Етил-5-фтор-4-(2-триметилсиланілетоксиметокси)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан

До розчину [2-(4-бром-5-етил-2-фторфеноксиметокси)етил]триметилсилану (Приклад одержання 4, 105 г, 300,6 ммоль) в діоксані (1 л) додавали біс(пінаколато)дибор (76,4 г, 300,6 ммоль) і KOAc (88,5 г, 902 ммоль). Одержану суспензію дегазували азотом, додавали Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (24,54 г, 30,1 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник видаляли у вакуумі. Одержану тверду речовину чорного кольору суспендували в EtOAc (2 л) і фільтрували через шар Arbocel®, знову промивали, використовуючи EtOAc. Фільтрат промивали водою (1,5 л) і насиченим розчином хлориду натрію (1,5 л), сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді олії чорного кольору (155,5 г, 130 %), яку використовували в неочищеному вигляді в наступній стадії.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ мн. ч. 0,00 (с, 9H), 0,93-0,97 (м, 2H), 1,17 (т, 3H), 1,32 (с, 12H), 2,86 (к, 2H), 3,73-3,82 (м, 2H), 5,25 (с, 2H), 7,01 (д, 1H), 7,47 (д, 1H).

Приклад одержання 6

6-[2-Етил-5-фтор-4-(2-триметилсиланілетоксиметокси)феніл]-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-карбонітрил

До розчину 6-бром-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-карбонітрилу (Приклад одержання 2, 28,5 г, 93 ммоль) і 2-[2-етил-5-фтор-4-(2-триметилсиланілетоксиметокси)феніл]-4,4,5,5-

тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану (Приклад одержання 5, 73,8 г, 112 ммоль) в діоксані (500 мл) додавали розчин фосфату калію (59,2 г, 279 ммоль) у воді (120 мл). Суміш дегазували азотом і потім додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (10,8 г, 9,3 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 110°C протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок повторно розчиняли в EtOAc (1 л), і фільтрували через шар Arbocel®, промиваючи, з використанням EtOAc (2 × 500 мл). Об'єднані органічні фази концентрували у вакуумі, одержуючи олію коричневого кольору. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням 10 % EtOAc в гептані, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді в'язкої олії (37,4 г) з 81 % виходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн. ч. 0,00 (с, 9H), 0,97 (т, 2H), 1,06 (т, 3H), 1,66-1,77 (м, 3H), 2,05-2,17 (м, 2H), 2,44-2,48 (м, 3H), 3,67-3,73 (м, 1H), 3,82 (т, 2H), 3,90-3,94 (м, 1H), 5,28 (с, 2H), 5,77 (дд, 1H), 6,95 (д, 1H), 7,13 (д, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,80 (д, 1H).

Приклад одержання 7

Метилловий естер 6-[2-етил-5-фтор-4-(2-триметилсиланілетоксиметокси)феніл]-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-карбоксимідокислоти

До розчину 6-[2-етил-5-фтор-4-(2-триметилсиланілетоксиметокси)феніл]-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-карбонітрилу (Приклад одержання 6, 37,42 г, 75,6 ммоль) у метанолі (700 мл) додавали метоксид натрію (12,21 г, 226,8 ммоль) і реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між EtOAc (1 л) і водою (500 мл). Органічний шар промивали водою (500 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді смоли (37,26 г) з 94 % виходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн. ч. 0,00 (с, 9H), 0,97 (т, 2H), 1,06 (т, 3H), 1,61-1,76 (м, 3H), 2,03-2,15 (м, 2H), 2,47-2,56 (м, 3H), 3,67-3,72 (м, 1H), 3,82 (т, 2H), 3,97-4,01 (м, 1H), 4,03 (с, 3H), 5,28 (с, 2H), 5,71 (дд, 1H), 6,97 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,46 (с, 1H), 8,03 (д, 1H), 8,45 (с, 1H).

PX-MS: m/z 528 M+H<sup>+</sup>.

Приклад одержання 8

N-(1-Бензил-4,4-діетоксипіперидин-3-іл)-6-[2-етил-5-фтор-4-(2-

триметилсиланілетоксиметокси)феніл]-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-карбоксамідин

До розчину метилового естеру 6-[2-етил-5-фтор-4-(2-триметилсиланілетоксиметокси)феніл]-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-карбоксимідокислоти (Приклад одержання 7, 17,15 г, 32,49 ммоль) у етанолі (100 мл) додавали розчин 1-бензил-4,4-діетоксипіперидин-3-іламіну (Tetrahedron, 1995, 51, 13447-13454; 9,51 г, 34,2 ммоль) в етанолі (70 мл). Додавали оцтову кислоту (3,56 мл, 62,1 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розподіляли між EtOAc (400 мл), і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (300 мл). Органічний шар знову промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (300 мл). Об'єднані водні шари повторно екстрагували з використанням EtOAc (400 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням суміші DCM:метанол:аміак (80:20:2), одержуючи вказану в заголовку сполуку (11,31 г) з 45 % виходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн. ч. 0,00 (с, 9H), 0,95-0,99 (м, 2H), 1,04-1,07 (м, 3H), 1,11-1,19 (м, 6H), 1,58-1,82 (м, 4H), 1,84-1,93 (м, 2H), 2,06-2,31 (м, 3H), 2,46-2,55 (м, 2H), 2,55-2,71 (м, 3H), 2,71-2,85 (м, 1H), 3,47-3,75 (м, 7H), 3,80-3,84 (м, 2H), 3,95-4,05 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 5,68-5,76 (м, 1H), 6,98-7,01 (м, 1H), 7,11-7,24 (м, 5H), 7,29-7,36 (м, 2H), 7,44-7,49 (м, 1H), 8,11-8,28 (м, 1H).

PX-MS: m/z 774 M+H<sup>+</sup>.

Приклад одержання 9

N-(1-Бензил-4,4-діетоксипіперидин-3-іл)-6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1-

(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-карбоксамідин

До розчину N-(1-бензил-4,4-діетоксипіперидин-3-іл)-6-[2-етил-5-фтор-4-(2-триметилсиланілетоксиметокси)феніл]-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-карбоксамідину (Приклад одержання 8, 7,28 г, 9,4 ммоль) у етанолі (32 мл) додавали концентровану хлорводневу кислоту (12M, 3,92 мл, 47 ммоль) і одержаний розчин залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і нейтралізували шляхом додавання краплями насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію (150 мл). Суміш екстрагували, використовуючи EtOAc (2 × 200 мл). Об'єднані органічні шари знову промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (100 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді піни (6,06 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) δ млн. ч. 1,01-1,05 (м, 3H), 1,11-1,19 (м, 6H), 1,58-1,82 (м, 3H), 1,84-1,93 (м, 2H), 2,06-2,22 (м, 2H), 2,23-2,35 (м, 1H), 2,43-2,49 (м, 2H), 2,55-2,71 (м, 3H), 2,79-2,89 (м, 1H), 3,44-3,68 (м, 7H), 3,95-4,05 (м, 1H), 4,17-4,26 (м, 1H), 5,68-5,76 (м, 1H), 6,87-6,95 (м, 2H), 7,11-7,24 (м, 4H), 7,29-7,36 (м, 2H), 7,44-7,49 (м, 1H), 8,13-8,24 (м, 1H).

5 РХ-МС:  $m/z$  644  $\text{M}+\text{H}^+$ .

Приклад одержання 10

Трет-бутиловий естер 4,4-діетокси-3-[[6-[2-етил-5-фтор-4-(2-триметилсиланілетоксиметокси)феніл]-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-карбоксимідоїл]аміно]піперидин-1-карбонової кислоти

10 До розчину метилового естеру 6-[2-етил-5-фтор-4-(2-триметилсиланілетоксиметокси)феніл]-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-карбоксимідоїл (Приклад одержання 7, 31,4 г, 59,5 ммоль) у етанолі (140 мл) додавали розчин трет-бутилового естеру 3-аміно-4,4-діетоксипіперидин-1-карбонової кислоти (US-2004/0229862, 18,02 г, 62,48 ммоль) в етанолі (100 мл). Додавали оцтову кислоту (6,81 мл, 119 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при  $50^\circ\text{C}$  протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і азеотропували толуолом (100 мл), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді піни (54,7 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) δ млн. ч. 0,03 (с, 9H), 0,96-1,00 (м, 2H), 1,05-1,08 (м, 3H), 1,17-1,31 (м, 6H), 1,46 (с, 9H), 1,69-1,75 (м, 2H), 1,93-2,19 (м, 4H), 2,52-2,58 (м, 2H), 3,47-3,58 (м, 2H), 3,59-3,70 (м, 4H), 3,70-3,75 (м, 4H), 3,84-3,88 (м, 2H), 3,92-4,07 (м, 3H), 5,32 (с, 2H), 5,94-5,99 (м, 1H), 7,01 (д, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,27 (д, 1H), 7,69 (с, 1H), 8,10 (с, 1H).

РХ-МС:  $m/z$  784  $\text{M}+\text{H}^+$ .

Приклад одержання 11

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

25 До розчину трет-бутилового естеру 4,4-діетокси-3-[[6-[2-етил-5-фтор-4-(2-триметилсиланілетоксиметокси)феніл]-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-карбоксимідоїл]аміно]піперидин-1-карбонової кислоти (Приклад одержання 10, 46,65 г, 55,27 ммоль) в етанолі (200 мл) додавали концентровану хлорводневу кислоту (12 М, 100 мл, 1,2 моль) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і азеотропували толуолом (100 мл) і DCM ( $2 \times 100$  мл). Одержану смолу сушили під вакуумом протягом 3 годин. Неочищений матеріал розтирали в MECN (300 мл) і одержану тверду речовину збирали фільтрацією. Тверду речовину розчиняли в етанолі (250 мл) і обробляли концентрованою хлорводневою кислотою (12 М, 77,2 мл, 927 ммоль). Одержаний розчин нагрівали при  $40^\circ\text{C}$  протягом 18 годин, потім при  $50^\circ\text{C}$  протягом 2 годин. Розчинники видаляли у вакуумі і одержану смолу розтирали в MECN (200 мл). Тверду речовину, що утворилась, збирали фільтрацією, знову промивали, використовуючи MECN (200 мл), і сушили під вакуумом, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини бежевого кольору (23,5 г, 88 % вихід, дигідрохлоридна сіль).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) δ млн. ч. 1,05 (т, 3H), 2,53 (к, 2H), 3,22 (т, 2H), 3,73 (т, 2H), 4,55 (с, 2H), 6,90-6,96 (м, 2H), 7,35 (д, 1H), 7,58 (с, 1H), 8,21 (д, 1H).

РХ-МС:  $m/z$  378  $\text{M}+\text{H}^+$

Приклад одержання 12

1-Бром-2-етил-5-фтор-4-метоксибензол

45 До розчину 4-етил-1-фтор-2-метоксибензолу (WO-2010/090537, 12,2 г, 79,1 ммоль) в MECN (150 мл) додавали розчин NBS (14,4 г, 80,7 ммоль) в MECN (50 мл). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок розбавляли діетиловим етером (150 мл). Осаджену тверду речовину видаляли за допомогою фільтрації і фільтрат промивали водним розчином сульфату натрію (100 мл) і насиченим розчином хлориду натрію (100 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді олії жовтого кольору (18 г) з 97 % виходом.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) δ млн. ч. 1,21 (т, 3H), 2,69 (к, 2H), 3,87 (с, 3H), 6,82 (д, 1H), 7,24 (д, 1H).

Приклад одержання 13

2-(2-Етил-5-фтор-4-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан

55 До розчину 1-бром-2-етил-5-фтор-4-метоксибензолу (Приклад одержання 12, 18,0 г, 77,2 ммоль) в діоксані (100 мл) додавали SPhos (4,12 г, 10,0 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (14,8 г, 116 ммоль) і триетиламін (10,7 мл, 77,2 ммоль). Реакційну суміш дегазували азотом перед додаванням дихлорбіс(ацетонітрил)паладію (II) (801 мг, 3,09 ммоль). Реакційну суміш потім нагрівали при  $110^\circ\text{C}$  протягом 18 годин, охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через шар Целіта, промиваючи, з використанням EtOAc. Розчинник

видаляли у вакуумі і залишок повторно розчиняли в EtOAc (30 мл), і промивали водою (30 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Неочищений матеріал розтирали з метанолом і одержану тверду речовину збирали фільтрацією, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини бежевого кольору (13,8 г) з 64 % виходом.

5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн. ч. 1,18 (т, 3H), 1,32 (с, 12H), 2,87 (к, 2H), 3,89 (с, 3H), 6,76 (д, 1H), 7,46 (д, 1H).

PX-МС:  $m/z$  281  $\text{M}+\text{H}^+$ .

Приклад одержання 14

6-(2-Етил-5-фтор-4-метоксифеніл)-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол

10 До розчину 6-бром-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазолу (WO-2010/027500, 2,25 г, 8,0 ммоль) і 2-(2-етил-5-фтор-4-метоксифеніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану (Приклад одержання 13, 2,24 г, 8,0 ммоль) в діоксані (32 мл) додавали фосфат калію (5,1 г, 24 ммоль) у вигляді розчину у воді (8 мл). Реакційну суміш дегазували азотом і обробляли тетракіс(трифенілфосфін)паладієм(0) (1,85 г, 1,6 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 110°C протягом 18 годин, охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через шар Arbocel®, промиваючи, з використанням EtOAc (2 × 100 мл). Фільтрат промивали водою (100 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували у вакуумі. Неочищений матеріал очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням 10 % EtOAc в гептані, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (2,024 г) з 71 % виходом.

20  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн. ч. 1,12 (т, 3H), 1,62-1,81 (м, 3H), 2,07-2,17 (м, 2H), 2,54-2,63 (м, 3H), 3,70-3,76 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 4,01-4,07 (м, 1H), 5,71 (дд, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 7,09 (дд, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 8,05 (с, 1H).

Приклад одержання 15

25 6-(2-Етил-5-фтор-4-метоксифеніл)-1H-індазол

До розчину 6-(2-етил-5-фтор-4-метоксифеніл)-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазолу (Приклад одержання 14, 1,8 г, 5,07 ммоль) у метанолі (100 мл) додавали концентровану хлорводневу кислоту (12 М) і одержаний розчин нагрівали при 60°C протягом ночі, охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок повторно розчиняли в EtOAc (50 мл) і промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (50 мл). Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували у вакуумі, одержуючи вказаний в заголовку продукт (1,465 г) з 95 % виходом.

30  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн. ч. 1,09 (т, 3H), 2,56 (к, 2H), 3,95 (с, 3H), 6,90 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 7,10 (дд, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,76 (д, 1H), 8,14 (ш с, 1H), 10,69 (ш с, 1H)

35 PX-МС:  $m/z$  271  $\text{M}+\text{H}^+$ .

Приклад одержання 16

6-(2-Етил-5-фтор-4-метоксифеніл)-3-йод-1H-індазол

40 До розчину 6-(2-етил-5-фтор-4-метоксифеніл)-1H-індазолу (Приклад одержання 15, 1,46 г, 5,4 ммоль) у ДМФ (20 мл) додавали КОН (1,14 г, 20,3 ммоль) і суміш перемішували протягом 5 хвилин. Поволі додавали розчин йоду (2,75 г, 10,8 ммоль) в ДМФ (5 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою (100 мл) і екстрагували, використовуючи EtOAc (100 мл). Органічний шар промивали водою (2 × 100 мл) і насиченим водним розчином метабісульфіту натрію (100 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,94 г) з 91 % виходом.

45  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн. ч. 1,08 (т, 3H), 2,55 (к, 2H), 3,95 (с, 3H), 6,90 (д, 1H), 6,97 (д, 1H), 7,16 (дд, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,52 (д, 1H), 10,64 (ш с, 1H).

PX-МС:  $m/z$  397  $\text{M}+\text{H}^+$ .

Приклад одержання 17

50 6-(2-Етил-5-фтор-4-метоксифеніл)-3-йод-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол

До розчину 6-(2-етил-5-фтор-4-метоксифеніл)-3-йод-1H-індазолу (Приклад одержання 16, 1,94 г, 4,9 ммоль) у DCM (10 мл) додавали р-TsOH (187 мг, 982 мкмоль) і суміш охолоджували до 0°C. До розчину додавали краплями 3,4-дигідро-2H-піран (660 мкл, 7,4 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли, використовуючи DCM (5 мл), і промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (20 мл). Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували у вакуумі, одержуючи олію чорного кольору. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії (Biotage SNAP 10 г), елюючи градієнтом 20 % EtOAc в гептані, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної олії (2,09 г) з 89 % виходом.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн. ч. 1,11 (т, 3H), 1,60-1,64 (м, 1H), 1,72-1,76 (м, 2H), 2,02-2,10 (м, 2H), 2,50-2,58 (м, 3H), 3,69-3,73 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 4,01-4,05 (м, 1H), 5,68 (дд, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,15 (дд, 1H), 7,42-7,46 (м, 2H).

РХ-МС:  $m/z$  481  $\text{M}+\text{H}^+$ .

#### 5 Приклад одержання 18

6-(2-Етил-5-фтор-4-метоксифеніл)-1-(тетрагідропіран-2-іл)-3-триметилстананіл-1H-індазол

До розчину 6-(2-етил-5-фтор-4-метоксифеніл)-3-йод-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазолу (Приклад одержання 17, 2,09 г, 4,35 ммоль) у толуолі (24 мл) додавали 1,1,1,2,2,2-гексаметилдистанан (1 мл, 4,79 ммоль) з наступним додаванням тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (100 мг, 87 мкмоль). Реакційну суміш дегазували азотом і нагрівали при  $100^\circ\text{C}$  протягом 18 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням 10 % EtOAc в гептані, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної олії (1,47 г) з 65 % виходом.

15  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн. ч. 0,47 (т, 9H), 1,12 (т, 3H), 1,60-1,64 (м, 1H), 1,73-1,78 (м, 2H), 2,05-2,18 (м, 2H), 2,57 (к, 2H), 2,59-2,67 (м, 1H), 3,70-3,76 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 4,06-4,09 (м, 1H), 5,74 (дд, 1H), 6,91 (д, 1H), 7,00-7,06 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,68 (с, 1H).

РХ-МС:  $m/z$  519  $\text{M}+\text{H}^+$ .

Приклад одержання 19

#### 20 Ди-трет-бутиловий естер 6,7-дигідро-4H-імідазо[4,5-с]піридин-1,5-дикарбонової кислоти

До розчину 4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридину (21,3 г, 109 ммоль) в метанолі (250 мл) додавали DIPEA (47,3 мл, 272 ммоль) і розчин ди-трет-бутилдикарбонату (59,3 г, 272 ммоль) в метанолі (130 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і концентрували у вакуумі, одержуючи олію. Залишок повторно розчиняли в EtOAc (500 мл) і одержаний розчин промивали водою (500 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі, елюючи 30 % EtOAc в DCM, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (26,85 г) з 76 % виходом.

30  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн. ч. 1,48 (с, 9H), 1,60 (с, 9H), 2,61-2,92 (м, 2H), 3,62-3,72 (м, 2H), 4,59-4,65 (м, 2H), 7,98 (с, 1H).

Приклад одержання 20

Трет-бутиловий естер 1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-карбонової кислоти

До розчину ди-трет-бутилового естеру 6,7-дигідро-4H-імідазо[4,5-с]піридин-1,5-дикарбонової кислоти (Приклад одержання 19, 26,8 г, 82,9 ммоль) в метанолі (210 мл) додавали 1 М водний розчин гідроксиду натрію (170 мл, 170 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли 10 % розчином лимонної кислоти (250 мл), підлюговували до значення pH 8 і екстрагували, використовуючи DCM (2  $\times$  500 мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді піни коричневого кольору (18,5 г) з 97 % виходом.

40  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн. ч. 1,47 (с, 9H), 2,64-2,72 (м, 2H), 3,68-3,75 (м, 2H), 4,43-4,53 (м, 2H), 7,52 (с, 1H).

Приклад одержання 21

Трет-бутиловий естер 2-йод-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-карбонової кислоти

До розчину трет-бутилового естеру 1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-карбонової кислоти (Приклад одержання 20, 18 г, 80,62 ммоль) в ТГФ (300 мл) додавали NIS (27,2 г, 121 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли, використовуючи EtOAc (800 мл), промивали водним розчином тіосульфату натрію (3  $\times$  700 мл) і насиченим розчином хлориду натрію (500 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору (18,25 г) з 64,8 % виходом.

50  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн. ч. 1,46 (с, 9H), 2,66-2,74 (м, 2H), 3,64-3,75 (м, 2H), 4,42-4,54 (м, 2H).

Приклад одержання 22

55 Трет-бутиловий естер 2-йод-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-карбонової кислоти

До розчину трет-бутилового естеру 2-йод-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-карбонової кислоти (Приклад одержання 21, 17,25 г, 49,4 ммоль) в ТГФ (250 мл) додавали NAH (60 % в парафіновій олії, 2,08 г, 51,9 ммоль) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Реакційну суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і краплями додавали SEM-Cl (9,18 мл, 51,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі

протягом 18 годин, охолоджували до 0°C і обережно гасили водою (500 мл). Одержаний розчин екстрагували, використовуючи EtOAc (2 × 500 мл), і об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували через шар силікагелю і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (23,4 г) з 99 % виходом.

5 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн. ч. 0,00 (с, 9H), 0,90-0,95 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 2,64-2,76 (м, 2H), 3,54 (т, 2H), 3,63-3,75 (м, 2H), 4,43-4,57 (м, 2H), 5,15 (с, 2H).

Приклад одержання 23

10 Трет-бутиловий естер 2-[6-(2-етил-5-фтор-4-метоксифеніл)-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-іл]-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-карбонової кислоти

15 До розчину 6-(2-етил-5-фтор-4-метоксифеніл)-1-(тетрагідропіран-2-іл)-3-триметилстананіл-1H-індазолу (Приклад одержання 18, 735 мг, 1,53 ммоль) у толуолі (6 мл) додавали трет-бутиловий естер 2-йод-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-карбонової кислоти (Приклад одержання 22, 805 мг, 1,68 ммоль), йодид міді(I) (60 мг, 310 мкмоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (173 мг, 150 мкмоль). Реакційну суміш дегазували азотом, нагрівали при 100°C протягом 18 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі, елюючи, з використанням 20 % EtOAc в толуолі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді піни (801 мг) з 74 % виходом.

20 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн. ч. -0,12 (с, 9H), 0,81-0,90 (м, 2H), 1,10 (т, 3H), 1,50 (с, 9H), 1,67-1,83 (м, 3H), 2,12-2,20 (м, 2H), 2,57 (к, 2H), 2,58-2,60 (м, 1H), 2,81-2,84 (м, 2H), 3,49-3,56 (м, 2H), 3,72-3,82 (м, 3H), 3,95 (с, 3H), 4,01-4,04 (м, 1H), 4,60-4,63 (м, 2H), 5,74-5,76 (м, 1H), 5,83-5,86 (м, 1H), 5,98-6,00 (м, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 7,19 (дд, 1H), 7,46 (с, 1H), 8,42 (д, 1H).

PX-МС: m/z 706 M+H<sup>+</sup>.

25 Приклад одержання 24

Тригідрохлоридна сіль 2-[6-(2-етил-5-фтор-4-метоксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридину

30 До розчину трет-бутилового естеру 2-[6-(2-етил-5-фтор-4-метоксифеніл)-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-іл]-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-карбонової кислоти (Приклад одержання 23, 801 мг, 1,13 ммоль) в метанолі (20 мл) додавали концентровану хлорводневу кислоту (12M, 8 мл) і одержаний розчин нагрівали при 60°C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (739 мг).

35 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ млн. ч. 1,04 (т, 3H), 2,55 (к, 2H), 3,25-3,26 (м, 2H), 3,62-3,65 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 4,48-4,52 (м, 2H), 6,94 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 7,30-7,32 (м, 1H), 7,56 (с, 1H), 8,27-8,29 (м, 1H).

PX-МС: m/z 392 M+H<sup>+</sup>.

Приклад одержання 25

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

45 1 M розчин триброміду бору в DCM (4,54 мл, 4,54 ммоль) додавали краплями до розчину 2-[6-(2-етил-5-фтор-4-метоксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридину (Приклад одержання 24, 739 мг, 1,13 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C. Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Знову додавали краплями трибромід бору (4,54 мл, 4,54 ммоль) і реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 5 годин. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, промивали, використовуючи tBME, потім розтирали з EtOAc, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді тригідробромідної солі (665 мг) з 94 % виходом.

50 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ млн. ч. 1,05 (т, 3H), 2,52 (к, 2H), 3,25-3,26 (м, 2H), 3,75-3,76 (м, 2H), 4,60-4,61 (м, 2H), 6,89-6,96 (м, 2H), 7,32-7,41 (м, 1H), 7,58-7,59 (м, 1H), 8,22-8,23 (м, 1H).

PX-МС: m/z 378 M+H<sup>+</sup>.

Приклад одержання 26

Ди-трет-бутиловий естер 4,5,7,8-тетрагідроімідазо[4,5-d]азепін-1,6-дикарбонової кислоти

55 До розчину 1,4,5,6,7,8-гексагідроімідазо[4,5-d]азепіну (WO-2000/063208; 5,0 г, 23,5 ммоль) в метанолі (60 мл) додавали DIPEA (5,6 мл, 59,6 ммоль) і розчин ВОС-ангідриду (13,07 г, 59,6 ммоль) в метанолі (30 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і концентрували у вакуумі, одержуючи олію. Залишок повторно розчиняли в DCM (250 мл) і одержаний розчин промивали водою (100 мл) і насиченим водним розчином хлориду амонію (100 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням 50 % EtOAc в

гептані, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневої олії (6,87 г) з 85 % виходом.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн. ч. 1,40 (с, 9H), 1,53 (с, 9H), 2,84-2,87 (м, 2H), 3,10-3,12 (м, 2H), 3,50-3,62 (м, 4H), 7,87 (с, 1H).

5 Приклад одержання 27

Трет-бутиловий естер 4,5,7,8-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-d]азепін-6-карбонової кислоти

До розчину ди-трет-бутилового естеру 4,5,7,8-тетрагідроімідазо[4,5-d]азепін-1,6-дикарбонової кислоти (Приклад одержання 26, 6,87 г, 20,37 ммоль) в метанолі (60 мл) додавали водний 1 М розчин гідроксиду натрію (40,7 мл, 40,7 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між DCM (100 мл) і водою (100 мл). Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді піни коричневого кольору (4,8 г) з 99 % виходом.

15  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн. ч. 1,46 (с, 9H), 2,78-2,83 (м, 4H), 3,56-3,62 (м, 4H), 7,40 (с, 1H).

Приклад одержання 28

Трет-бутиловий естер 2-йод-4,5,7,8-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-d]азепін-6-карбонової кислоти

До розчину трет-бутилового естеру 4,5,7,8-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-d]азепін-6-карбонової кислоти (Приклад одержання 27, 4,8 г, 20,23 ммоль) в ТГФ (60 мл) додавали NIS (4,78 г, 21,24 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і розчинник потім видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в EtOAc (200 мл) і одержаний розчин промивали розчином тіосульфату натрію (150 мл). Водний шар повторно екстрагували, використовуючи EtOAc (150 мл), і об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію (150 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини рудувато-коричневого кольору (6,14 г) з 84 % виходом.

25  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн. ч. 1,46 (с, 9H), 2,79-2,87 (м, 4H), 3,53-3,59 (м, 4H).

PX-МС:  $m/z$  364  $\text{M}+\text{H}^+$ .

Приклад одержання 29

30 Трет-бутиловий естер 2-йод-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-d]азепін-6-карбонової кислоти

До розчину трет-бутилового естеру 2-йод-4,5,7,8-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-d]азепін-6-карбонової кислоти (Приклад одержання 28, 2,2 г, 6,06 ммоль) в ТГФ (35 мл) додавали NAH (60 % в парафіновій олії, 254 мг, 6,36 ммоль) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Реакційну суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і додавали краплями SEM-Cl (1,13 мл, 6,36 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і потім охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і обережно гасили водою (100 мл). Одержаний розчин екстрагували, використовуючи EtOAc ( $2 \times 100$  мл) і об'єднані органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії (Biotage SNAP 100 г), елюючи з використанням 40 % EtOAc в DCM, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,34 г) з 78 % виходом.

40  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн. ч. -0,01 (с, 9H), 0,89-0,93 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 2,82-2,92 (м, 4H), 3,54-3,66 (м, 6H), 5,16 (с, 2H).

PX-МС:  $m/z$  494  $\text{M}+\text{H}^+$ .

Приклад одержання 30

45 Трет-бутиловий естер 2-[6-(2-етил-5-фтор-4-метоксифеніл)-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-іл]-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-d]азепін-6-карбонової кислоти

До розчину 6-(2-етил-5-фтор-4-метоксифеніл)-1-(тетрагідропіран-2-іл)-3-триметилстананіл-1H-індазолу (Приклад одержання 18, 735 мг, 1,53 ммоль) у толуолі (6 мл) додавали трет-бутиловий естер 2-йод-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-d]азепін-6-карбонової кислоти (Приклад одержання 29, 829 мг, 1,68 ммоль), йодид міді(I) (60 мг, 310 мкмоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (173 мг, 150 мкмоль). Реакційну суміш дегазували азотом, нагрівали при  $100^\circ\text{C}$  протягом 18 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням 20 % EtOAc в толуолі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді піни (633 мг) з 57 % виходом.

60  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  млн. ч. -0,13 (с, 9H), 0,80-0,84 (м, 2H), 1,09 (т, 3H), 1,50 (с, 9H), 1,65-1,84 (м, 3H), 2,10-2,18 (м, 2H), 2,56 (к, 2H), 2,58-2,64 (м, 1H), 2,91-3,08 (м, 4H), 3,50-3,54 (м, 2H), 3,63-3,76 (м, 5H), 3,95 (с, 3H), 3,99-4,04 (м, 1H), 5,74 (дд, 1H), 5,83-5,88 (м, 1H), 5,97-6,03 (м, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 7,18 (дд, 1H), 7,45 (с, 1H), 8,40-8,43 (м, 1H).

PX-МС:  $m/z$  720  $M+H^+$ .

Приклад одержання 31

Тригідрохлоридна сіль 2-[6-(2-етил-5-фтор-4-метоксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,5,6,7,8-гексагідроімідазо[4,5-d]азепіну

До розчину трет-бутилового естеру 2-[6-(2-етил-5-фтор-4-метоксифеніл)-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-іл]-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-4,5,7,8-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-d]азепін-6-карбонової кислоти (Приклад одержання 30, 633 мг, 879 мкмоль) в метанолі (20 мл) додавали концентровану хлорводневу кислоту (12M, 8 мл) і одержаний розчин нагрівали при 60°C протягом 18 годин. Додавали додаткову кількість концентрованої хлорводневої кислоти (12 M, 4 мл) і реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом подальших 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (410 мг).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  млн. ч. 1,07 (т, 3H), 2,60 (к, 2H), 3,35-3,37 (м, 4H), 3,62-3,63 (м, 4H), 3,93 (с, 3H), 6,99 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,59 (с, 1H), 8,24 (м, 1H).

PX-МС:  $m/z$  406  $M+H^+$ .

Приклад одержання 32

Тригідробромідну сіль 5-етил-2-фтор-4-[3-(1,4,5,6,7,8-гексагідроімідазо[4,5-d]азепін-2-іл)-1H-індазол-6-іл]фенолу

1 M розчин триброміду бору в DCM (3,18 мл, 3,18 ммоль) додавали краплями до розчину 2-[6-(2-етил-5-фтор-4-метоксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,5,6,7,8-гексагідроімідазо[4,5-d]азепіну (Приклад одержання 31, 410 мг, 796 мкмоль) в DCM (10 мл) при 0°C. Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, промивали, використовуючи  $tBME$ , потім розтирали з  $EtOAc$ , одержуючи вказану в заголовку сполуку (380 мг) з 75 % виходом.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  млн. ч. 1,05 (т, 3H), 2,52 (к, 2H), 3,36-3,39 (м, 4H), 3,63-3,66 (м, 4H), 6,89-6,96 (м, 2H), 7,34 (д, 1H), 7,57 (с, 1H), 8,22 (д, 1H).

PX-МС:  $m/z$  392  $M+H^+$ .

Приклад одержання 33

(2-Бром-4-фтор-5-метоксифеніл)метанол

До розчину (4-фтор-3-метоксифеніл)метанолу (10,0 г, 64,04 ммоль) в  $MECN$  (160 мл) додавали розчин  $NBS$  (11,4 г, 64,04 ммоль) в  $MECN$  (50 мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували вакуумі і залишок суспендували в діетиловому етері (200 мл). Твердий матеріал видаляли за допомогою фільтрації і знову промивали діетиловим етером. Фільтрат промивали водою (200 мл) і насиченим розчином хлориду натрію (100 мл), сушили над  $MgSO_4$  і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (14,4 г) з 96 % виходом.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  млн. ч. 1,94 (т, 1H), 3,90 (с, 3H), 4,70 (д, 2H), 7,14 (д, 1H), 7,27 (д, 1H).

Приклад одержання 34

1-Бром-2-бромметил-5-фтор-4-метоксибензол

Трибромід фосфору (11,56 мл, 122,5 ммоль) додавали до розчину (2-бром-4-фтор-5-метоксифеніл)метанолу (Приклад одержання 33, 14,4 г, 61,26 ммоль) в DCM (235 мл) при 0°C. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували при цій температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і гасили шляхом повільного додавання насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію до припинення виділення газу. Шари відокремлювали і водний шар екстрагували, використовуючи DCM (2 × 100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $MgSO_4$  і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (17,48 г) з 96 % виходом.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  млн. ч. 3,89 (с, 3H), 4,55 (с, 2H), 7,04 (д, 1H), 7,29 (д, 1H).

Приклад одержання 35

1-Бром-5-фтор-4-метокси-2-(2,2,2-трифторетил)бензол

До розчину 1-бром-2-бромметил-5-фтор-4-метоксибензолу (Приклад одержання 34, 10,84 г, 36,4 ммоль) в ДМФ (80 мл) додавали йодид міді(I) (1,746 г, 9,09 ммоль) і розчин дегазували азотом. До отриманого розчину додавали метиловий естер дифтор-фторсульфоніл-оцтової кислоти (11,57 мл, 90,9 ммоль) і одержану реакційну суміш нагрівали при 120°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C, розбавляли, використовуючи  $EtOAc$  (60 мл), і перемішували протягом 10 хвилин при 0°C. Додавали краплями розчин гідроксиду амонію (60 мл) і суміш перемішували у міру того, як вона нагрівалася від 0°C до кімнатної температури протягом 20 хвилин. Додавали етилацетат (200 мл) і воду (100 мл), і шари відокремлювали.

Водний шар потім екстрагували, використовуючи EtOAc (2 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (100 мл) і насиченим розчином хлориду натрію (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням 20 % EtOAc в гептані, одержуючи

5

вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору (7,356 г) з 70 % виходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн. ч. 3,56 (к, 2H), 3,89 (с, 3H), 6,94 (д, 1H), 7,32 (д, 1H).

РХ-МС: m/z 288 M+H<sup>+</sup>.

Приклад одержання 36

10

2-[5-Фтор-4-метокси-2-(2,2,2-трифторетил)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2]діоксаборолан

До розчину 1-бром-5-фтор-4-метокси-2-(2,2,2-трифторетил) бензолу (Приклад одержання 35, 7,07 г, 26,82 ммоль) в діоксані (100 мл) додавали 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']бі[[1,3,2]діоксабороланіл] (8,17 г, 32,18 ммоль) і KOAc (7,9 г, 80,46 ммоль). Суміш дегазували азотом перед додаванням [1,1'-біс(дифенілфосфіно) фероцен]дихлорпаладію(II) (2,3 г, 2,68 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 110°C протягом 18 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в метанолі і фільтрували через шар Arbocel®, промиваючи метанолом. Фільтрат концентрували, потім розподіляли між EtOAc (200 мл) і водою (200 мл). Водний шар знову екстрагували, використовуючи EtOAc (2 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (200 мл) і насиченим розчином хлориду натрію (150 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі, одержуючи

15

вказану в заголовку сполуку у вигляді олії (8,96 г) з 100 % виходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн. ч. 1,31 (с, 12H), 3,78 (к, 2H), 3,95 (с, 3H), 6,85 (д, 1H), 7,53 (д, 1H).

Приклад одержання 37

25

6-[5-Фтор-4-метокси-2-(2,2,2-трифторетил)феніл]-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-карбонітрил

До розчину 6-бром-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-карбонітрилу (Приклад одержання 2, 3,99 г, 13,03 ммоль) і 2-[5-фтор-4-метокси-2-(2,2,2-трифторетил)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану (Приклад одержання 36, 7,46 г, 15,63 ммоль) в діоксані (60 мл) додавали розчин фосфату калію (18,8 г, 39,09 ммоль) у воді (12 мл). Суміш дегазували азотом, обробляли тетракіс(трифенілфосфін)паладієм(0) (3,01 г, 2,6 ммоль) і нагрівали при 110°C протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок повторно розчиняли в EtOAc (500 мл) і фільтрували через шар Arbocel®, промиваючи, з використанням EtOAc (2 × 500 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (300 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі, одержуючи олію коричневого кольору. Залишок очищували за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі, елюючи з використанням 25 % EtOAc в гептанах, одержуючи

35

вказану в заголовку сполуку (1,737 г) з 31 % виходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн. ч. 1,68-1,80 (м, 3H), 2,11-2,17 (м, 2H), 2,45-2,53 (м, 1H), 3,27-3,41 (м, 3H), 3,74 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 5,80 (дд, 1H), 7,06 (м, 2H), 7,24 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,87 (д, 1H).

40

Приклад одержання 38

Метилловий естер 6-[5-фтор-4-метокси-2-(2,2,2-трифторетил)феніл]-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-карбоксимідокислоти

До розчину 6-[5-фтор-4-метокси-2-(2,2,2-трифторетил)феніл]-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-карбонітрилу (Приклад одержання 37, 1,737 г, 4,00 ммоль) у метанолі (40 мл) додавали метоксид натрію (648 мг, 12,0 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc (50 мл) і водою (50 мл) і водним шаром знову екстрагували, використовуючи EtOAc (2 × 50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі, одержуючи

45

вказану в заголовку сполуку у вигляді олії (1,64 г) з 88 % виходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн. ч. 1,63-1,78 (м, 3H), 2,07-2,18 (м, 2H), 2,53-2,61 (м, 1H), 3,28-3,42 (м, 3H), 3,96 (с, 3H), 4,00-4,04 (м, 1H), 4,07 (с, 3H), 5,74 (дд, 1H), 7,05 (д, 1H), 7,09 (д, 1H), 7,14 (дд, 1H), 7,52 (с, 1H), 8,10 (д, 1H).

Приклад одержання 38

55

Тригідрохлоридна сіль 2-{6-[5-фтор-4-метокси-2-(2,2,2-трифторетил)феніл]-1H-індазол-3-іл}-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридину

До розчину метилового естеру 6-[5-фтор-4-метокси-2-(2,2,2-трифторетил)феніл]-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1H-індазол-3-карбоксимідокислоти (Приклад одержання 37, 1,64 г, 3,78 ммоль) у етанолі (5 мл) додавали розчин трет-бутилового естеру 3-аміно-4,4-діетоксипіридин-1-карбонової кислоти (US-2004/0229862, 1,15 г, 3,97 ммоль) в етанолі (7,5 мл). Додавали оцтову

60

кислоту (430 мкл, 7,56 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 50 °С протягом 18 годин і потім концентрували у вакуумі, одержуючи олію коричневого кольору. Олію розчиняли в етанолі (15 мл) і одержаний розчин обробляли концентрованою хлорводневою кислотою (12 М, 4,75 мл, 56,7 ммоль) і потім нагрівали при 80 °С протягом 18 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,03 г) з 97 % виходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ мнн. ч. 3,20-3,26 (м, 2H), 3,40-3,54 (м, 2H), 3,66-3,75 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 4,51-4,55 (м, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,62 (с, 1H), 8,27 (д, 1H).

PX-МС: m/z 446 M+H<sup>+</sup>?

Приклад одержання 39

Дигідробромідна сіль 2-фтор-4-[3-(4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл)-1H-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенолу

Трибромід бору (750 мкл, 7,83 ммоль) додавали краплями до розчину тригідрохлоридної солі 2-{6-[5-фтор-4-метокси-2-(2,2,2-трифторетил)феніл]-1H-індазол-3-іл}-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-c]піридину (Приклад одержання 38, 2,03 г, 3,66 ммоль) в DCM (25 мл) при 0 °С.

Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додавали краплями додаткову кількість триброміду бору (2 мл, 20,7 ммоль) і реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 18 годин. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, промивали, використовуючи DCM, і розтирали з EtOAc, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді дигідробромідної солі (1,56 г) з 67 % виходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ мнн. ч. 3,24 (дд, 2H), 3,41 (к, 2H), 3,75 (дд, 2H), 4,58 (с, 2H), 7,05-7,09 (м, 2H), 7,34 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 8,26 (д, 1H).

PX-МС: m/z 432 M+H<sup>+</sup>.

Приклад одержання 40

Метилловий естер 5-гідроксипіразин-2-карбонової кислоти

Тіонілхлорид (152 мл, 2,08 моль) додавали краплями при -20 °С до метанолу (5 л). Після завершення додавання, суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин. Потім додавали 5-гідроксипіразин-2-карбонову кислоту (100 г, 714 ммоль) і суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок перекристалізовували з метанолу (400 мл), одержуючи 71 г (464 ммоль) вказаної в заголовку сполуки, з 65 % виходом.

Приклад одержання 41

Метилловий естер 5-хлорпіразин-2-карбонової кислоти

Суміш метилового естеру 5-гідроксипіразин-2-карбонової кислоти (Приклад одержання 40, 50 г, 324 ммоль) і POCl<sub>3</sub> (500 мл, 5,36 моль) нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 1,5 годин і потім виливали на лід. Одержану суміш екстрагували етером (4 × 500 мл). Органічні шари концентрували у вакуумі, і залишок перекристалізовували з толуолу, одержуючи вказану в заголовку сполуку (30,8 г) з 55 % виходом.

Приклад одержання 42

Метилловий естер 5-піперидин-1-іл-піразин-2-карбонової кислоти

До розчину метилового естеру 5-хлорпіразин-2-карбонової кислоти (Приклад одержання 41, 85 г, 492 ммоль) в ДМФ (365 мл) додавали DIPEA (129 мл, 738 ммоль) і піперидин (58,4 мл, 591 ммоль) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали на воду (4 л) і одержаний осад збирали фільтрацією, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (85,12 г) з 78 % виходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ мнн. ч. 1,50-1,56 (м, 4H), 1,60-1,62 (м, 2H), 3,68-3,73 (м, 4H), 3,80 (с, 3H), 8,35 (с, 1H), 8,60 (с, 1H).

Приклад одержання 43

5-Піперидин-1-іл-піразин-2-карбонова кислота

Метилловий естер 5-піперидин-1-іл-піразин-2-карбонової кислоти (Приклад одержання 42, 85,1 г, 384 ммоль) додавали до розчину гідроксиду натрію (61,5 г, 1,53 моль) у воді (760 мл). Суміш перемішували на механічній мішалці протягом 1 години при кімнатній температурі. Додавали ТГФ (300 мл) і продовжували перемішувати протягом 3 годин. Леткі розчинники видаляли у вакуумі і водний розчин, що залишився, коригували до значення рН 4. Суміш охолоджували на бані з льодом, викликаючи осадження продукту. Одержану тверду речовину збирали фільтрацією і сушили у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (56 г) з 70 % виходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ мнн. ч. 1,43-1,61 (м, 6H), 3,60-3,70 (м, 4H), 8,28 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 12,59 (ш с, 1H).

PX-МС: m/z 208 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад одержання 44

Метилловий естер 5-(2-фторфенокси)піразин-2-карбонової кислоти

2-Фторфенол (21,6 г, 233 ммоль) розчиняли в ДМФ (250 мл), використовуючи осушувальну хлоркальцієву трубку. Розчин охолоджували до 0 °C, і потім до нього невеликими частинами додавали 60 % NaN у парафіновій олії (9,3 г, 233 ммоль). Після розчинення основної частини

5 NaN додавали метилловий естер 5-хлорпіразин-2-карбонової кислоти (Приклад одержання 41, 40,2 г, 233 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 1 години і потім виливали у воду (1 л). Водну суміш екстрагували етером (3 × 300 мл) і об'єднані органічні шари промивали, використовуючи 2 % водний розчин гідроксиду натрію (400 мл) і фільтрували через шар силікагелю (40/60 мкм). Фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку

10 сполуку, яке використовували без подальшого очищення.

Приклад одержання 45

5-(2-Фторфенокси)піразин-2-карбонова кислота

Метилловий естер 5-(2-фторфенокси)піразин-2-карбонової кислоти (Приклад одержання 44, 57,9 г, 233 ммоль) додавали до розчину KOH (15 г, 267 ммоль) в 78 % етанолі (330 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, і осад, що утворився, збирали фільтрацією. Одержану тверду речовину розчиняли у воді (200 мл), і розчин підкислювали водною хлорводневою кислотою. Осад, що утворився, збирали фільтрацією, сушили і перекристалізовували з 41 % етанолу (265 мл), одержуючи вказану в заголовку сполуку (28,3 г, 120,8 ммоль) з 51,8 % виходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ мн. ч. 7,29-7,48 (м, 4H), 8,75 (с, 2H), 13,51 (с, 1H).

PX-MS: m/z 235,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад одержання 46

6-Ціанонікотинілохлорид

6-Ціанонікотинову кислоту (120 мг, 810 мкмоль) суспендували в толуолі (1 мл) і додавали

25 краплями тіонілхлорид (119 мкл, 1,62 ммоль) з наступним додаванням однієї краплі ДМФ. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2,5 годин і потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури протягом 18 годин. Розчинники видаляли у вакуумі і залишок азеотропували толуолом, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді олії коричневого кольору (134 мг), яку використовували в наступних експериментах без очищення.

PX-MS: m/z 167,02 M+H<sup>+</sup>.

Активність сполук формули (I) може бути оцінена в наступних дослідженнях.

Приклад одержання 47

(5-Хлорпіразин-2-іл)(2-(6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл)-6,7-дигідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5(4H)-іл)метанон

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 Прикладу одержання 25 (500 мг, 1,326 ммоль) і 7 (209,54 мг, 1,326 ммоль) в сухому ДМФ (10 мл), додавали DIPEA (0,65 мл, 3,978 ммоль) і ТЗР (2,38 мл, 3,978 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. ТСХ і РХ-МС демонстрували утворення продукту. Реакційну суміш випаровували у вакуумі, додавали воду з льодом для утворення осаду твердої речовини, який промивали водою, насиченим бікарбонатом натрію і пентаном, одержуючи тверду речовину коричневого кольору (460 мг, 67,08 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ (мн. ч.): 1,04 (т, 3H), 2,66-2,81 (м, 2H), 3,72 (м, 1H), 4,04 (т, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,74 (с, 1H), 6,89-6,92(м, 1H), 6,98-7,13 (м, 2H), 7,36 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,75 (д, 1H), 8,86-8,87 (м, 1H), 9,82 (с, 1H), 12,55 (с, 1H), 13,21 (с, 1H);

PX-MS: ЧУ = 2,89 хв.; m/z 518,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Дослідження виділеного ферменту JAK3 методом розширеного аналізу Caliper, кінцевої точки вмісту АТФ

Готують 4 мМ вихідні розчини досліджуваної сполуки і серійно розводять в 100 % ДМСО. Готують також стандартну криву, використовуючи PF-00956980-00 при вищій концентрації 4 мМ. Вищий відсоток ефективності (HPE) визначають при 500 мкМ PF-00956980 і 0 % ефективності (ZPE) визначають при 100 % ДМСО. Готують 384-лункові планшети Грін'єра, що містять 400 нл серійно розведеної сполуки, стандарту і HPE/ZPE. Кінцева максимальна концентрація для аналізу складає 80 мкМ, при якій кратність розведення аналізу складає п'ятдесят.

Вихідний розчин JAK3 ферменту (Invitrogen) доводять до концентрації 4,1 мкМ в стерилізованій воді. Вихідний розчин JAK3 ферменту розбавляють до 2 нМ в буфері для аналізу (10 мМ HEPES, вільного від кислоти рН 7,5, 10 мМ HEPES, вільного від основи рН 7,5, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,0005 % Tween-20, 0,01 % BCA), що містить 2 мМ DTT (все постачається Sigma). АТФ доводять до концентрації 10 мМ вихідного розчину в стерилізованій воді і розводять до 800 мкМ в буфері для аналізу. Пептид (American peptide company) доводять до концентрації 30 мМ в

100 % ДМСО і розводять до 3 мкМ в буфері для аналізу. Зупиняючий буфер містить 140 мМ HEPES, 22,5 мМ EDTA (Sigma) і 0,15 % покриваючий реагент (Caliper Life Sciences).

Дослідження здійснюють в поліпропіленових 384-лункових планшетах Гріньяра. Після приготування сполук до планшета додають 10 мкл ферменту в буфері для аналізу, що містить DTT, використовуючи Multidrop Micro. Кінцева концентрація для аналізу ферменту складає 1 нМ. Сполуки і фермент заздалегідь інкубують протягом 60 хвилин при кімнатній температурі, з використанням кришок для зниження випаровування зразків, перед додаванням 10 мкл суміші АТФ/пептид в буфері для аналізу, з використанням Multidrop Micro. Кінцеві концентрації аналізу складають 400 мкМ АТФ і 1,5 мкМ пептиду. Планшети герметизують фольгою і інкубують протягом додаткових 60 хвилин при кімнатній температурі. Зупиняючий розчин додають в планшети (20 мкл/лунка), використовуючи Multidrop Micro, і планшети поміщають в зчитуючий пристрій Caliper EZReader II. Дані генерують зсувом у мобільності нефосфорильованих пептидних субстратів і фосфорильованих продуктів, одержаних за допомогою електрофорезу, "протягуючи" зупинені розчини через капіляр у чіп, і детектованих за допомогою лазерно-індукованої флуоресценції. Дані аналізують, використовуючи програмне забезпечення LabChip EZReader, яке розраховує відносну висоту піків субстрата і продукту, і надає співвідношення піку продукт/продукт плюс субстрат. Дані досліджуваної сполуки потім виражають у вигляді відсотка інгібування, який визначається значеннями HPE і ZPE для кожного планшета. Відсоток інгібування у присутності досліджуваної сполуки наносять на графік у залежності від концентрації сполуки за логарифмічною шкалою для визначення значення IC<sub>50</sub> з одержаної сигмоїдальної кривої.

Дослідження виділеного ферменту JAK1 методом розширеного аналізу Caliper, кінцевої точки вмісту АТФ

Готують 4 мМ вихідні розчини досліджуваних сполук і серійно розводять в 100 % ДМСО. Готують також стандартну криву, використовуючи PF-00956980 (комерційно доступний від Sigma Aldrich) при верхній концентрації 4 мМ. Вищий відсоток ефективності (HPE) визначають при 500 мкМ PF-00956980 і 0 % ефективності (ZPE) визначають при 100 % ДМСО. Готують 384-лункові планшети Гріньяра, які містять 400 нл серійно розведеної сполуки, стандарт і HPE/ZPE. Кінцева вища концентрація аналізу складає 80 мкМ, при якій кратність розведення аналізу складає п'ятдесят.

Вихідний розчин JAK1 ферменту (Invitrogen) доводять до концентрації 5,2 мкМ в стерилізованій воді. Вихідний розчин JAK1 ферменту розбавляють до 20 нМ в буфері для аналізу (10 мМ HEPES вільного від кислоти рН 7,5, 10 мМ HEPES вільного від основи рН 7,5, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,0005 % Tween-20, 0,01 % BCA), що містить 2 мМ DTT (придбаного від Sigma) з додаванням однієї таблетки протеази на 25 мл буфера (Roche). Вихідний розчин АТФ доводять в стерилізованій воді до концентрації 10 мМ і розводять до 5 мМ в буфері для аналізу. Пептид H236 (Caliper Life Sciences) доводять до концентрації 1,5 мМ в 100 % ДМСО і розводять до 3 мкМ в буфері для аналізу. Зупиняючий буфер містить 140 мМ HEPES, 22,5 мМ EDTA (Sigma) і 0,15 реагенту, створюючого покриття (Caliper Life Sciences).

Дослідження здійснюють в поліпропіленових 384-лункових планшетах Гріньяра. Після приготування сполук в планшет додають 10 мкл ферменту в буфері для аналізу, що містить DTT, з використанням Multidrop Micro. Кінцева концентрація досліджуваного зразка ферменту складає 10 нМ. Сполуки і фермент заздалегідь інкубують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, з використанням кришок для зниження випаровування зразків, перед додаванням 10 мкл суміші АТФ/пептид в буфері для аналізу, використовуючи Multidrop Micro. Кінцеві концентрації складають 2,5 мМ АТФ і 1,5 мкМ пептиду. Планшети герметизують фольгою і інкубують протягом додаткових 120 хвилин при кімнатній температурі. Зупиняючий розчин додають до планшетів (20 мкл/лунка), використовуючи Multidrop Micro, і планшети поміщають в зчитуючий пристрій Caliper EZReader II. Дані генерують зсувом у мобільності нефосфорильованих пептидних субстратів і фосфорильованих продуктів, одержаних за допомогою електрофорезу, "протягуючи" зупинені розчини через капіляр у чіп, і детектованих за допомогою лазерно-індукованої флуоресценції. Дані аналізують, використовуючи програмне забезпечення LabChip EZReader, яке розраховує відносну висоту піків субстрата і продукту і надає співвідношення піку продукт/продукт плюс субстрат. Дані досліджуваної сполуки потім виражають як відсоток інгібування, який визначається значеннями HPE і ZPE для кожного планшета. Відсоток інгібування у присутності досліджуваної сполуки був нанесений на графік у залежності від концентрації сполуки за логарифмічною шкалою, для визначення значення IC<sub>50</sub> з одержаної сигмоїдальної кривої.

Наступна таблиця демонструє наявні дані IC<sub>50</sub> для Прикладів 1-31 дослідження JAK-1 і JAK-3 виділеного ферменту в розширеному аналізі Caliper кінцевої точки вмісту АТФ, описаних вище.

Номер Прикладу	JAK-3 IC <sub>50</sub> (нМ)	JAK-1 IC <sub>50</sub> (нМ)		Номер прикладу	JAK-3 IC <sub>50</sub> (нМ)	JAK-1 IC <sub>50</sub> (нМ)
1	<0,6	<0,7		17	1,4	3,4
2	0,5	46		18	1,4	4,2
3	1,0	3,7		19	2,2	4,3
4	0,5	5,4		20	5,6	2,6
5	Дані не представлені	Дані не представлені		21	1,4	5,9
6	1,3	8,4		22	2,6	3,0
7	1,5	2,5		23	1,2	1,7
8	1,4	2,9		24	2,4	6,2
9	1,9	18,9		25	1,4	4,0
10	1,3	4,5		26	4,1	4,0
11	1,0	2,5		27	Дані не представлені	Дані не представлені
12	1,6	1,2		28	10,9	13,7
13	3,6	1,5		29	42	1,1
14	1,4	0,8		30	6,7	7,7
15	1,0	Дані не представлені		31	186	66
16	1,9	0,7				

5

Як сполуку для порівняння, аналізували Приклад 24(с), описаний в WO-2001/002369. Одержували значення IC<sub>50</sub>, що дорівнює 119 нМ, в аналізі JAK-3 і значення IC<sub>50</sub>, що дорівнює 120 нМ, в аналізі JAK-1.

Дослідження репортерного гена JAK1/3 цілої клітини

10

Готують 4 мМ вихідні розчини досліджуваних сполук і серійно розводять в 100 % ДМСО. Готують також стандартну криву, використовуючи PF-00956980 при верхній концентрації 10 мМ. Вищий відсоток ефективності (HPE) визначають при 10 мМ PF-00956980 і 0 % ефективності (ZPE) визначають при 100 % ДМСО. Планшети, що містять 1 мкл серійно розведеної сполуки, стандарт і HPE/ZPE розводять додаванням 39 мкл середовища для аналізу (Optimem з 100 мкМ NEAA, 10 мкМ пірувату натрію і 100 Ед. пеніциліну/100 мкг стрептоміцину (Invitrogen)), використовуючи Multidrop Combi. Ці розведені досліджувані сполуки доводять до вищої концентрації, що дорівнює 100 мкМ. Кінцева максимальна концентрація аналізу складає 10 мкМ, при якій кратність розведення аналізу складає десять. Кінцева концентрація ДМСО складає 0,25 %.

15

20

CD40 ліганд є членом суперродини TNF і активує В клітини. CD40 (Invitrogen) готують при 0,1 мг/мл в PBS мінус Ca<sup>2+</sup>, мінус Mg<sup>2+</sup>. Потрібну для активації концентрацію CD40, заздалегідь визначають шляхом титрування CD40 клітинною лінією. Інтерлейкін-4 (IL-4, Invitrogen) використовують як співактиватор, і який діє шляхом зв'язування з рецепторним комплексом IL-4, що веде до поповнення і активації JAK1 і JAK3 тирозинкіназ. Для одержання робочого розчину готують IL-4 при 1 мг/мл в стерилізованій воді. Розчин також розводять до 100 нг/мл в середовищі для аналізу. Інгібування відповіді STAT6-бета-лактамазного репортера вимірюють у присутності IL-4 при приблизній концентрації, що дорівнює EC<sub>50</sub>.

25

Реагент, що забарвлює бета-лактамазу, містить три компоненти, і виготовляється додаванням 1 частини барвника CCF4, 5 частин розчину В і 77 частин Live Blazer-субстратної суміші.

30

Дослідження здійснюють в 384-лункових планшетах Грін'єра з чорного поліпропілену з прозорим дном. Invitrogen Cellsensor STAT6-bla-RA-1 лінію клітин розморожують, підраховують і повторно суспендують при щільності 1,88 × 10<sup>6</sup> клітин/мл. Клітини стимулюють CD40 лігандом шляхом додавання 5,56 мкл 0,1 мг/мл готового розчину на 1 мл клітинної суспензії. Клітини висівають в планшет в кількості 60000 клітин/лунка, 32 мкл/лунка та інкубують при 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub>. Через 18 годин до планшету додають 4 мкл досліджуваної сполуки, використовуючи Platemate Plus. Планшети інкубують при 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub> протягом 60 хвилин, з використанням

35

кришок для зниження випаровування проб, перед додаванням 4 мкл IL-4 при концентрації 100 нг/мл. Планшети інкубують при 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub> протягом додаткових п'яти годин перед додаванням 10 мкл барвника для бета-лактамази. Після додавання реагенту планшети інкубують при 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub> протягом 18 годин. Флуоресцентний сигнал бета-лактамази зчитують при 460 нм (блакитний) і 530 нм (зелений) і співвідношення розраховують, використовуючи Envision. Дані досліджуваної сполуки виражають у вигляді відсотка інгібування, що визначається значеннями HPE і ZPE для кожного планшета. Відсоток інгібування у присутності досліджуваної сполуки наносять на графік у залежності від концентрації сполуки за логарифмічною шкалою для визначення значення IC<sub>50</sub> з одержаної сигмоїдальної кривої.

Приклад 4 в цьому дослідженні надавав значення IC<sub>50</sub>, що дорівнює 140 нМ.

PathHunter дослідження JAK1 і JAK2

Готують 4 мМ вихідні розчини досліджуваних сполук і серійно розводять в 100 % ДМСО. Готують також стандартну криву, використовуючи PF-00956980 при верхній концентрації 10 мМ. Вищий відсоток ефективності (HPE) визначають при 10 мМ PF-00956980 і 0 % ефективності (ZPE) визначають при 100 % ДМСО. Планшети, що містять 1 мкл серійно розведеної сполуки, стандарт і HPE/ZPE розводять додаванням 65 мкл розчинника для сполуки (PBS мінус Ca<sup>2+</sup>, мінус Mg<sup>2+</sup> з 0,05 % плуроніком F127), використовуючи Multidrop Combi. Ці розведені досліджувані сполуки доводили до вищої концентрації 60 мкМ. Кінцева вища концентрація аналізу складає 10 мкМ, при якій кратність розведення аналізу складає шість. Кінцева концентрація ДМСО складає 0,25 %.

Пролактин (PeproTech) використовують для агоністичної конкуренції. Пролактин готують при 40 мкМ в розбавнику для сполуки, одержуючи вихідний розчин, і потім розводять до 6 мкМ в розбавнику для сполуки. Стандартні розчини для градування готують в розбавнику для сполуки. Пролактин також розводять до концентрації 15 нМ (2,5 нМ fac). Антагоністичну дію відповіді JAK1 або JAK2 пролактину вимірюють у присутності пролактину при приблизній концентрації, що дорівнює EC<sub>80</sub> для JAK1, і приблизно дорівнює EC<sub>100</sub> для JAK2.

PathHunter реагент для детектування містить три компоненти і приготується додаванням 1 частини Galacton Star, 5 частин Emerald II і 19 частин буферу для аналізу клітин.

Дослідження здійснюють в білих 384-лункових планшетах Грін'єра. Клітини лінії PathHunter U2OS, що експресують цитозольну тирозинкіназу JAK1 або JAK2 і мембранозв'язаний цитокіновий рецептор пролактину, наносять за допомогою OPTIMEM (Invitrogen) при щільності 5000 клітин/лунка, 20 мкл/лунка і інкубують при 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub>. Через 18 годин до планшета додають 5 мкл досліджуваної сполуки, використовуючи Platemate Plus. Планшети інкубують при 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub> протягом 60 хвилин перед додаванням 5 мкл пролактину при концентрації 15 нМ. Планшети інкубують при кімнатній температурі протягом додаткових 180 хвилин перед додаванням 10 мкл реагенту для детектування. Після додавання реагенту планшети накривають і інкубують при кімнатній температурі протягом 60 хвилин. Люмінесцентний сигнал зчитують, використовуючи Envision. Дані досліджуваної сполуки виражають у вигляді відсотка інгібування, що визначається значеннями HPE і ZPE для кожного планшета. Відсоток інгібування у присутності досліджуваної сполуки наносять на графік у залежності від концентрації сполуки за логарифмічною шкалою для визначення значення IC<sub>50</sub> з одержаної сигмоїдальної кривої.

Приклад 4 в цьому дослідженні надавав для JAK-1 значення IC<sub>50</sub>, що дорівнює 75 нМ і для JAK-2 значення IC<sub>50</sub>, що дорівнює 176 нМ.

Функціональна оцінка інгібувальної активності JAK з використанням hIL-2 і haCD3, стимулюючих вироблення IFN $\gamma$  у людських виділених мононуклеарних клітинах периферичної крові (PBMC).

Виділення людських мононуклеарних клітин периферичної крові (PBMC)

Периферичну венозну кров здорових донорів будь-якої статі збирали до 50 мл центрифужних пробірок (Corning), що містять 1 мл 5 мг/мл гепарину (Sigma H3400) у дистильованій воді. Гепаринізовану кров розводили, використовуючи еквівалентний об'єм стерилізованого забуференого фосфатом фізіологічного розчину Дюльбекко (PBS: Invitrogen 14190), перш ніж перенести до 50 мл пробірок Leucosep (Sigma A0561). Пробірки Leucosep центрифугували при 400 об./хв. протягом 30 хвилин при кімнатній температурі і лейкоцитарну плівку на межі розділу фікол:плазма збирали до прозорих центрифужних пробірок і об'єм доводять до концентрації 50 мл, використовуючи PBS, і центрифугували при 200 об./хв. протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Надосадкову рідину збирали і осад повторно суспендували в середовищі для аналізу (Модифіковане середовище Дюльбекко Ігла (DMEM: Invitrogen 11971025), що містить 5 % фетальної телячої сироватки, 100 Ед./мл пеніциліну/100

мкг/мл стрептомицину (Sigma P4458) при  $2 \times 10^6$  лімфоцитів на 1 мл для IFN $\gamma$  експериментів і при  $1 \times 10^6$  лімфоцитів на 1 мл для rYSTAT5 експериментів.

Вироблення IFN $\gamma$ , hrIL2/haCD3, що стимулює

180 мкл PBMC клітинної суспензії додавали до кожної лунки стерилізованого 96-лункового, плоскодонного планшета (Corning-Costar 3598). Після 1 годинної інкубації при 37 °C, 10 мкл, розведеної досліджуваної сполуки (діапазон кінцевої концентрації досліджуваного зразка складав від 0,3 нМ до 1 мкМ приростів у напівлогарифмічних координатах) або інертний розчинник (2 % ДМСО в Hanks Balanced Salt Solution (Sigma H8264)) додавали до відповідної лунки і планшети інкубували при 37 °C, в 95 %O $_2$ /5 %CO $_2$  протягом 1 години. Додавали 10 мкл 200 нг/мл IL-2 (R&D системи 202-IL):20 мкг/мл aCD3 (BD Biosciences 555329) (кінцеві концентрації аналізу складали 10 нг/мл і 1 мкг/мл, відповідно) в буфері для аналізу і планшети інкубували при 37 °C, в 95 %O $_2$ /5 % CO $_2$  протягом 18 годин. Планшети видаляли з інкубатора і центрифугували при 200 об./хв. протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Збирали 100 мкл надосадкової рідини, розводили 1:4 і вміст IFN $\gamma$  визначали, використовуючи комерційно доступний набір IFN $\gamma$  ELISA (Invitrogen CHC1233) відповідно до інструкцій виробника. Поглинання вимірювали, використовуючи зчитувач планшетів Spectramax 190/250 (Molecular Devices). Концентрацію IFN $\gamma$  досліджуваних лунок виражали як % концентрації IFN $\gamma$ , виробленого в лунках, підданих дії IL-2/aCD3 за відсутності досліджуваної сполуки, і значення IC $_{50}$  визначали, використовуючи підбір кривої за 4 параметрами.

Приклад 4 в цьому дослідженні надавав значення IC $_{50}$ , що дорівнює 70 нМ. rYSTAT5, стимульований hrIL2/haCD3, у лімфоцитах PBMC

90 мкл суспензії клітин PBMC додавали до кожної лунки 96-лункового планшета (Corning-Costar 3598) разом з 10 мкл розведеної досліджуваної сполуки, одержуючи кінцеву концентрацію досліджуваного зразка в діапазоні від 0,03 нМ до 1 мкМ приростів в напівлогарифмічних координатах. Планшети інкубували при 37 °C, в 95 %O $_2$ /5 % CO $_2$  протягом 1 години перед додаванням 10 мкл rhIL2 (кінцева концентрація аналізу складала 3 мкг/мл) до відповідних лунок і планшети інкубують за тих же встановлених умов протягом подальших 15 хвилин. До всіх лунок додавали по 25 мкл 20 % формальдегіду (Tousimis) і планшети залишали при кімнатній температурі протягом 10 хвилин перед центрифугуванням при 400 об./хв. протягом 4 хв. при кімнатній температурі. До кожної лунки додавали по 200 мкл PBS і центрифугування повторювали, як вже було описано. Надосадкову рідину видаляли і в кожную лунку (за винятком лунок з контролем) додавали по 50 мкл в розведенні 1:50 мишачого антилюдського CD3 (BD Biosciences 555329) в 0,1 % BCA (Sigma A7906)/PBS і планшети інкубували при кімнатній температурі в темряві, протягом 30 хв... По 150 мкл 0,1 % BCA/PBS додавали до кожної лунки і планшети центрифугували при 400 об./хв. протягом 4 хвилин, перш ніж видаляли надосадкову рідину і додавали 100 мкл крижаного Phosflow Perm Buffer III (BD Biosciences 612599). Планшети короткочасно струшують і інкубували на льоду в темряві протягом 30 мин. Перед додаванням 100 мкл 0,1 % BCA/PBS і планшети знову центрифугували, як вже описувалося. До лунок (за винятком контролів) додавали по 20 мкл в розведенні 1:20 AF647 антифосфо-STAT5 антитіло (у PBS) і інкубували в темряві при кімнатній температурі протягом 30 хвилин перед додаванням 180 мкл 0,1 %BCA/PBS і центрифугували, як вже було описано. Відразу, після того, як надосадкову рідину видаляли, клітини повторно суспендували в 100 мкл 2 % формальдегіда і планшети зберігали при 4 °C протягом ночі. Наступного дня планшети зчитували на FACS Canto (Becton Dickinson). Лімфоцити досліджували за допомогою PE імунофлуоресценції і AF647 сигнал використовували як вимірювання експресії rYSTAT5. Значення IC $_{50}$  генерували в Excel, використовуючи підбір кривої за чотирма параметрами.

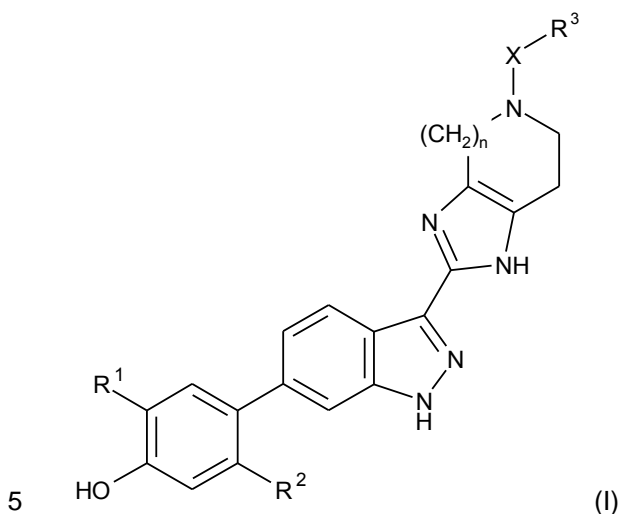
Приклад 4 в цьому дослідженні надавав значення IC $_{50}$ , що дорівнює 45 нМ.

Для визначення тривалості дії сполуки (DoA) клітини інкубували із сполукою при приблизній концентрації, що дорівнює IC $_{80}$  протягом 1 години перед промивкою з допомогою центрифугування і повторного суспендування в середовищі для аналізу за відсутності сполуки. Після промивки клітини в певні проміжки часу стимулювали з використанням IL-2:aCD3 протягом 15 хвилин і планшети обробляли, як було описано раніше. 100 % інгібування визначали як зниження рівнів rYSTAT5 до самого базального рівня. DoA розраховували як час, витрачений для повернення на 50 % (T $_{50}$ %).

Приклад 4 в цьому дослідженні надавав DoA >8,8 годин.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



або її фармацевтично прийнятна сіль або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або фармацевтично прийнятної солі, де:

R<sup>1</sup> означає галоген;

10 R<sup>2</sup> означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома атомами фтору;

X означає зв'язок, -CO-, -SO<sub>2</sub>- або -CH<sub>2</sub>-;

R<sup>3</sup> означає арил<sup>1</sup>, Het<sup>1</sup> або Het<sup>2</sup>, кожен з яких необов'язково заміщений 1 замісником -Y-R<sup>4</sup> та/або 1-4 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з R<sup>5</sup>;

n має значення 1 або 2;

15 арил<sup>1</sup> означає феніл або нафтил;

Het<sup>1</sup> означає (i) 6-членний ароматичний гетероцикл, що містить 1-3 атоми N, або (ii) 5-членний ароматичний гетероцикл, що містить або (a) 1-4 атоми N, або (b) 1 атом O або S і 0-3 атоми N;

20 Het<sup>2</sup> означає (i) 10-членний біциклічний ароматичний гетероцикл, що містить 1-4 атоми N, або (ii) 9-членний біциклічний ароматичний гетероцикл, що містить або (a) 1-4 атоми N, або (b) 1 атом O або S і 0-3 атоми N, або (iii) 8-членний біциклічний ароматичний гетероцикл, що містить (a) 1-4 атоми N або (b) 1 атом O або S і 1-3 атоми N, або (c) 2 атоми O або S і 0-2 атоми N;

Y означає зв'язок або -O-;

R<sup>4</sup> означає арил<sup>2</sup> або Het<sup>3</sup>;

25 R<sup>5</sup> означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкіл, галоген, -CN-OR<sup>6</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SR<sup>6</sup>, -SOR<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -COR<sup>6</sup>, -OCOR<sup>6</sup>, -COOR<sup>6</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>COOR<sup>9</sup> або -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

R<sup>6</sup> означає H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл або C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкіл, де згаданий C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл необов'язково заміщений галогеном або C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкілом;

30 R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> означають (a) кожен незалежно H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл або C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкіл, де згаданий C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл необов'язково заміщений -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, де R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup> означають C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл або, взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене 4-, 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 атоми азоту або 1 атом азоту і 1 атом кисню, де згадане гетероциклічне кільце необов'язково заміщене однією або декількома C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільними або C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкільними групами; або (b) взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичене 4-, 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, що містить 1-2 атоми азоту або 1 атом азоту і 1 атом кисню, де згадане гетероциклічне кільце необов'язково заміщене однією або декількома C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільними або C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкільними групами;

R<sup>9</sup> означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл або C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкіл;

40 арил<sup>2</sup> означає феніл або нафтил, де згадані феніл і нафтил необов'язково заміщені 1-5 замісниками, вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкілу, галогену, -CN-OR<sup>6</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SR<sup>6</sup>, -SOR<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -COR<sup>6</sup>, -OCOR<sup>6</sup>, -COOR<sup>6</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>COOR<sup>9</sup> і -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

45 Het<sup>3</sup> означає насичений або частково насичений моноциклічний 3-8-членний гетероцикл, що містить 1 або 2 гетероатоми, вибрані з O і N, де згаданий гетероцикл необов'язково заміщений 1-5 замісниками, вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкілу, галогену, оксо, -OR<sup>6</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -SR<sup>6</sup>,

-SOR<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -COR<sup>6</sup>, -OCOR<sup>6</sup>, -COOR<sup>6</sup>, -NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>, -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>COOR<sup>9</sup> і -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>.

2. Сполука формули (I) за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або солі, де R<sup>1</sup> означає фтор.

5 3. Сполука формули (I) за п. 1 або п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або солі, де R<sup>2</sup> означає -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> або -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

4. Сполука формули (I) за будь-яким одним з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або солі, де n має значення 1.

10 5. Сполука формули (I) за будь-яким одним з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або солі, де n має значення 2.

6. Сполука формули (I) за будь-яким одним з пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або солі, де X означає зв'язок.

15 7. Сполука формули (I) за будь-яким одним з пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або солі, де X означає -CO-.

8. Сполука формули (I) за будь-яким одним з пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або солі, де X означає -SO<sub>2</sub>-.

9. Сполука формули (I) за будь-яким одним з пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або солі, де X означає -CH<sub>2</sub>-.

20 10. Сполука формули (I) за будь-яким одним з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або солі, де R<sup>3</sup> означає феніл, тiazоліл, хінолініл, піримідиніл, [1,8]нафтиридиніл або піридил, кожен з яких необов'язково заміщений 1 замісником, вибраним з піперидинілу, (фторфеніл)окси, фенілокси і морфолінілу, і 1-2 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з фтору, хлору, ціано, метокси і гідрокси.

25 11. Сполука формули (I) за п. 1, яка вибрана з групи

{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}-(4-фторфеніл)метанон;

{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}ізотіазол-3-ілметанон;

30 {2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}ізотіазол-3-ілметанон;

{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}-(5-піперидин-1-ілпіразин-2-іл)метанон;

{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}-(6-феноксипіридин-3-іл)метанон;

35 5-етил-2-фтор-4-{3-[5-(6-морфолін-4-ілпіридин-3-сульфоніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1H-індазол-6-іл}фенол;

5-етил-2-фтор-4-{3-[5-(6-феноксипіридин-3-сульфоніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1H-індазол-6-іл}фенол;

40 (5-хлорпіридин-2-іл)-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-4,5,7,8-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-d]азепін-6-іл}метанон;

2-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-4,5,7,8-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-d]азепін-6-карбоніл}ізонікотинітрил;

{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-4,5,7,8-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-d]азепін-6-іл}-(4-фторфеніл)метанон;

45 {2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-4,5,7,8-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-d]азепін-6-іл}ізотіазол-3-ілметанон;

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

50 {2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]-[5-(2-фторфенокси)піразин-2-іл]метанон;

4-{3-(6-бензил-1,4,5,6,7,8-гексагідроімідазо[4,5-d]азепін-2-іл)-1H-індазол-6-іл]-5-етил-2-фторфенол;

(5-хлорпіридин-2-іл)-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}метанон;

55 5-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-карбоніл}піридин-2-карбонітрил;

5-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1H-індазол-3-іл]-4,5,7,8-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-d]азепін-6-карбоніл}піридин-2-карбонітрил;

- 5-етил-2-фтор-4-[3-(5-хінолін-6-ілметил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]фенол;  
 5-етил-2-фтор-4-[3-[5-(4-гідроксибензил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл]фенол;  
 5 5-етил-2-фтор-4-[3-[5-(3-гідроксибензил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл]фенол;  
 4-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-ілметил}піридин-2-карбонітрил;  
 5-етил-2-фтор-4-[3-[5-(3-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл]фенол;  
 10 5-етил-2-фтор-4-[3-(5-хінолін-3-ілметил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]фенол;  
 5-етил-2-фтор-4-[3-[5-(6-феноксипіридин-3-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл]фенол;  
 15 5-етил-2-фтор-4-[3-[5-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридинил-5'-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл]фенол;  
 3-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-ілметил}піридин-2-карбонітрил;  
 5-етил-2-фтор-4-[3-[5-(4-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл]фенол;  
 20 5-етил-2-фтор-4-[3-(5-[1,8]нафтиридин-2-ілметил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]фенол;  
 (2-{6-[5-фтор-4-гідрокси-2-(2,2,2-трифторетил)феніл]-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл)-(5-піперидин-1-ілпіразин-2-іл)метанон;  
 25 (2-{6-[5-фтор-4-гідрокси-2-(2,2,2-трифторетил)феніл]-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл)-(4-фторфеніл)метанон або  
 4-[3-(5-бензил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)-1Н-індазол-6-іл]-2-фтор-5-(2,2,2-трифторетил)фенол;  
 або її фармацевтично прийнятна сіль або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або солі.  
 30 12. Сполука формули (I) за п. 1, яка вибрана з групи  
 {5-[(2-диметиламіноетил)метиламіно]піразин-2-іл]-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}метанон;  
 {2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]-[5-(2-піролідин-1-ілетиламіно)піразин-2-іл]метанон;  
 35 [5-(2-диметиламіноетиламіно)піразин-2-іл]-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}метанон;  
 [5-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)піразин-2-іл]-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}метанон;  
 40 {2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]-[5-етил(2-гідроксіетил)аміно]піразин-2-іл}метанон;  
 [5-((R)-3-диметиламінопіролідин-1-іл)піразин-2-іл]-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}метанон;  
 [5-((S)-3-диметиламінопіролідин-1-іл)піразин-2-іл]-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}метанон;  
 45 {2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]-[5-(2-піперидин-1-ілетиламіно)піразин-2-іл]метанон;  
 {2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]-[5-(2-піперазин-1-ілетиламіно)піразин-2-іл]метанон;  
 50 {2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]-[4-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іл]метанон;  
 {2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]-[5-морфолін-4-ілпіразин-2-іл]метанон;  
 {2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]-[5-(4-метилпіперидин-1-іл)піразин-2-іл]метанон;  
 55 (5-циклопентиламінопіразин-2-іл)-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл}метанон;  
 {2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]-[5-(2-морфолін-4-ілетиламіно)піразин-2-іл]метанон;

- {2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]}-(4-ізопропіл-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іл)метанон;  
 {2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]}-(5-піролідин-1-ілпіразин-2-іл)метанон;  
 5 {2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]}-[5-(етилметиламіно)піразин-2-іл]метанон;  
 (5-циклогексиламінопіразин-2-іл)-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]метанон;  
 (5-диметиламінопіразин-2-іл)-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]метанон;  
 10 (5-азетидин-1-ілпіразин-2-іл)-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]метанон;  
 2-фтор-4-{3-[5-(4-фторбензил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенол;  
 15 2-фтор-4-{3-[5-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридинил-5'-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенол;  
 2-фтор-4-{3-[5-(6-феноксипіридин-3-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенол;  
 2-фтор-4-{3-[5-(4-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенол;  
 20 2-фтор-4-{3-[5-(4-гідроксибензил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенол;  
 2-фтор-4-{3-[5-(3-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенол;  
 25 2-фтор-4-{3-[5-(3-гідроксибензил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенол;  
 2-фтор-4-{3-[5-(хінолін-6-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенол;  
 2-фтор-4-{3-[5-(хінолін-3-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенол;  
 30 2-фтор-4-{3-[5-[1,8]нафтиридин-3-ілметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-1Н-індазол-6-іл]-5-(2,2,2-трифторетил)фенол;  
 ((3R,5S)-3,5-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іл)-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]метанон;  
 35 {2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]}-((S)-3-метил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іл)метанон;  
 ((2S,5R)-2,5-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іл)-{2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]метанон;  
 {2-[6-(2-етил-5-фтор-4-гідроксифеніл)-1Н-індазол-3-іл]-1,4,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-5-іл]}-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіразиніл-5'-іл)метанон;  
 40 або її фармацевтично прийнятна сіль або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або солі.  
 13. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) за будь-яким одним з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятну сіль або фармацевтично прийнятний сольват згаданої сполуки або солі і фармацевтично прийнятний ексципієнт.  
 45 14. Спосіб лікування захворювання або стану, для яких показаний інгібітор JAK, у суб'єкта, що потребує такого лікування, який включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) за будь-яким одним з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтично прийнятного сольвату згаданої сполуки або солі.  
 50 15. Спосіб лікування захворювання або стану, вибраного з групи, яка включає: алергічний риніт, закладеність носа, нежить, цілорічний риніт, запальні захворювання порожнини носа, астму всіх типів, хронічне обструктивне захворювання легенів, хронічну або гостру бронхоконстрикцію, хронічний бронхіт, обструкцію периферичних дихальних шляхів, емфізему, хронічну еозинофілну пневмонію, дистрес-синдром у дорослих, загострення надмірної активності  
 55 дихальних шляхів унаслідок застосування іншої лікарської терапії, судинне захворювання легенів, легенеvu артеріальну гіпертензію, гостре ушкодження легенів, бронхоектаз, синусит, алергічний кон'юнктивіт, ідіопатичний легеневий фіброз або атопічний дерматит, який включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) за будь-яким одним з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтично прийнятного сольвату згаданої сполуки або солі.  
 60

16. Спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легенів, що включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) за будь-яким одним з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтично прийнятного сольову згаданої сполуки або солі.
- 5 17. Спосіб лікування захворювання або стану, вибраного з групи, яка включає: запалення, нейрозапалення, артрит, ревматоїдний артрит, спондилоартропатію, артрит при системному еритематозному вовчаку, остеоартрит, подагричний артрит, біль, лихоманку, легеневий саркоїдоз, силікоз, серцево-судинне захворювання, атеросклероз, інфаркт міокарда, тромбоз, застійну серцеву недостатність і реперфузійне ушкодження серця, кардіоміопатію, інсульт,
- 10 ішемію, реперфузійне ушкодження, набряк головного мозку, травму головного мозку, нейродегенерацію, захворювання печінки, запальні захворювання кишечника, хворобу Крона, виразковий коліт, нефрит, ретиніт, ретинопатію, макулярну дегенерацію, глаукому, діабет (типу 1 і типу 2), діабетичну нейропатію, вірусну і бактерійну інфекцію, міалгію, ендотоксичний шок, синдром токсичного шоку, аутоімунне захворювання, остеопороз, розсіяний склероз,
- 15 ендометріоз, менструальні болі, вагініт, кандидоз, рак, фіброз, ожиріння, м'язову дистрофію, поліміозит, хворобу Альцгеймера, гіперемію шкіри, екзему, псоріаз, atopічний дерматит і сонячний опік, що включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) за будь-яким одним з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтично прийнятного сольову згаданої сполуки або солі.
- 20 18. Спосіб лікування псоріазу, що включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) за будь-яким одним з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтично прийнятного сольову згаданої сполуки або солі.

---

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601