



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128700** (13) **C2**
(51) МПК (2024.01)

A61P 37/00

C07D 401/08 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/08 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/08 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: a 2021 01453</p> <p>(22) Дата подання заявки: 18.09.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 03.10.2024</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/734,486</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 21.09.2018</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 02.06.2021, Бюл.№ 22</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 02.10.2024, Бюл.№ 40</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/ІВ2019/057856, 18.09.2019</p>	<p>(72) Винахідник(и): Герштенбергер Брайан Стефен (US), Ломбардо Вінсент Мішель (US), Муссоу Джеймс Джон (US), Шнут Марк Едвард (US), Флік Ендрю Крістофер (US), Кунг Деніел Вей-Сунг (US), Нухант Філіпп Марсель (US), Робінсон Дж. Ральф Пелтон (US), Шмітт Деніел Коплі (US), Тораренсен Етлі (US), Труджілло Джон Ісідро (US), Юнвала Раймонд Ял (US), Ву Хюїксіан (US)</p> <p>(73) Володілець (володільці): ПФАЙЗЕР ІНК., 66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001-2192, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Пахаренко Олександр Володимирович, реєстр. №136</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2010/131145 A1, 18.11.2010 WO 2013/061005 A1, 02.05.2013</p>
--	--

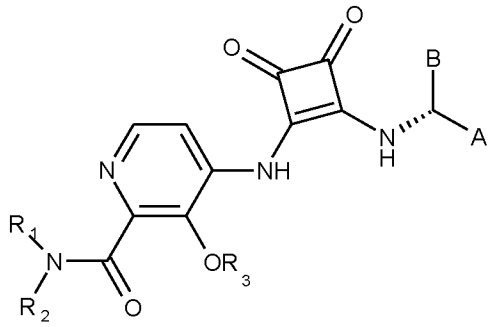
(54) N-ЗАМІЩЕНІ ДІОКСОЦИКЛОБУТЕНІЛАМІНО-3-ГІДРОКСИПІКОЛІНАМІДИ, ПРИЙНЯТНІ ЯК ІНГІБІТОРИ ССR6

(57) Реферат:

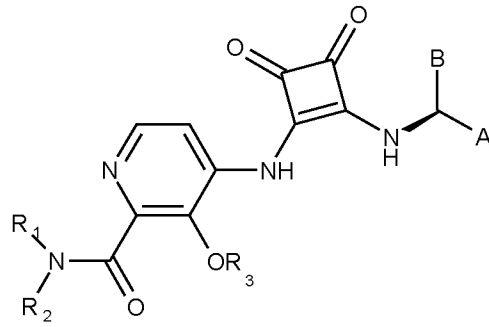
Представлений винахід стосується піколінамідних сполук формули (IA та IB)

N-заміщених-діоксоциклобутеніламіно-3-гідрокси-

UA 128700 C2



Формула (IA)



Формула (IB)

або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату, яка інгібує CC хемокіновий рецептор 6 (CCR6), фармацевтичних композицій, які містять дані сполуки, та застосування даних сполук для лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6.

ГАЛУЗЬ ВИНАХОДУ

Представлений винахід стосується N-заміщених діоксоциклобутеніламіно-3-гідроксипіколінамідних сполук, який інгібує CC хемокіновий рецептор 6 (CCR6), фармацевтичних композицій, які містять дані сполуки, та застосування даних сполук для лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються інгібуванням CCR6.

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВИНАХОДУ

Хемокінові рецептори являють собою велику підродину з семи клітинних поверхневих трансмембранних протеїнів. Вони можуть бути розділені за функцією на дві основні групи: хемокінові рецептори, пов'язані з G протеїном, які опосередковують міграцію лейкоцитів, та "атипові хемокінові рецептори", які можуть сигналізувати через механізми непов'язані з G протеїном та діяти як вловлювачі хемокінів для зменшення запалення або формують градієнти хемокінів [Bachelerie, 2014; Murphy, 2002]. Хемокіни, природні ліганди для хемокінових рецепторів являють собою низькомолекулярні протеїни, які стимулюють рекрутинг лейкоцитів. Грунтуючись на присутності та взаємного розташування NH₂-термінальних Суs-залишків, хемокіни є структурно згрупованими в CC, CX₃C, CX₃C та C хемокіни [White, 2013]. У людей хемокіни та хемокінові рецептори утворюють фармакологічно складну систему. В багатьох випадках розпізнавання одного хемокіну різними рецепторами, а також зв'язування різних хемокінів з одним і тим самим рецептором призводить до різних відповідей сигналізації та міграції [Kufareva, 2016]. Фізіологічно члени родини хемокінів стимулюють рекрутинг чітко визначених підмножин лейкоцитів та відіграють важливу роль у розвитку, імунитеті та аутоімунних захворюваннях.

CC-хемокіновий рецептор 6 (CCR6) експресується на різних ключових імунних клітинах, включаючи незрілі дендритні клітини, В-клітини, Т-клітини пам'яті (включаючи всі клітини Th17), нейтрофіли та підгрупу Tregs. CCR6 являє собою єдиний відомий рецептор хемокіну CCL20 (альтернативно названий LARC або MIP-3a). CCL20 продукується синовіоцитами, епітеліальними клітинами товстої кишки, різними клітинами шкіри (наприклад, кератиноцитами та шкірними фібробластами) та альвеолярними епітеліальними клітинами. Пара ліганд-рецептор CCL20-CCR6 відповідає за міграцію незрілих дендритних клітин та ефекторних/Т-клітин пам'яті до шкірних та слизових поверхонь в умовах гомеостатичних та запальних станів, а також при аутоімунних захворюваннях, таких як псоріаз та запальні захворювання кишечника. [Liao, 1999; Schutysse, 2003].

CCL20 являє собою індуцибельний хемокін, який високо регулюється при запальних ураженнях при різних аутоімунних захворюваннях, включаючи псоріаз, неспецифічний виразковий коліт, хворобу Крона, псоріатичний артрит та ревматоїдний артрит. Підвищені кількості CCR6 позитивних Т-клітин та дендритних клітин були знайдені при ураженнях, які спільно локалізують з експресією CCL20. Дані кластери Т-клітина-дендритна клітина, які підтримуються за рахунок взаємодії CCR6-CCL20, мають вирішальне значення для ініціювання та підтримування захворювання. У мишей як нокаутний CCR6, так і нейтралізуючий анти-CCL20 антитіло були протективними в моделі IL-23, спричиненої запаленням шкіри, припускаючи, що блокування рекрутування імунних клітин, опосередкованого CCR6-CCL20, представляє привабливий механізм для нової терапії малими молекулами при аутоімунних та запальних захворюваннях. [Homey, 2000; Kim, 2014; Kwon, 2002; Shen, 2010].

C-X-C хемокіновий рецептор типу 1 (CXCR1) та C-X-C хемокіновий рецептор типу 2 (CXCR2) являють собою хемокінові рецептори, експресовані на нейтрофілах. Обидва рецептори зв'язують хемокін IL-8 (CXCL8) з високою афінністю. На відміну від них, CXCL1 (GRO альфа) та CXCL2 (GRO бета) являють собою специфічні ліганди для CXCR2 з 90 % гомологічністю послідовності. В клінічних дослідженнях, подвійні антагоністи CXCR1/2, такі як Навариксин, показали оборотне зниження абсолютної кількості нейтрофілів у пацієнтів [Hastrup, 2015]. Пацієнти зі зниженою кількістю нейтрофілів можуть піддаватися підвищеному ризику зараження. Отже, антагоністи CCR6 зі зниженою активністю до антагонізму рецептора CXCR2 можуть запропонувати покращений профіль безпеки в порівнянні з недискримінаційними антагоністами. Генетичні дані людини та нокаутні дослідження на мишах припускають, що вихід нейтрофілів з кісткового мозку залежить від функції CXCR2 та опосередковується специфічними для CXCR2 лігандами CXCL1 (GRO альфа) та CXCL2 (GRO бета) [Auer, 2014; Eash, 2010]. Таким чином, щоб зрозуміти фармакологію інгібіторів CXCR2 при мобілізації нейтрофілів кісткового мозку, важливо використовувати відповідний ліганд CXCR2 (CXCL1 або CXCL2) у первинній системі аналізу нейтрофілів людини.

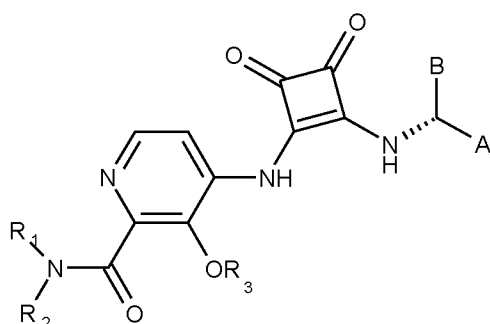
Auer, P. L. et. al. *Nature Genetics* (2014) 46, 629–634.

Bachelerie, F. et. al. *Pharmacol. Rev.* (2014) 66, 1–79.

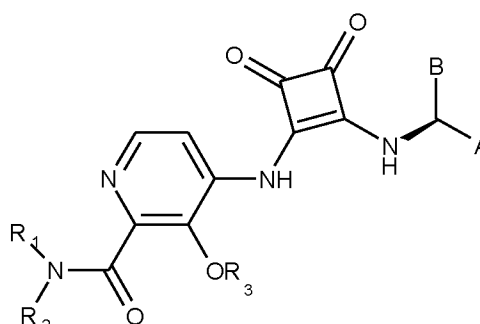
- Eash, K. J. et. al. J. Clin. Invest. (2010) 120, 2423–2431.
 Hastrup, N. et. al. Cytokine (2015) 72, 197–203.
 Homey, B. et. al. J. Immunol. (2000) 164, 6621–6632.
 Kim, T.-G. et. al. J. Invest. Dermatol. (2014) 134, 1462–1465.
 5 Kufareva, I. Curr. Opin. Pharmacol. (2016) 30, 27–37.
 Kwon, J. H. et. al. Gut (2002) 51, 818–826.
 Liao, F. et. al. J. Immunol. (1999) 162, 186–194.
 Murphy, P. M. Pharmacol. Rev. (2002) 54, 227–229.
 Schutyser, E.; Struyf, S.; Van Damme, J. Cytokine Growth Factor Rev. (2003) 14, 409–426.
 10 Shen, H.; Goodall, J. C.; Gaston, J. S. H. J. Rheumatol. (2010) 37, 2096–2099.
 White, G. E.; Iqbal, A. J.; Greaves, D. R. Pharmacol. Rev. (2013) 65, 47–89.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Представлений винахід передбачає сполуки формул (IA) та (IB), які інгібують CCR6 та є прийнятними для лікування або попередження захворювань, які полегшуються за рахунок інгібування CCR6 у людей



Формула (IA)



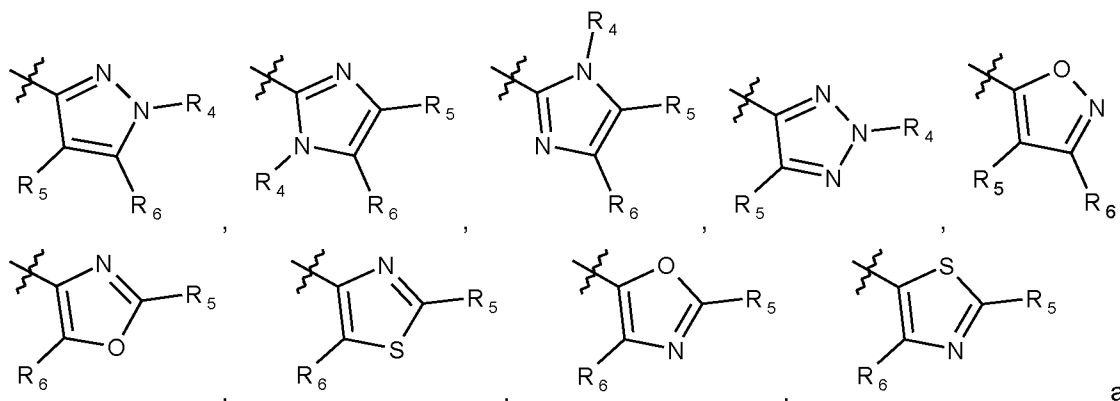
Формула (IB)

або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому

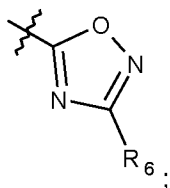
20 R_1 та R_2 незалежно являє собою H або (C₁-C₆)алкіл, або R_1 та R_2 взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють 4-, 5-, або 6-членний гетероцикл, який містить один N-гетероатом та необов'язково 1 або 2 додаткових гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з O, N, та S, при цьому гетероцикл є необов'язково заміщений 1, 2, або 3 (C₁-C₄)алкільними групами;

25 R_3 являє собою H, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₄)алкілкарбоніл, -C(=O)CH=CHCO₂H, -SO₂NH₂, -CH₂c(=O)(C₁-C₄)алкіл, -CH₂OP(=O)(OH)₂, або -C(=O)NR_AR_B, при цьому (C₁-C₄)алкілкарбоніл is необов'язково заміщений with-CO₂H або -NH₂, при цьому -CH₂c(=O)(C₁-C₄)алкіл is необов'язково заміщений with-NH₂, та при цьому R_A та R_B незалежно являє собою H або (C₁-C₆)алкіл;

30 А являє собою

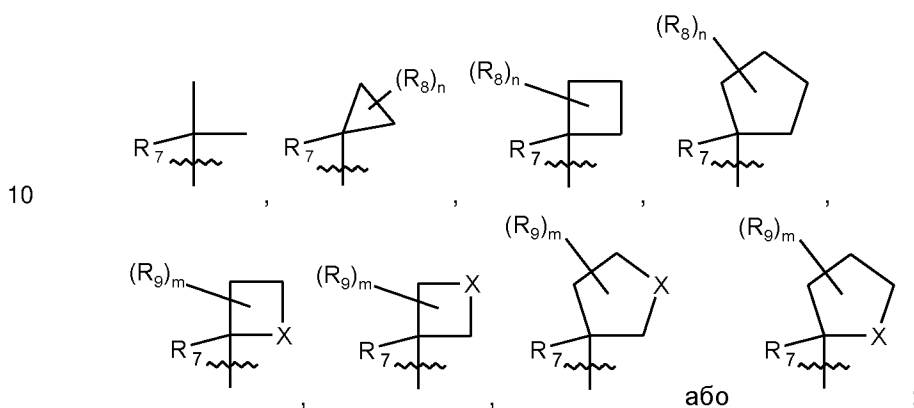


або



R_4 являє собою H, (C₁-C₄)алкіл, (C₃-C₄)циклоалкіл, (C₃-C₄)циклоалкіл(C₁-C₄)алкіл, або галоген(C₁-C₄)алкіл;

- 5 R_5 та R_6 незалежно являє собою H, дейтерій, (C₂-C₄)алкеніл, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкіл-d₁₋₉, (C₃-C₄)циклоалкіл, (C₃-C₄)циклоалкіл(C₁-C₄)алкіл, ціано, галоген, галоген(C₁-C₄)алкокси, галоген(C₁-C₄)алкіл, або гідрокси(C₁-C₄)алкіл;
 V являє собою



R_7 являє собою -F, -CN, (C₁-C₃)алкіл, (C₁-C₃)алкіл-d₁₋₇, або галоген(C₁-C₃)алкіл;

- 15 R_8 в кожному випадку незалежно являє собою дейтерій, -F, -Cl, -Br, або -I, або два R_8 є приєднаними до одного й того ж атому вуглецю, утворюючи (C₃-C₅)циклоалкільну групу; n дорівнює 0, 1, 2, 3, або 4;

R_9 в кожному випадку незалежно являє собою дейтерій, -F, -Cl, -Br, або -I, або два R_9 є приєднаними до одного й того ж атому вуглецю, утворюючи (C₃-C₅)циклоалкільну групу; m дорівнює 1, 2, 3, або 4; та

- 20 X являє собою O, S, або NR_C, при цьому R_C являє собою H або (C₁-C₄)алкіл.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини, який включає введення людини, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IA), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

- 25 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини, який включає введення людини, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

- 30 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування сполуки формули (IA), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини.

- 35 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування сполуки формули (IB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуку формули (IA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, для застосування як лікарського засобу.

- 40 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуку формули (IB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, для застосування як лікарського засобу.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуку формули (IA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, для застосування в лікуванні або попередженні захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуку формули (IB), або

її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, для застосування в лікуванні або попередженні захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули (IA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули (IB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (IA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (IB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (IA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (IB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичну комбінацію, яка містить сполуку формули (IA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичну комбінацію, яка містить сполуку формули (IB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить сполуку формули (IA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить сполуку формули (IB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить сполуку формули (IA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить сполуку формули (IB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

Фігура 1 являє собою рентгенівську структуру (графічне зображення ORTEP) кристалічного (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату.

Фігура 2 являє собою рентгенівську структуру (графічне зображення ORTEP) кристалічного (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату.

5 Фігура 3 являє собою рентгенівську структуру (графічне зображення ORTEP) кристалічної солі (S)-4,4-дифтор-2-метилтетрагідрофуран-2-карбонової кислоти ((1R, 4aS, 10aR)-7-ізопропіл-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a, 9,10,10a-октагідрофенантрен-1-іл)метанаміну (Приклад 36F).

Фігура 4 являє собою порошковий рентгенівський дифракційний аналіз кристалічного (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату.

10 Фігура 5 являє собою диференційний скануючий калориметричний аналіз кристалічного (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату.

Фігура 6 являє собою термогравіметричний аналіз кристалічного (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату.

15 Фігура 7 являє собою порошковий рентгенівський дифракційний аналіз кристалічного (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату.

20 Фігура 8 являє собою диференційний скануючий калориметричний аналіз кристалічного (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату.

Фігура 9 являє собою термогравіметричний аналіз кристалічного (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату.

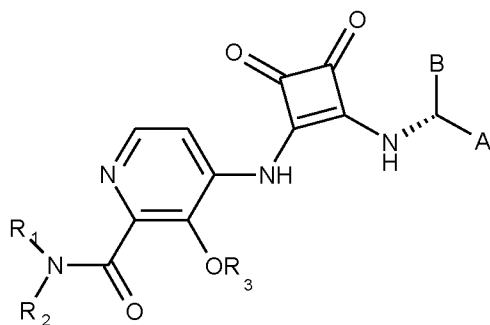
25 Фігура 10 являє собою рентгенівську структуру (графічне зображення ORTEP) кристалічного (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату, 0,5 кальцієвої солі, моногідрат.

Фігура 11 являє собою рентгенівську структуру (графічне зображення ORTEP) for the unit cell кристалічного (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату, 0,5 кальцієвої солі, моногідрату.

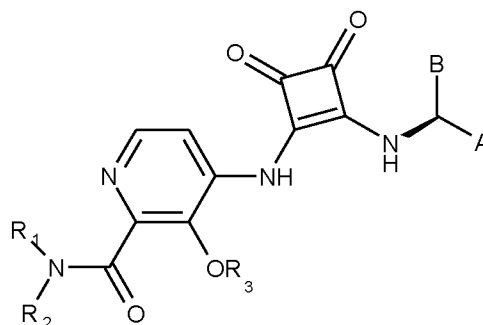
30 Фігура 12 являє собою порошковий рентгенівський дифракційний аналіз кристалічного (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату, 0,5 кальцієвої солі, моногідрату.

35 **ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС**

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формул (IA) та (IB)



Формула (IA)

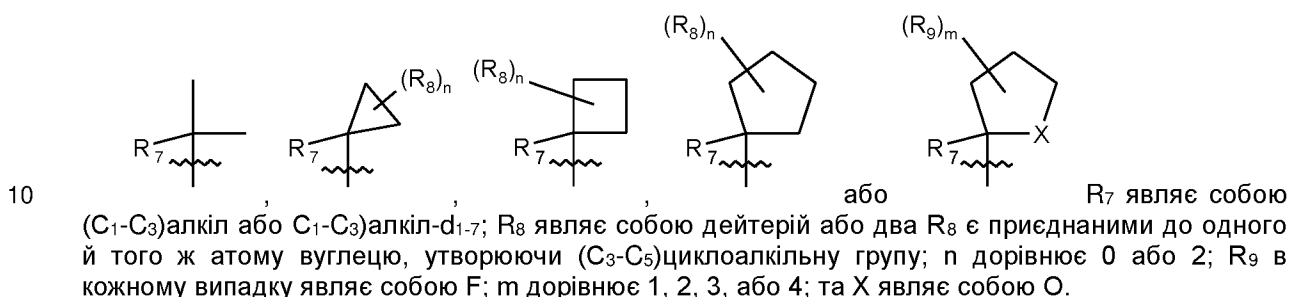
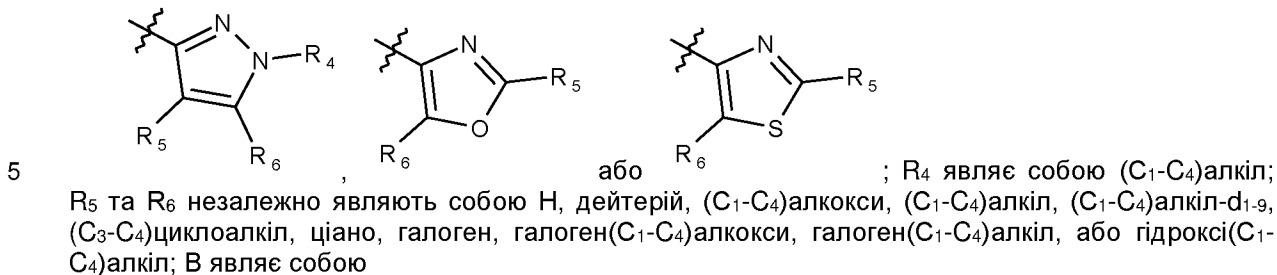


Формула (IB)

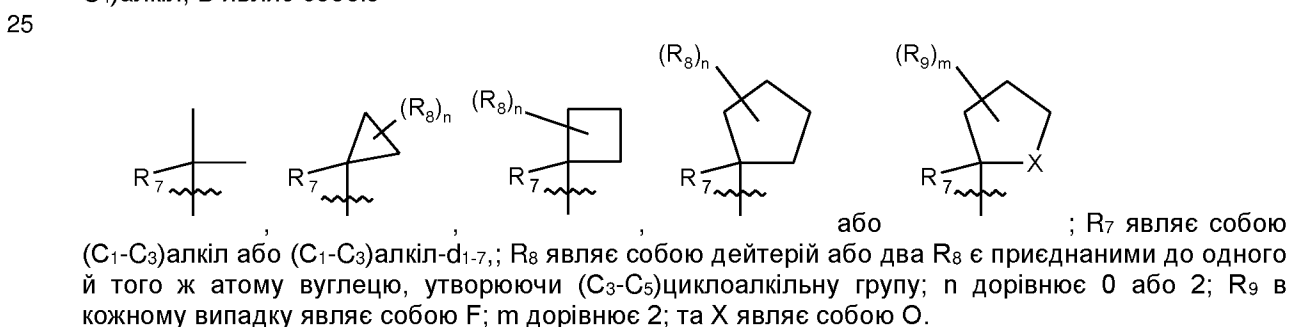
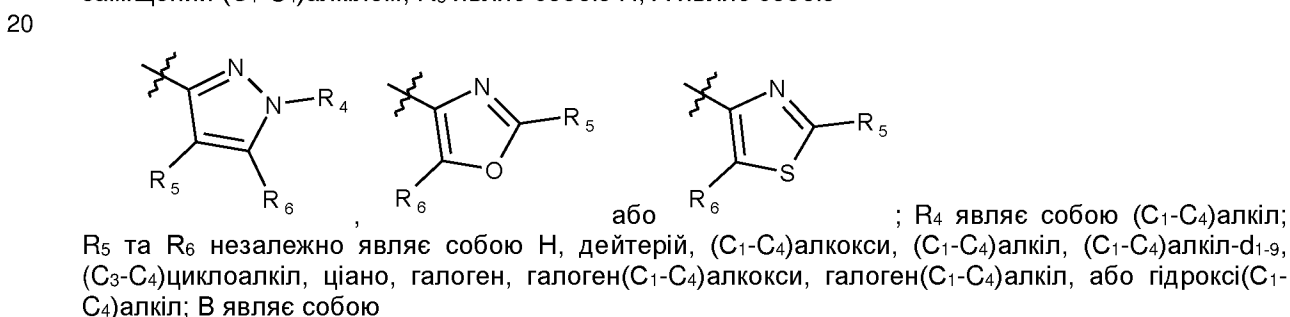
40 Формула (IA) Формула (IB)

або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому R₁ та R₂ незалежно являє собою (C₁-C₆)алкіл, або R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють 4-, 5-, або 6-членний гетероцикл, який містить один N-гетероатом та необов'язково 1 або 2 додаткових гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з O, N, та S, необов'язково заміщений (C₁-C₄)алкілом; R₃ являє собою H, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₄)алкілкарбоніл, -C(=O)CH=CHCO₂H, -SO₂NH₂, -CH₂C(=O)(C₁-C₄)алкіл, -CH₂OP(=O)(OH)₂, або -C(=O)NR_AR_B, при

цьому (C₁-C₄)алкілкарбоніл є необов'язково заміщений -CO₂H або -NH₂, при цьому -CH₂-C(=O)(C₁-C₄)алкіл є необов'язково заміщений -NH₂, та при цьому R_A та R_B незалежно являє собою H або (C₁-C₆)алкіл; A являє собою

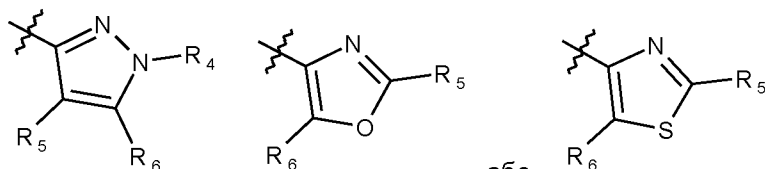


15 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IA) та (IB), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому R₁ та R₂ незалежно являють собою (C₁-C₆)алкіл, або R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють 4-, 5-, або 6-членний гетероцикл, який містить один N-гетероатом та необов'язково 1 або 2 додаткових гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з O, N, та S, необов'язково заміщений (C₁-C₄)алкілом; R₃ являє собою H; A являє собою

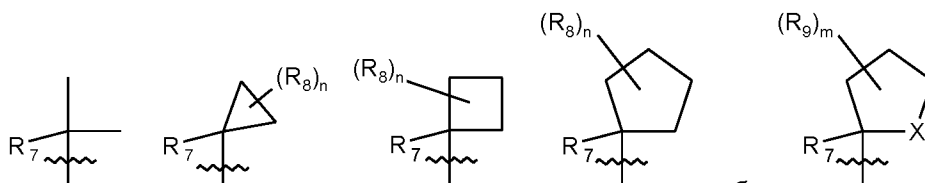


30 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IA) та (IB), або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат, при цьому R₁ та R₂ незалежно являють собою метил, етил, або ізопропіл, або R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або піперазин, при цьому піперазин є заміщеним метилом; R₃ являє собою H; A являє собою

35

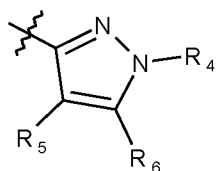


5 ; R_4 являє собою метил; R_5 являє собою метил, метил- d_3 , етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; R_6 являє собою H або метил; В являє собою

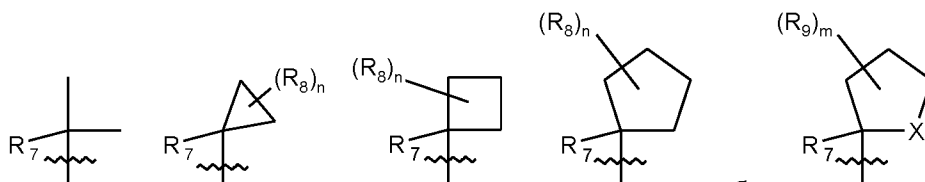


5 ; R_7 являє собою метил; R_8 являє собою дейтерій або два R_8 є приєднаними до одного й того ж атому вуглецю, утворюючи циклопропіл; n дорівнює 0 або 2; R_9 в кожному випадку являє собою F; m дорівнює 2; та X являє собою O.

10 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IA) та (IB), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому R_1 являє собою метил; R_2 являє собою метил, етил, або ізопропіл; R_3 являє собою H; А являє собою

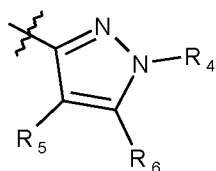


15 ; R_4 являє собою метил; R_5 являє собою метил, метил- d_3 , етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, або циклопропіл; R_6 являє собою H; В являє собою

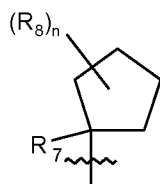


20 ; R_7 являє собою метил; R_8 являє собою дейтерій, або два R_8 є приєднаними до одного й того ж атому вуглецю, утворюючи циклопропіл; n дорівнює 0 або 2; R_9 в кожному випадку являє собою F; m дорівнює 2; та X являє собою O.

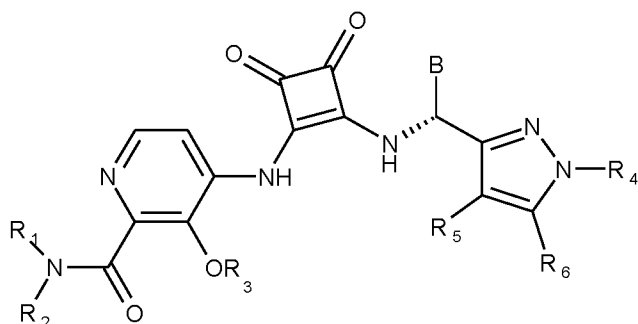
20 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IA) та (IB), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому R_1 являє собою метил; R_2 являє собою метил, етил, або ізопропіл; R_3 являє собою H; А являє собою



25 ; R_4 являє собою метил; R_5 являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, або циклопропіл; R_6 являє собою H; В являє собою

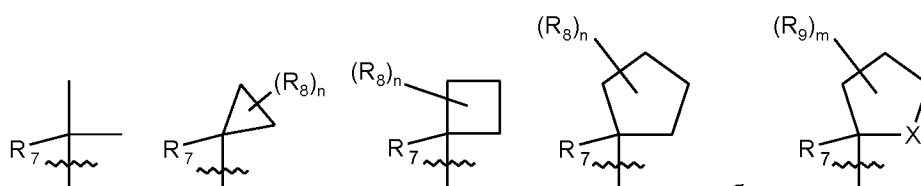


25 ; R_7 являє собою метил; та n дорівнює 0.
В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIA)



Формула (IIA)

5 або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому R_1 та R_2 незалежно являє собою (C_1-C_6) алкіл, або R_1 та R_2 взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють 4-, 5-, або 6-членний гетероцикл, який містить один N-гетероатом та необов'язково 1 або 2 додаткових гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з O, N, та S, необов'язково заміщений (C_1-C_4) алкілом; R_3 являє собою H, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_4) алкілкарбоніл, $-C(=O)CH=CHCO_2H$, $-SO_2NH_2$, $-CH_2C(=O)(C_1-C_4)$ алкіл, $-CH_2OP(=O)(OH)_2$, або $-C(=O)NR_A R_B$, при цьому (C_1-C_4) алкілкарбоніл є необов'язково заміщений $-CO_2H$ або $-NH_2$, при цьому $-CH_2C(=O)(C_1-C_4)$ алкіл є необов'язково заміщений $-NH_2$, та при цьому R_A та R_B незалежно являє собою H або (C_1-C_6) алкіл; R_4 являє собою (C_1-C_4) алкіл; R_5 та R_6 незалежно являє собою H, дейтерій, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) алкіл- d_{1-9} , (C_3-C_4) циклоалкіл, ціано, галоген, галоген (C_1-C_4) алкокси, або галоген (C_1-C_4) алкіл; B являє собою



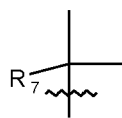
15 або ; R_7 являє собою (C_1-C_3) алкіл або C_1-C_3 алкіл- d_{1-7} ; R_8 являє собою дейтерій, або два R_8 є приєднаними до одного й того ж атому вуглецю, утворюючи (C_3-C_5) циклоалкілну групу; n дорівнює 0 або 2; R_9 в кожному випадку являє собою F; m дорівнює 2; та X являє собою O.

20 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIA), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому R_1 являє собою метил; R_2 являє собою метил, етил, або ізопропіл; R_3 являє собою H; R_4 являє собою метил; R_5 являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, або циклопропіл; R_6 являє собою H; B являє собою



25 , R_7 являє собою метил.

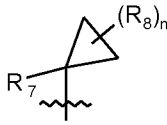
30 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIA), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому R_1 та R_2 взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R_3 являє собою H; R_4 являє собою метил; R_5 являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, або циклопропіл; R_6 являє собою H; B являє собою



, R_7 являє собою метил.

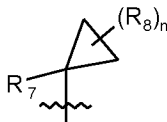
35 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIA), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому R_1 являє собою метил; R_2 являє собою метил, етил, або ізопропіл; R_3 являє собою H; R_4 являє собою метил; R_5 являє собою

метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, або циклопропіл; R₆ являє собою H; B являє собою



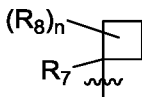
- 5 , R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.
 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIA), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₄ являє собою метил; R₅ являє собою метил, метил-d₃, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, або циклопропіл; R₆ являє собою H; B являє собою

10



- 15 , R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.
 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIA), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₄ являє собою метил; R₅ являє собою метил, метил-d₃, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, або циклопропіл; R₆ являє собою H; B являє собою

15

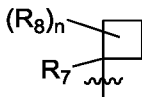


20 ; R₇ являє собою метил; два R₈ є приєднаними до одного й того ж атому вуглецю, утворюючи циклопропіл; та n дорівнює 0 або 2.

20

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIA), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₄ являє собою метил; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, або циклопропіл; R₆ являє собою H; B являє собою

25

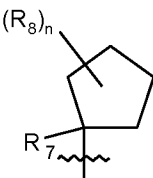


25 ; R₇ являє собою метил; два R₈ є приєднаними до одного й того ж атому вуглецю, утворюючи циклопропіл; та n дорівнює 0 або 2.

30

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIA), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₄ являє собою метил; R₅ являє собою метил, метил-d₃, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, або циклопропіл; R₆ являє собою H; B являє собою

30

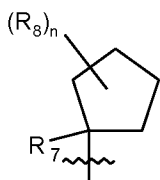


35 , R₇ являє собою метил; R₈ являє собою дейтерій; та n дорівнює 0 або 2.

35

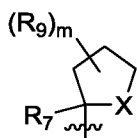
В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIA), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₄ являє собою метил; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, або циклопропіл; R₆ являє собою H; B являє собою

40



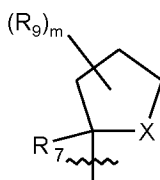
, R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIA), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₄ являє собою метил; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, або циклопропіл; R₆ являє собою H; В являє собою



; R₇ являє собою метил; R₉ являє собою F; m дорівнює 2; та X являє собою O.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIA), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₄ являє собою метил; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, або циклопропіл; R₆ являє собою H; В являє собою



; R₇ являє собою метил; R₉ являє собою F; m дорівнює 2; та X являє собою O.

В іншому варіанті здійснення сполука формули (IIA) являє собою (R)-4-((2-(((1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятну сіль або гідрат.

В іншому варіанті здійснення сполука формули (IIA) являє собою (R)-4-((2-(((1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуку формули (IIA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, для застосування як лікарського засобу.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуку формули (IIA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, для застосування в лікуванні або попередженні захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IIA), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування Т-клітинного хемотаксису у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IIA), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження запальних захворювань, станів або розладів у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IIA), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження аутоімунних захворювань, станів або розладів у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IIA), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження псоріазу, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, псоріатичного артриту, або ревматоїдного артриту у людини, який

включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IIA), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості проліків (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування сполуки формули (IIA), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування сполуки формули (IIA), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування T-клітинного хемотаксису у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування сполуки формули (IIA), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування запального захворювання, стану або розладу у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування сполуки формули (IIA), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування аутоімунного захворювання, стану або розладу у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування сполуки формули (IIA), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування псоріазу, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, псоріатичного артриту, або ревматоїдного артриту у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятної солі або гідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування ревматоїдного артриту у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування проліків (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятної солі або гідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування ревматоїдного артриту у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули (IIA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичну композицію, яка містить (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичну композицію, яка містить проліки (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятної солі або гідрату, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (IIA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування T-клітинного хемотаксису у людини, який включає введення людині, яка цього потребує,

терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (IIA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

5 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження запального захворювання, стану або розладу у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (IIA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

10 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження аутоімунного захворювання, стану або розладу у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (IIA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

15 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження псоріазу, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, псоріатичного артриту, або ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (IIA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

20 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

25 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить проліки (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятної солі або гідрату, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

30 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (IIA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини.

40 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (IIA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування T-клітинного хемотаксису у людини.

45 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (IIA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування запального захворювання, стану або розладу у людини.

50 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (IIA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування аутоімунного захворювання, стану або розладу у людини.

55 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (IIA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування псоріазу, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, псоріатичного артриту, або ревматоїдного артриту у людини.

60 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування

фармацевтичної композиції, яка містить (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування ревматоїдного артриту у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить проліки (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятної солі або гідрату, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування ревматоїдного артриту у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичну комбінацію, яка містить сполуку формули (IIA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичну комбінацію, яка містить (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичну комбінацію, яка містить проліки (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятної солі або гідрату, та щонайменше один протизапальний агент.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить сполуку формули (IIA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування Т-клітинного хемотаксису у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить сполуку формули (IIA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження запального захворювання, стану або розладу у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить сполуку формули (IIA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження аутоімунного захворювання, стану або розладу у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить сполуку формули (IIA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження псоріазу, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, псоріатичного артриту, або ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить сполуку формули (IIA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить проліки

(R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятної солі або гідрату, та щонайменше один протизапальний агент.

5 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить сполуку формули (IIA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини.

10 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить сполуку формули (IIA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування Т-клітинного хемотаксису у людини.

15 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить сполуку формули (IIA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування запального захворювання, стану або розладу у людини.

20 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить сполуку формули (IIA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування аутоімунного захворювання, стану або розладу у людини.

25 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить сполуку формули (IIA), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування псоріазу, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, псоріатичного артриту, або ревматоїдного артриту у людини.

30 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування ревматоїдного артриту у людини.

35 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить проліки (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятної солі або гідрату, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування ревматоїдного артриту у людини.

40 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід.

45 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід моногідрат.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід моногідрат, який має рентгенівську дифракційну картину, яка містить дифракційні піки $18,7 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, та $20,2 \pm 0,2$ градусів два тета.

50 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід моногідрат, який має рентгенівську дифракційну картину, яка містить дифракційні піки $17,6 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, та $20,2 \pm 0,2$ градусів два тета.

55 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід моногідрат, який має рентгенівську дифракційну картину, яка містить дифракційні піки $11,4 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, та $24,3 \pm 0,2$ градусів два тета.

60 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-

іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, який має рентгенівську дифракційну картину, яка містить дифракційні піки $11,4\pm 0,2$, $12,4\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $17,6\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $18,7\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $24,3\pm 0,2$, $26,8\pm 0,2$, та $30,5\pm 0,2$ градусів два тета.

5 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-
(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-
іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, який має рентгенівську дифракційну
картину, яка містить від 3 до 10 дифракційних піків, вибраних з групи, яка складається з
 $11,4\pm 0,2$, $12,4\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $17,6\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $18,7\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $24,3\pm 0,2$, $26,8\pm 0,2$,
та $30,5\pm 0,2$ градусів два тета.

10 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-
(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-
іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, який має рентгенівську дифракційну
картину, яка містить від 3 до 10 дифракційних піків, наведених в таблиці 7.

15 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-
(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-
іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, який має рентгенівську дифракційну
картину, яка містить дифракційні піки, наведені в таблиці 7.

20 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-
(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-
іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, який має рентгенівську дифракційну
картину як зображено на фігурі 4.

25 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-
(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-
іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, який має диференційний скануючий
калориметричний аналіз, як зображено на фігурі 5.

30 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-
(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-
іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, який має термогравіметричний
аналіз, як зображено на фігурі 6.

35 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-
(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-
іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат для застосування як лікарського
засобу.

40 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-
(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-
іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат для застосування в лікуванні або
попередженні захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування ССR6
у людини.

45 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або
попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування
ССР6 у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної
кількості кристалічного (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-
метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N,
N-диметилпіколінамід у моногідрату.

50 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або
попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування Т-
клітинного хемотаксису у людини, який включає введення людині, яка цього потребує,
терапевтично ефективної кількості кристалічного (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-
метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N,
N-диметилпіколінамід у моногідрату.

55 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або
попередження запальних захворювань, станів або розладів у людини, який включає введення
людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості кристалічного (R)-4-((2-(((1,4-
диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-
іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату.

60 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або
попередження аутоімунних захворювань, станів або розладів у людини, який включає введення
людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості кристалічного (R)-4-((2-(((1,4-
диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-
іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження псоріазу, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, псоріатичного артриту, або ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості кристалічного

5 (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості кристалічного

10 (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування кристалічного

15 (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування кристалічного

20 (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування T-клітинного хемотаксису у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування кристалічного

25 (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування запального захворювання, стану або розладу у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування кристалічного

30 (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування аутоімунного захворювання, стану або розладу у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування кристалічного

35 (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування псоріазу, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, псоріатичного артриту, або ревматоїдного артриту у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування кристалічного

40 (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування ревматоїдного артриту у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичну композицію, яка містить кристалічний

45 (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить кристалічний

50 (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування T-клітинного хемотаксису у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить кристалічний

55 (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або

60 попередження запального захворювання, стану або розладу у людини, який включає введення

метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування ревматоїдного артриту у людини.

5 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичну комбінацію, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

10 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичну комбінацію, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

15 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

20 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування Т-клітинного хемотаксису у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

25 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження запального захворювання, стану або розладу у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

30 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження аутоімунного захворювання, стану або розладу у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

35 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження псоріазу, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, псоріатичного артриту, або ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

40 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

45 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини.

50 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві

лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування Т-клітинного хемотаксису у людини.

5 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування запального захворювання, стану або розладу у людини.

10 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування аутоімунного захворювання, стану або розладу у людини.

15 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування псоріазу, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, псоріатичного артриту, або ревматоїдного артриту у людини.

20 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування ревматоїдного артриту у людини.

25 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрат.

30 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрат, який має рентгенівську дифракційну картину, яка містить дифракційні піки $7,8 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, та $10,7 \pm 0,2$ градусів два тета.

35 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрат, який має рентгенівську дифракційну картину, яка містить дифракційні піки $7,8 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, та $18,4 \pm 0,2$ градусів два тета.

40 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрат, який має рентгенівську дифракційну картину, яка містить дифракційні піки $7,7 \pm 0,2$, $7,8 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, та $21,0 \pm 0,2$ градусів два тета.

45 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрат, який має рентгенівську дифракційну картину, яка містить дифракційні піки $7,7 \pm 0,2$, $7,8 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, та $25,6 \pm 0,2$ градусів два тета.

50 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрат, який має рентгенівську дифракційну картину, яка містить дифракційні піки $7,7 \pm 0,2$, $7,8 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $11,9 \pm 0,2$, $13,6 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,9 \pm 0,2$, $25,6 \pm 0,2$, $26,1 \pm 0,2$, $31,3 \pm 0,2$, та $31,4 \pm 0,2$ градусів два тета.

55 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрат, який має рентгенівську дифракційну картину, яка містить від 3 до 10 дифракційних піків, наведених в таблиці 10.

60 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-

((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрат, який має рентгенівську дифракційну картину, яка містить дифракційні піки, наведені в таблиці 10.

5 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрат, який має рентгенівську дифракційну картину, як зображено на фігурі 12.

10 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрат для застосування як лікарського засобу.

15 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрат для застосування в лікуванні або попередженні захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини.

20 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості кристалічного ((R)-4-((2-((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрату.

25 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування Т-клітинного хемотаксису у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості кристалічного (R)-4-((2-((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрату.

30 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження запальних захворювань, станів або розладів у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості кристалічного (R)-4-((2-((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрату.

35 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження аутоімунних захворювань, станів або розладів у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості кристалічного (R)-4-((2-((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрату.

40 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження псоріазу, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, псоріатичного артриту, або ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості кристалічного (R)-4-((2-((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрату.

45 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості кристалічного (R)-4-((2-((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрату.

50 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування кристалічного (R)-4-((2-((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини.

55 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування кристалічного (R)-4-((2-((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування Т-клітинного хемотаксису у людини.

60 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування T-клітинного хемотаксису у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування запального захворювання, стану або розладу у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування аутоімунного захворювання, стану або розладу у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування псоріазу, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, псоріатичного артриту, або ревматоїдного артриту у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування ревматоїдного артриту у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичну комбінацію, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичну комбінацію, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-

розладу у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування псоріазу, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, псоріатичного артриту, або ревматоїдного артриту у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування ревматоїдного артриту у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід моногідрат.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід моногідрат, який має рентгенівську дифракційну картину, яка містить дифракційні піки $18,5 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, та $19,2 \pm 0,2$ градусів два тета.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід моногідрат, який має рентгенівську дифракційну картину, яка містить дифракційні піки $8,4 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, та $19,2 \pm 0,2$ градусів два тета.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід моногідрат, який має рентгенівську дифракційну картину, яка містить дифракційні піки $8,4 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, та $20,4 \pm 0,2$ градусів два тета.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід моногідрат, який має рентгенівську дифракційну картину, яка містить від 3 до 10 дифракційних піків, вибраних з групи, яка складається з $8,4 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$, $25,1 \pm 0,2$, та $26,7 \pm 0,2$ градусів два тета.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід моногідрат, який має рентгенівську дифракційну картину, яка містить від 3 до 10 дифракційних піків, наведених в таблиці 8.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід моногідрат, який має рентгенівську дифракційну картину, яка містить дифракційні піки, наведені в таблиці 8.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід моногідрат, який має рентгенівську дифракційну картину, як зображено на фігурі 7.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід моногідрат, який має диференційний скануючий калориметричний аналіз, як зображено на фігурі 8.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід моногідрат, який має термогравіметричний аналіз, як зображено на фігурі 9.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає кристалічний (R)-4-((2-(((4-

у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування кристалічного (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування псоріазу, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, псоріатичного артриту, або ревматоїдного артриту у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування кристалічного (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування ревматоїдного артриту у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичну композицію, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування T-клітинного хемотаксису у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження запального захворювання, стану або розладу у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження аутоімунного захворювання, стану або розладу у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження псоріазу, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, псоріатичного артриту, або ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-

іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини.

5 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування T-клітинного хемотаксису у людини.

10 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування запального захворювання, стану або розладу у людини.

15 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування аутоімунного захворювання, стану або розладу у людини.

20 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування псоріазу, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, псоріатичного артриту, або ревматоїдного артриту у людини.

25 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування ревматоїдного артриту у людини.

30 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичну комбінацію, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

35 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичну комбінацію, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

40 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

45 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування T-клітинного хемотаксису у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

50 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження запального захворювання, стану або розладу у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка

містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

5 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження аутоімунного захворювання, стану або розладу у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

10 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження псоріазу, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, псоріатичного артриту, або ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

15 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

20 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини.

30 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування T-клітинного хемотаксису у людини.

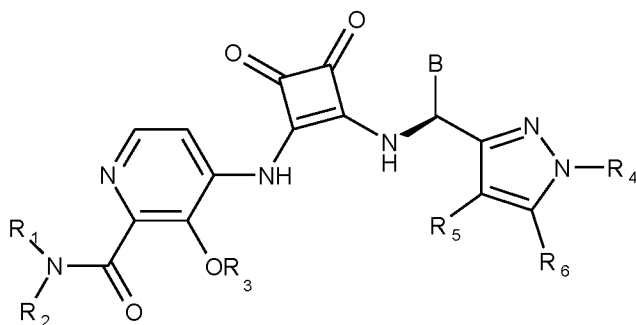
35 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування запального захворювання, стану або розладу у людини.

40 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування аутоімунного захворювання, стану або розладу у людини.

45 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування псоріазу, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, псоріатичного артриту, або ревматоїдного артриту у людини.

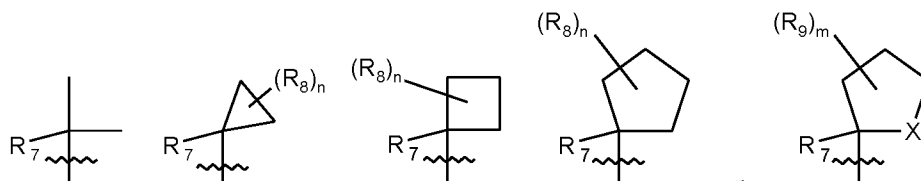
50 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить кристалічний (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування ревматоїдного артриту у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIB)



Формула (IIb)

або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому R₁ та R₂ незалежно являє собою (C₁-C₆)алкіл, або R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють 4-, 5-, або 6-членний гетероцикл, який містить один N-гетероатом та необов'язково 1 або 2 додаткових гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з O, N, та S, необов'язково заміщений (C₁-C₄)алкілом; R₃ являє собою H, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₄)алкілкарбоніл, -C(=O)CH=CHCO₂H, -SO₂NH₂, -CH₂C(=O)(C₁-C₄)алкіл, -CH₂OP(=O)(OH)₂, або -C(=O)NR_AR_B, при цьому (C₁-C₄)алкілкарбоніл є необов'язково заміщений -CO₂H або -NH₂, при цьому -CH₂C(=O)(C₁-C₄)алкіл є необов'язково заміщений -NH₂, та при цьому R_A та R_B незалежно являє собою H або (C₁-C₆)алкіл; R₄ являє собою (C₁-C₄)алкіл; R₅ та R₆ незалежно являє собою H, дейтерій, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкіл-d₁₋₉, (C₃-C₄)циклоалкіл, ціано, галоген, галоген(C₁-C₄)алкокси, або галоген(C₁-C₄)алкіл; B являє собою



або ; R₇ являє собою (C₁-C₃)алкіл або C₁-C₃алкіл-d₁₋₇; R₈ являє собою дейтерій або два R₈ є приєднаними до одного й того ж атому вуглецю, утворюючи (C₃-C₅)циклоалкілну групу; n дорівнює 0 або 2; R₉ в кожному випадку являє собою F; m дорівнює 2; та X являє собою O.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIb), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₄ являє собою метил; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, або циклопропіл; R₆ являє собою H; B являє



собою , R₇ являє собою метил.

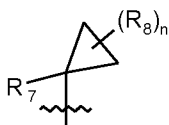
В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIb), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₄ являє собою метил; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, або циклопропіл; R₆ являє собою H; B являє собою



, R₇ являє собою метил.

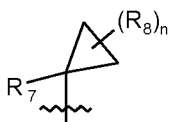
В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIb), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₄ являє собою метил; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, або циклопропіл; R₆ являє собою H; B являє собою

35



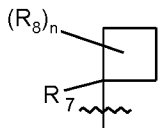
, R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

- 5 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою Н; R₄ являє собою метил; R₅ являє собою метил, метил-d₃, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, або циклопропіл; R₆ являє собою Н; В являє собою



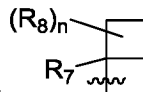
, R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

- 10 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою Н; R₄ являє собою метил; R₅ являє собою метил, метил-d₃, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, або циклопропіл; R₆ являє собою Н; В являє собою



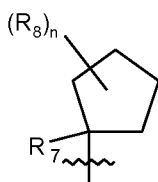
- 15 ; R₇ являє собою метил; два R₈ є приєднаними до одного й того ж атому вуглецю, утворюючи циклопропіл; та n дорівнює 0 або 2.

- 20 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою Н; R₄ являє собою метил; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, або



циклопропіл; R₆ являє собою Н; В являє собою ; R₇ являє собою метил; два R₈ є приєднаними до одного й того ж атому вуглецю, утворюючи циклопропіл; та n дорівнює 0 або 2.

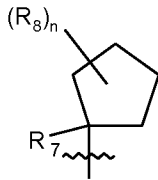
- 25 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою Н; R₄ являє собою метил; R₅ являє собою метил, метил-d₃, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, або циклопропіл; R₆ являє собою Н; В являє собою



, R₇ являє собою метил; R₈ являє собою дейтерій; та n дорівнює 0 або 2.

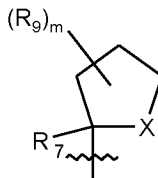
- 30 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою Н; R₄ являє собою метил; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, або циклопропіл; R₆ являє собою Н; В являє собою

35



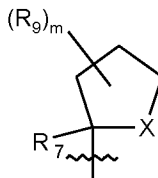
, R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою Н; R₄ являє собою метил; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, або циклопропіл; R₆ являє собою Н; В являє собою



; R₇ являє собою метил; R₉ являє собою F; m дорівнює 2; та X являє собою O.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою Н; R₄ являє собою метил; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, або циклопропіл; R₆ являє собою Н; В являє собою



; R₇ являє собою метил; R₉ являє собою F; m дорівнює 2; та X являє собою O.

В іншому варіанті здійснення сполука формули (IIА) являє собою (S)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятну сіль або гідрат.

В іншому варіанті здійснення сполука формули (IIА) являє собою (S)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуку формули (IIВ), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, для застосування як лікарського засобу.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуку формули (IIВ), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, для застосування в лікуванні або попередженні захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування ССR6 у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування ССR6 у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IIВ), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування Т-клітинного хемотаксису у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IIВ), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження запальних захворювань, станів або розладів у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IIВ), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження аутоімунних захворювань, станів або розладів у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IIВ), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або

попередження псоріазу, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, псоріатичного артриту, або ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IIB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

5 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки (S)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

10 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки проліків (S)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід.

15 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування сполуки формули (IIB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини.

20 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування сполуки формули (IIB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування T-клітинного хемотаксису у людини.

25 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування сполуки формули (IIB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування запального захворювання, стану або розладу у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування сполуки формули (IIB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування аутоімунного захворювання, стану або розладу у людини.

30 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування сполуки формули (IIB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування псоріазу, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, псоріатичного артриту, або ревматоїдного артриту у людини.

35 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування (S)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятної солі або гідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування ревматоїдного артриту у людини.

40 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування проліків (S)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятної солі або гідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування ревматоїдного артриту у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули (IIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

45 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичну композицію, яка містить (S)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

50 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичну композицію, яка містить проліки (S)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятної солі або гідрату, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

55 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (IIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

60 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або

попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування Т-клітинного хемотаксису у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (IIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження запального захворювання, стану або розладу у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (IIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження аутоімунного захворювання, стану або розладу у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (IIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження псоріазу, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, псоріатичного артриту, або ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (IIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить (S)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить проліки (S)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятної солі або гідрату, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (IIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (IIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування Т-клітинного хемотаксису у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (IIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування запального захворювання, стану або розладу у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (IIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування аутоімунного захворювання, стану або розладу у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (IIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування псоріазу, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника,

псоріатичного артриту, або ревматоїдного артриту у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить (S)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування ревматоїдного артриту у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної композиції, яка містить проліки (S)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятної солі або гідрату, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач, або носій, у виробництві лікарського засобу для лікування ревматоїдного артриту у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичну комбінацію, яка містить сполуку формули (IIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичну комбінацію, яка містить (S)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичну комбінацію, яка містить проліки (S)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятної солі або гідрату, та щонайменше один протизапальний агент.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить сполуку формули (IIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування Т-клітинного хемотаксису у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить сполуку формули (IIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження запального захворювання, стану або розладу у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить сполуку формули (IIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження аутоімунного захворювання, стану або розладу у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить сполуку формули (IIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження псоріазу, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, псоріатичного артриту, або ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить сполуку формули (IIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить (S)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або

попередження ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості фармацевтичної комбінації, яка містить проліки (S)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятної солі або гідрату, та щонайменше один протизапальний агент.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить сполуку формули (IIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить сполуку формули (IIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування T-клітинного хемотаксису у людини.

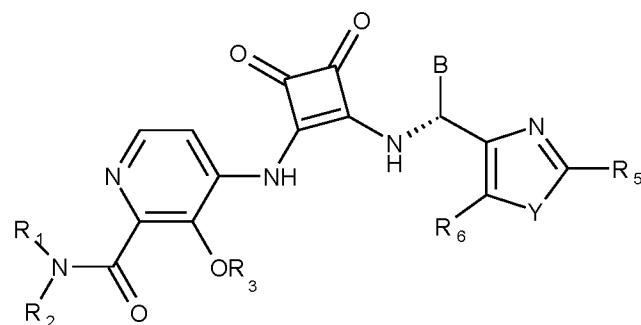
В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить сполуку формули (IIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування запального захворювання, стану або розладу у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить сполуку формули (IIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування аутоімунного захворювання, стану або розладу у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить сполуку формули (IIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування псоріазу, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, псоріатичного артриту, або ревматоїдного артриту у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить (S)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування ревматоїдного артриту у людини.

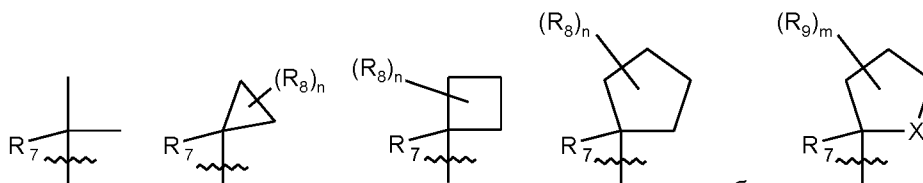
В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування фармацевтичної комбінації, яка містить проліки (S)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, або його фармацевтично прийнятної солі або гідрату, та щонайменше один протизапальний агент, у виробництві лікарського засобу для лікування ревматоїдного артриту у людини.



Формула (III A)

або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ та R₂ незалежно являє собою (C₁-C₆)алкіл, або R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють 4-, 5-, або 6-членний гетероцикл, який містить один N-гетероатом та необов'язково 1 або 2 додаткових гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з O, N, та S,

- необов'язково заміщений (C₁-C₄)алкілом; R₃ являє собою H, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₄)алкілкарбоніл, -C(=O)CH=CHCO₂H, -SO₂NH₂, -CH₂C(=O)(C₁-C₄)алкіл, -CH₂OP(=O)(OH)₂, або -C(=O)NR_AR_B, при цьому (C₁-C₄)алкілкарбоніл є необов'язково заміщений -CO₂H або -NH₂, при цьому -CH₂C(=O)(C₁-C₄)алкіл є необов'язково заміщений -NH₂, та при цьому R_A та R_B незалежно являє собою H або (C₁-C₆)алкіл; R₅ та R₆ незалежно являє собою H, дейтерій, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкіл-d₁₋₉, (C₃-C₄)циклоалкіл, ціано, галоген, галоген(C₁-C₄)алкокси, або галоген(C₁-C₄)алкіл; V являє собою

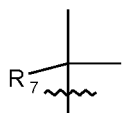


- 10 (C₁-C₃)алкіл або (C₁-C₃)алкіл-d₁₋₇; R₈ являє собою дейтерій або два R₈ є приєднаними до одного й того ж атому вуглецю, утворюючи (C₃-C₅)циклоалкільну групу; n дорівнює 0 або 2; R₉ в кожному випадку являє собою F; m дорівнює 2; та X являє собою O.

- 15 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (III A), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₅ та R₆ незалежно являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; V являє собою



- 20 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (III A), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; V являє собою



- 25 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (III A), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; V являє собою



- 30 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (III A), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₅ та R₆ незалежно являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; V являє собою



- 40 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (III A),

або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; B являє собою

5



, R₇ являє собою метил.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (III A), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; B являє собою

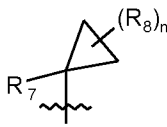
10



, R₇ являє собою метил.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (III A), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₅ та R₆ незалежно являють собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; B являє собою

15

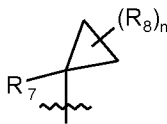


, R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (III A), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; B являє собою

20

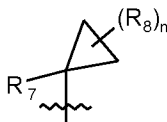
25



, R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (III A), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; B являє собою

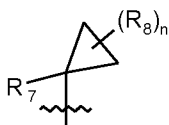
30



, R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

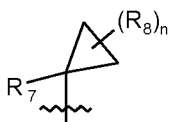
В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (III A), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₅ та R₆ незалежно являють собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; B являє собою

35



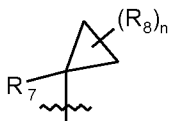
, R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

- 5 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIА), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; B являє собою



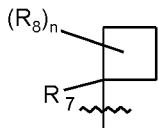
, R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

- 10 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIА), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; B являє собою



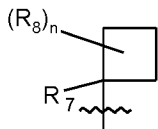
- 15 , R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

- 20 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIА), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₅ та R₆ незалежно являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; B являє собою



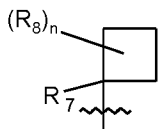
; R₇ являє собою метил; два R₈ є приєднаними до одного й того ж атому вуглецю, утворюючи циклопропіл; та n дорівнює 0 або 2.

- 25 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIА), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; B являє собою



- 30 ; R₇ являє собою метил; два R₈ є приєднаними до одного й того ж атому вуглецю, утворюючи циклопропіл; та n дорівнює 0 або 2.

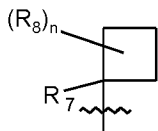
- 35 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIА), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; B являє собою



; R₇ являє собою метил; два R₈ є приєднаними до одного й того ж атому

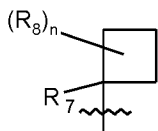
вуглецю, утворюючи циклопропіл; та n дорівнює 0 або 2.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIА), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S ; R_1 та R_2 взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R_3 являє собою H ; R_5 та R_6 незалежно являє собою метил, етил, метокси, Cl , дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; V являє собою



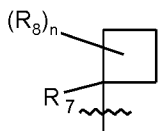
; R_7 являє собою метил; два R_8 є приєднаними до одного й того ж атому вуглецю, утворюючи циклопропіл; та n дорівнює 0 або 2.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIА), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S ; R_1 та R_2 взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R_3 являє собою H ; R_5 являє собою метил, етил, метокси, Cl , дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; R_6 являє собою метил або метокси; V являє собою



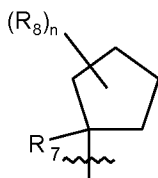
; R_7 являє собою метил; два R_8 є приєднаними до одного й того ж атому вуглецю, утворюючи циклопропіл; та n дорівнює 0 або 2.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIА), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S ; R_1 та R_2 взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R_3 являє собою H ; R_5 являє собою метил або гідроксиметил; R_6 являє собою метил або метокси; V являє собою



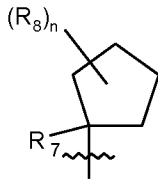
; R_7 являє собою метил; два R_8 є приєднаними до одного й того ж атому вуглецю, утворюючи циклопропіл; та n дорівнює 0 або 2.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIА), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S ; R_1 являє собою метил; R_2 являє собою метил, етил, або ізопропіл; R_3 являє собою H ; R_5 та R_6 незалежно являє собою метил, етил, метокси, Cl , дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; V являє собою



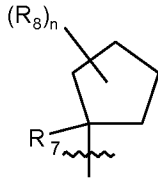
, R_7 являє собою метил; та n дорівнює 0.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIА), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S ; R_1 являє собою метил; R_2 являє собою метил, етил, або ізопропіл; R_3 являє собою H ; R_5 являє собою метил, етил, метокси, Cl , дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; R_6 являє собою метил або метокси; V являє собою



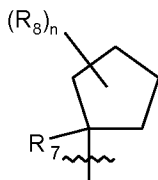
, R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIА), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; В являє собою



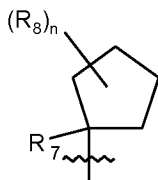
, R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIА), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₅ та R₆ незалежно являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; В являє собою



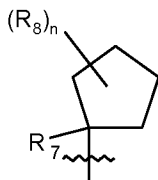
, R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIА), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; В являє собою



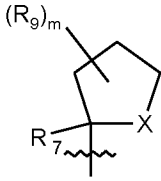
, R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIА), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; В являє собою



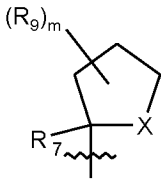
, R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIА), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₅ та R₆ незалежно являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; В являє собою



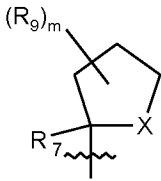
; R_7 являє собою метил; R_9 являє собою F; m дорівнює 2; та X являє собою O.

- 5 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIА), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R_1 являє собою метил; R_2 являє собою метил, етил, або ізопропіл; R_3 являє собою H; R_5 являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; R_6 являє собою метил або метокси; V являє собою



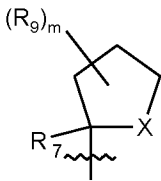
; R_7 являє собою метил; R_9 являє собою F; m дорівнює 2; та X являє собою O.

- 10 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIА), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R_1 являє собою метил; R_2 являє собою метил, етил, або ізопропіл; R_3 являє собою H; R_5 являє собою метил або гідроксиметил; R_6 являє собою метил або метокси; V являє собою



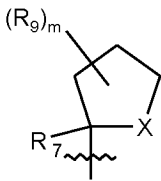
; R_7 являє собою метил; R_9 являє собою F; m дорівнює 2; та X являє собою O.

- 15 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIА), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R_1 та R_2 взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R_3 являє собою H; R_5 та R_6 незалежно являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; V являє собою



; R_7 являє собою метил; R_9 являє собою F; m дорівнює 2; та X являє собою O.

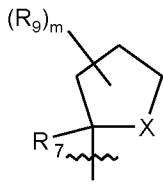
- 25 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIА), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R_1 та R_2 взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R_3 являє собою H; R_5 являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; R_6 являє собою метил або метокси; V являє собою



; R_7 являє собою метил; R_9 являє собою F; m дорівнює 2; та X являє собою O.

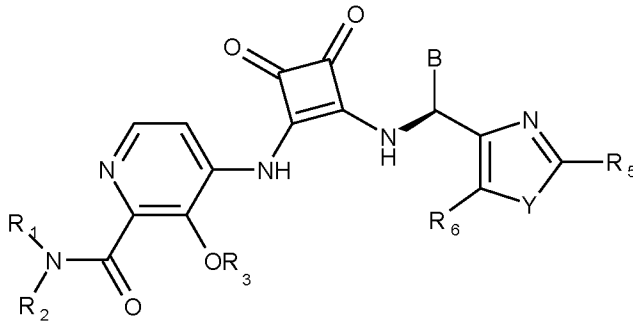
- 30 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIА), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R_1 та R_2 взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R_3 являє собою H; R_5 являє собою метил або гідроксиметил; R_6 являє собою

метил або метокси; В являє собою



; R₇ являє собою метил; R₉ являє собою F; m дорівнює 2; та X являє собою O.
В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIB)

5

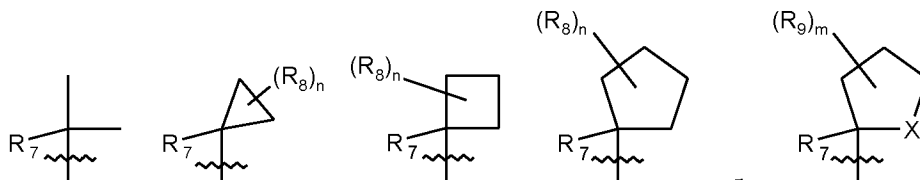


Формула (III B)

або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ та R₂ незалежно являє собою (C₁-C₆)алкіл, або R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють 4-, 5-, або 6-членний гетероцикл, який містить один N-гетероатом та необов'язково 1 або 2 додаткових гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з O, N, та S, необов'язково заміщений (C₁-C₄)алкілом; R₃ являє собою H, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₄)алкілкарбоніл, -C(=O)CH=CHCO₂H, -SO₂NH₂, -CH₂C(=O)(C₁-C₄)алкіл, -CH₂OP(=O)(OH)₂, або -C(=O)NR_AR_B, при цьому (C₁-C₄)алкілкарбоніл є необов'язково заміщений -CO₂H або -NH₂, при цьому -CH₂C(=O)(C₁-C₄)алкіл є необов'язково заміщений -NH₂, та при цьому R_A та R_B незалежно являє собою H або (C₁-C₆)алкіл; R₅ та R₆ незалежно являє собою H, дейтерій, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкіл-d₁₋₉, (C₃-C₄)циклоалкіл, ціано, галоген, галоген(C₁-C₄)алкокси, або галоген(C₁-C₄)алкіл; В являє собою

10

15



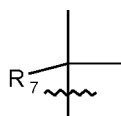
20

або ; R₇ являє собою (C₁-C₃)алкіл або (C₁-C₃)алкіл-d₁₋₇; R₈ являє собою дейтерій або два R₈ є приєднаними до одного й того ж атому вуглецю, утворюючи (C₃-C₅)циклоалкілну групу; n дорівнює 0 або 2; R₉ в кожному випадку являє собою F; m дорівнює 2; та X являє собою O.

25

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (III B), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₅ та R₆ незалежно являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; В являє собою

30



, R₇ являє собою метил.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (III B), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; R₆ являє

собою метил або метокси; В являє собою



, R₇ являє собою метил.

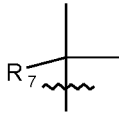
- 5 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; В являє собою



, R₇ являє собою метил.

- 10 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₅ та R₆ незалежно являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; В являє собою

15



, R₇ являє собою метил.

- 20 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; В являє собою



, R₇ являє собою метил.

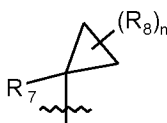
- 25 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; В являє собою

30



, R₇ являє собою метил.

- 35 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₅ та R₆ незалежно являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; В являє собою

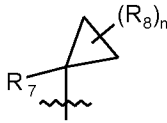


, R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ),

або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; V являє собою

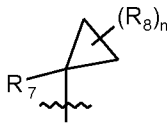
5



, R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; V являє собою

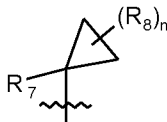
10



, R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₅ та R₆ незалежно являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; V являє собою

15

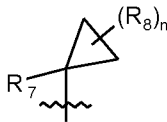


, R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; V являє собою

20

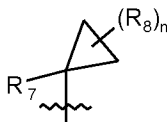
25



, R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; V являє собою

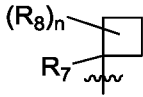
30



, R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

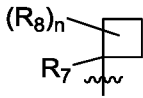
В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₅ та R₆ незалежно являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; V являє собою

35



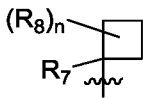
; R₇ являє собою метил; два R₈ є приєднаними до одного й того ж атому вуглецю, утворюючи циклопропіл; та n дорівнює 0 або 2.

5 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; V являє собою



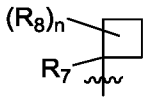
10 ; R₇ являє собою метил; два R₈ є приєднаними до одного й того ж атому вуглецю, утворюючи циклопропіл; та n дорівнює 0 або 2.

15 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; V являє собою



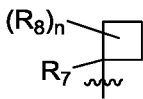
15 ; R₇ являє собою метил; два R₈ є приєднаними до одного й того ж атому вуглецю, утворюючи циклопропіл; та n дорівнює 0 або 2.

20 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₅ та R₆ незалежно являють собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; V являє собою



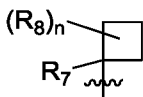
25 ; R₇ являє собою метил; два R₈ є приєднаними до одного й того ж атому вуглецю, утворюючи циклопропіл; та n дорівнює 0 або 2.

30 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; V являє собою



35 ; R₇ являє собою метил; два R₈ є приєднаними до одного й того ж атому вуглецю, утворюючи циклопропіл; та n дорівнює 0 або 2.

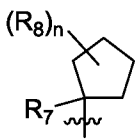
40 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; V являє собою



40 ; R₇ являє собою метил; два R₈ є приєднаними до одного й того ж атому вуглецю, утворюючи циклопропіл; та n дорівнює 0 або 2.

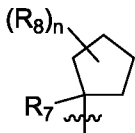
45 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₅ та R₆ незалежно являють собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил;

В являє собою



; R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

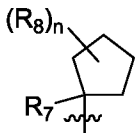
- 5 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; В являє собою



; R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

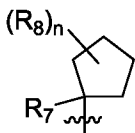
- 10 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; В являє собою

15



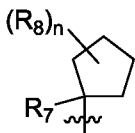
; R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

- 20 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₅ та R₆ незалежно являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; В являє собою



; R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

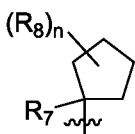
- 25 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; В являє собою



; R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

- 30 В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; В являє собою

35

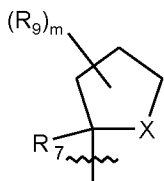


; R₇ являє собою метил; та n дорівнює 0.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ),

або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₅ та R₆ незалежно являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; V являє собою

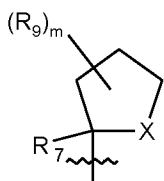
5



; R₇ являє собою метил; R₉ являє собою F; m дорівнює 2; та X являє собою O.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; V являє собою

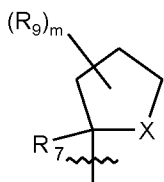
10



; R₇ являє собою метил; R₉ являє собою F; m дорівнює 2; та X являє собою O.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ являє собою метил; R₂ являє собою метил, етил, або ізопропіл; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; V являє собою

15

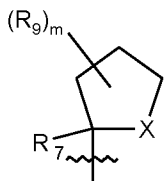


; R₇ являє собою метил; R₉ являє собою F; m дорівнює 2; та X являє собою O.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₅ та R₆ незалежно являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; V являє собою

20

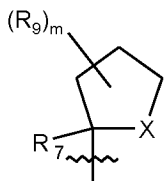
25



; R₇ являє собою метил; R₉ являє собою F; m дорівнює 2; та X являє собою O.

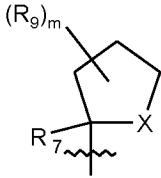
В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIВ), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано, циклопропіл, або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; V являє собою

30



; R₇ являє собою метил; R₉ являє собою F; m дорівнює 2; та X являє собою O.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуки формули (IIIB), або їх фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, при цьому Y являє собою O або S; R₁ та R₂ взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин; R₃ являє собою H; R₅ являє собою метил або гідроксиметил; R₆ являє собою метил або метокси; V являє собою



; R₇ являє собою метил; R₉ являє собою F; m дорівнює 2; та X являє собою O.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуку формули (IIIA) або (IIIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, для застосування як лікарського засобу.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає сполуку формули (IIIA) або (IIIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, для застосування в лікуванні або попередженні захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IIIA) або (IIIB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування T-клітинного хемотаксису у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IIIA) або (IIIB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження запальних захворювань, станів або розладів у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IIIA) або (IIIB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження аутоімунних захворювань, станів або розладів у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IIIA) або (IIIB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження псоріазу, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, псоріатичного артриту, або ревматоїдного артриту у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IIIA) або (IIIB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування сполуки формули (IIIA) або (IIIB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування CCR6 у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування сполуки формули (IIIA) або (IIIB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок інгібування T-клітинного хемотаксису у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування сполуки формули (IIIA) або (IIIB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування запального захворювання, стану або розладу у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування сполуки формули (IIIA) або (IIIB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування аутоімунного захворювання, стану або розладу у людини.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає застосування сполуки формули (IIIA) або (IIIB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату, у виробництві лікарського засобу для лікування псоріазу, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, псоріатичного артриту, або ревматоїдного артриту у людини.

потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), або (IIIB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження нейродегенеративного або нейрозапального захворювання у людини, який
5 включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), або (IIIB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження ревматоїдного артриту, ювеніального артриту, захворювання Стіла, ювеніального ревматоїдного артриту, ревматоїдного артриту з системним початком,
10 олігоартикулярного ревматоїдного артриту, олігоартикулярного ювеніального ревматоїдного артриту, ревматоїдного поліартриту, ентеропатичного артриту, ювеніального синдрому Рейтера, анкілозуючого спондилоартриту, ювеніального анкілозуючого спондилоартриту, синдрому SEA, реактивного артриту (реактивної артропатії), псоріатичної артропатії, ювеніального ентеропатичного артриту, ревматичного поліміалгії, ентеропатичного спондиліту,
15 ювеніального ідіопатичного артриту (JIA), ювеніального псоріатичного артриту, ювеніального ревматоїдного артриту, ювеніального ревматоїдного артриту з системним початком, гігантоклітинного артеріїту, або вторинного остеоартриту із запального захворювання у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), або (IIIB), або її фармацевтично прийнятної солі або
20 гідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження вовчака, системного червоного вовчака, ювеніального системного червоного вовчака, вовчакового нефриту, синдрому Шегрена, склеродермії (системного склерозу), явища Рейно, ювенільної склеродермії, поліміозиту, дерматоміозиту, поліміозиту-дерматоміозиту,
25 змішаного захворювання сполучної тканини, саркоїдозу, фіброміалгії, васкулітного мікроскопічного поліангіїту, васкуліту, еозинофільного гранулематозу з поліангіїтом (раніше відомого як синдром Чурга-Штрауса), гранулематозу з поліангіїтом (раніше відомого як гранулематоз Вегенера), нодозного поліартеріїту, пурпури Шенлейна-Геноха, ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, ювеніального васкуліту, нодозного поліартеріїту (також відомого
30 як нодозний панартеріїт, нодозний періартеріїт, захворювання Куссмауля, захворювання Куссмауля-Майєра або PAN), сироваткової хвороби, міастенії гравіс, артеріїту Такаюсу, синдрому Бехчета, захворювання Кавасакі (слизисто-шкірного лімфовузликowego синдрому), захворювання Бюргера (облітеруючого тромбоемболічного синдрому), синдрому Фогта-Коянагі-Харади, захворювання Аддісона, тиреоїдиту Хашимото, склерозуючого холангіту, мембранозної гломерулопатії, поліміозиту, міозиту, атеросклерозу, аутоімунної гемолітичної анемії,
35 аутоімунного орхіту, або захворювання Гудпасчера у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), або (IIIB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або
40 попередження запального захворювання кишечника, хвороби Крона, неспецифічного виразкового коліту, глютенної ентеропатії, глютенних захворювань, проктиту, еозинофільного гастроентериту, аутоімунного атрофічного гастриту перніціозної анемії або мастоцитозу у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), або (IIIB), або її фармацевтично прийнятної солі або
45 гідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження псоріазу, атопічного дерматиту, екземного дерматиту, дерматиту, свербіжу, алопеції, аутоімунної алопеції, вітіліго, епідермальної гіперплазії, ювеніального дерматоміозиту або дерматоміозиту; в деяких інших варіантах здійснення псоріаз являє собою псоріаз,
50 краплеподібний псоріаз, псоріатичну епідермальну гіперплазію, інверсний псоріаз, гнійничковий псоріаз, еритродермічний псоріаз, у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), або (IIIB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або
55 попередження неалкогольного стеатогепатиту, неалкогольного жирового захворювання печінки, аутоімунного гепатиту, хронічного агресивного гепатиту, або первинного біліарного склерозу у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), або (IIIB), або її фармацевтично прийнятної солі або
60 гідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або

попередження розсіяного склерозу, бічного аміотропного склерозу, захворювання Гійєна-Барре, аутоімунного енцефаломієліту, хвороби Альцгеймера, великого депресивного розладу, черепно-мозкової травми, епілепсії, хвороби Паркінсона або біполярного розладу у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), або (IIIB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження захворювання Грейвса, неінфекційного увеїту, синдрому сухого ока, симпатичної офтальмії, синдрому Когана, кератокон'юнктивіту, весняного кон'юнктивіту, увеїтів, включаючи увеїти, пов'язані з хворобою Бехчета, та увеїти, викликані кришталиками, кератиту, герпетичного кератиту, конічного кератиту, епітеліальної дистрофії рогової оболонки, помутніння рогової оболонки, очного премофігусу, виразки Мурена, склериту, сухого кератокон'юнктивіту (сухості очей), фліктенули, іридоцикліту, саркоїдозу, ендокринної офтальмопатії, симпатичного офтальміту, алергічного кон'юнктивіту, очної неоваскуляризації або проліферативної діабетичної ретинопатії у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), або (IIIB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження астми, алергії, хронічного обструктивного захворювання легень, або гострого респіраторного захворювання у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), або (IIIB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження раку травного/шлунково-кишкового тракту, раку товстої кишки, раку печінки, раку шкіри, включаючи пухлину тучних клітин та плоскоклітинний рак, раку молочної залози та грудної залози, раку яєчників, раку передміхурової залози, лейкемії, дифузної велико-В-клітинної лімфоми, шкірної Т-клітинної лімфоми, неходжкінської лімфоми, раку нирок, раку легень, раку м'язів, раку кісток, раку сечового міхура, раку мозку, меланому, включаючи ротову та метастатичну меланому, саркоми Капоші, множинної міеломи, мієлопроліферативних захворювань, мієлопроліферативних розлади, гліобластоми, олігодендрогліоми, раку підшлункової залози, пухлин мозку або гліом, включаючи астроцитому; в деяких інших варіантах здійснення, лейкемія являє собою гостру мієлоїдну лейкемію, Т-клітинну гостру лімфобластну лейкемію, або Т-клітинну лейкемію дорослих, у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), або (IIIB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає спосіб лікування або попередження цукрового діабету типу I, цукрового діабету типу II, або ювеніального діабету у людини, який включає введення людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), або (IIIB), або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату.

Визначення

Як використовується по всьому даному опису та формулі винаходу, яка додається, наступні терміни мають наступні значення.

Термін "(C₂-C₄)алкеніл", як використовується в даному документі, означає вуглеводень з лінійним або розгалуженим ланцюгом, який містить від 2 до 4 атомів вуглецю, та який містить один вуглець-вуглець подвійний зв'язок. Ілюстративні приклади (C₂-C₄)алкенілу включають, але не обмежуються цим, етеніл, 2-пропеніл, 2-метил-2-пропеніл, та 3-бутеніл.

Термін "(C₁-C₄)алкокси", як використовується в даному документі, означає а (C₁-C₄)алкільну групу, як визначається в даному документі, яка приєднується до батьківського молекулярного фрагменту через атом кисню. Ілюстративні приклади (C₁-C₄)алкокси включають, але не обмежуються цим, метокси, етокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, та трет-бутокси.

Термін "(C₁-C₃)алкіл", як використовується в даному документі, означає вуглеводень з лінійним або розгалуженим ланцюгом, який містить від 1 до 3 атомів вуглецю. Ілюстративні приклади (C₁-C₃)алкілу включають метил, етил, н-пропіл, та ізо-пропіл.

Термін "(C₁-C₃)алкіл-d₁₋₇", як використовується в даному документі, означає вуглеводень з лінійним або розгалуженим ланцюгом, який містить від 1 до 3 атомів вуглецю, при цьому від одного до семи атомів водню є заміщеними на дейтерій (²H або D). Ілюстративні приклади (C₁-C₃)алкіл-d₁₋₇ включають метил-d₃, етил-d₅, та етил-2,2,2-d₃.

Термін "(C₁-C₄)алкіл", як використовується в даному документі, означає вуглеводень з лінійним або розгалуженим ланцюгом, який містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Ілюстративні приклади (C₁-C₄)алкіл включають метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, втор-бутил,

ізо-бутил, та трет-бутил.

Термін "(С₁-С₄)алкіл-d₁₋₉", як використовується в даному документі, означає вуглеводень з лінійним або розгалуженим ланцюгом, який містить від 1 до 4 атомів вуглецю при цьому від одного до дев'яти атомів водню є заміщеними на дейтерій (²H або D). Ілюстративні приклади

5 (С₁-С₄)алкіл-d₁₋₉ включають метил-d₃, етил-d₅, та етил-2,2,2-d₃.

Термін "(С₁-С₆)алкіл", як використовується в даному документі, означає вуглеводень з лінійним або розгалуженим ланцюгом, який містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Ілюстративні приклади (С₁-С₆)алкіл включають, але не обмежуються цим, метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, втор-бутил, ізо-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізо-пентил, неопентил, та н-гексил.

10 Термін "(С₁-С₄)алкілкарбоніл" як використовується в даному документі, означає (С₁-С₄)алкільну групу, як визначається в даному документі, яка приєднується до батьківського молекулярного фрагменту через карбонільну групу, як визначається в даному документі. Ілюстративні приклади (С₁-С₄)алкілкарбонілу включають, але не обмежуються цим, ацетил, 1-оксопропіл, та 2,2-диметил-1-оксопропіл.

15 Термін "карбоніл", як використовується в даному документі, означає -C(=O)- групу.

Термін "ціано", як використовується в даному документі, означає -CN групу.

Термін "(С₃-С₄)циклоалкіл", як використовується в даному документі, означає насичену циклічну вуглеводневу групу, яка складається з 3-4 атомів вуглецю, приклади (С₃-С₄)циклоалкілу включають циклопропіл та циклобутил. (С₃-С₄)циклоалкільні групи за винаходом є необов'язково заміщеними 1, 2, або 3 замісниками, які незалежно являють собою

20 (С₁-С₄)алкіл, CN, галоген, або OH.
Термін "(С₃-С₄)циклоалкіл(С₁-С₄)алкіл", як використовується в даному документі, означає (С₃-С₄)циклоалкіл, як визначається в даному документі, яка приєднується до батьківського молекулярного фрагменту через (С₁-С₄)алкільну групу, як визначається в даному документі. Ілюстративні приклади (С₃-С₄)циклоалкіл(С₁-С₄)алкілу включають циклопропілметил, 2-циклопропілетил, 2-циклопропілпропіл, 3-циклопропілпропіл, циклобутилметил, 2-циклобутилметил, 2-циклобутилпропіл, та 3-циклобутилпропіл.

Термін "(С₃-С₅)циклоалкіл", як використовується в даному документі, означає насичену циклічну вуглеводневу групу, яка складається з від 3 до 5 атомів вуглецю, приклади (С₃-С₅)циклоалкілу включають циклопропіл, циклобутил, та циклопентил. (С₃-С₅)циклоалкільні групи за винаходом є необов'язково заміщеними 1, 2, або 3 замісниками, які незалежно являють собою

30 (С₁-С₄)алкіл, CN, галоген, або OH.
Термін "галоген" або "атом галогену", як використовується в даному документі, означає -Cl, -Br, -I або -F.

35 Термін "галоген(С₁-С₄)алкокси", як використовується в даному документі, означає щонайменше один атом галогену, як визначається в даному документі, який приєднується до батьківського молекулярного фрагменту через (С₁-С₄)алкокси групу, як визначається в даному документі. Ілюстративні приклади галоген(С₁-С₄)алкокси включають, але не обмежуються цим, хлорметокси, дифторметокси, 2-фторетокси, трифторметокси, та пентафторетокси.

40 Термін "галоген(С₁-С₃)алкіл", як використовується в даному документі, означає щонайменше один атом галогену, як визначається в даному документі, який приєднується до батьківського молекулярного фрагменту через (С₁-С₃)алкільну групу, як визначається в даному документі. Ілюстративні приклади галоген(С₁-С₃)алкілу включають, але не обмежуються цим, хлорметил, дифторметил, 2-фторетил, трифторметил, та пентафторетил.

45 Термін "галоген(С₁-С₄)алкіл", як використовується в даному документі, означає щонайменше один атом галогену, як визначається в даному документі, який приєднується до батьківського молекулярного фрагменту через (С₁-С₄)алкільну групу, як визначається в даному документі. Ілюстративні приклади галоген(С₁-С₄)алкілу включають, але не обмежуються цим, хлорметил, 2-фторетил, трифторметил, та пентафторетил.

50 Термін "гетероцикл" або "гетероцикліл", як використовується в даному документі, означає 4, 5, або 6 членнн кільце, яке містить один N-гетероатом та необов'язково 1 або 2 додаткових гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з O, N, та S. Ілюстративні приклади гетероциклілу включають, але не обмежуються цим, азетидиніл, імідазолідиніл, морфолініл, оксадіазолідиніл, оксазолідиніл, піперазиніл, піперидиніл, піразолідиніл, піролідиніл, тіадіазолідиніл, тіазолідиніл, та тіоморфолініл. Гетероциклічні групи за винаходом є необов'язково заміщеними 1, 2, або 3 (С₁-С₄)алкільними групами.

55 Термін "гідроксі(С₁-С₄)алкіл", як використовується в даному документі, означає щонайменше одну гідрокси групу, як визначається в даному документі, яка приєднується до батьківського молекулярного фрагменту через (С₁-С₄)алкільну групу, як визначається в даному документі. Ілюстративні приклади гідроксі(С₁-С₄)алкілу включають, але не обмежуються цим,

60

гідроксиметил, 2-гідроксіетил, 3-гідроксипропіл, 2,4-дигідроксибутил, та 2,3-дигідроксипропіл.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичні комбінації для місцевого застосування, які містять сполуку формули (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), або (IIIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, в комбінації з іншим фармацевтичним агентом для лікування захворювань, станів та/або захворювань, описаних в даному документі. Прийнятні фармацевтичні агенти, які можуть використовуватись в комбінації зі сполуками за представленим винаходом для місцевого застосування включають, але не обмежуються цим: другу сполуку формули (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), або (IIIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат; ізоферментний інгібітор PDE4, який включає, але не обмежується цим, ампреміласт, рофлуміласт, роліпрам, пікламіласт, крисаборол, PF-07038124, PF-07091905, PF-07090414, PF-07062087, PF-07062077, та PF-07057566; кортикостероїд, який включає, але не обмежується цим, флуоцинонід, дезоксиметазон, мометазон, триамцинолон, бетаметазон, алклометазон, дезонід, гідрокортизон, LEO-134310A та мапракорат; інгібітор кальциневрину, який включає, але не обмежується цим, такролімус, пімекролімус та циклоспорин; інгібітор JAK, який включає, але не обмежується цим, тофацитиніб, JTE-052, барицитиніб, упадацитиніб, PF-04965842, PF-06651600 та PF-06700841; інгібітори TYK, які включають, але не обмежуються цим, PF-06826647 та BMS-986165; інгібітор ITK, який включає, але не обмежується цим, JTE-051; інгібітор SYK, який включає, але не обмежується цим, фостаматиніб, цердулатиніб, ентосплетиніб, TAK-659, ASN-002 та GS-9876; інгібітор тирозинкінази, який включає, але не обмежується цим, цердулатиніб; інгібітор IRAK4, який включає, але не обмежується цим, 1-(((2S, 3S, 4S)-3-етил-4-фтор-5-оксопіролідин-2-іл)метокси)-7-метоксиізохінолін-6 карбоксамід; протизапальний агент, який включає, але не обмежується цим, WBI-1001 та MRX-6; похідні ретиноєвої кислоти, які включають, але не обмежуються цим, алітретіноїн; селективний агоніст печінкового рецептора X (LXR), який включає, але не обмежується цим, VTP-38543; антагоністи рецептора H4, які включають, але не обмежуються цим, ZPL-389; антагоністи рецептора NK1, які включають, але не обмежуються цим, апрелітант та традипітант; антагоністи рецептора CRTH2, які включають, але не обмежуються цим, февіпірант та OC-459; інгібітори хімази, які включають, але не обмежуються цим, SUN 13834; інгібітори GATA-3, які включають, але не обмежуються цим, SB-011; та зворотний агоніст RORC2, який включає, але не обмежується цим, PF-06763809, ESR-114, VTP-43742, ARN6039, TAK-828, RTA-1701, BOS-172767, AUR-101 та JTE-451.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичні комбінації для перорального введення, які містять сполуку формули (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), або (IIIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, в комбінації з іншим фармацевтичним агентом для лікування захворювань, станів та/або розладів, описаних в даному документі. Прийнятні фармацевтичні агенти, які можуть використовуватись в комбінації зі сполуками за представленим винаходом для перорального введення включають, але не обмежуються цим: другу сполуку формули (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), або (IIIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат; пероральні протизапальні агенти, які включають, але не обмежуються цим, аспірин, ібупрофен, напроксен, суліндак, індометацин, мефенамат, дроксикам, диклофенак, сульфінпіразон, піроксикам, CELEBREX®, та їх фармацевтично прийнятні солі або проліки; пероральні похідні ретиноєвої кислоти, які включають, але не обмежуються цим, алітретіноїн; пероральні селективні агоністи печінкового рецептора X (LXR), які включають, але не обмежуються цим, VTP-38543; пероральні антагоністи рецептора H4, які включають, але не обмежуються цим, ZPL-389; пероральні антагоністи рецептора NK1, які включають, але не обмежуються цим, апрелітант та традипітант; пероральні антагоністи рецептора CRTH2, які включають, але не обмежуються цим, февіпірант та OC-459; пероральні інгібітори хімази, які включають, але не обмежуються цим, SUN 13834; пероральні інгібітори GATA-3, які включають, але не обмежуються цим, SB-011; пероральні зворотні агоністи RORC2, які включають, але не обмежуються цим, ESR-114, VTP-43742, ARN6039, TAK-828, RTA-1701, BOS-172767, AUR-101 та JTE-451; пероральні інгібітори JAK, які включають, але не обмежуються цим, тофацитиніб, JTE-052, барицитиніб, упадацитиніб, PF-04965842, PF-06651600, та PF-06700841; пероральні інгібітори TYK, які включають, але не обмежуються цим, PF-06826647 та BMS-986165; пероральні інгібітори ITK, які включають, але не обмежуються цим, JTE-051; пероральні інгібітори SYK, які включають, але не обмежуються цим, фостаматиніб, цердулатиніб, ентосплетиніб, TAK-659, ASN-002 та GS-9876; пероральні модулятори рецептора S1P, які включають, але не обмежуються цим, озанімод та етразимод; та пероральні інгібітори IRAK4, які включають, але не обмежуються цим, 1-(((2S, 3S, 4S)-3-етил-4-фтор-5-оксопіролідин-2-іл)метокси)-7-метоксиізохінолін-6 карбоксамід та BAY 1830839.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичні комбінації

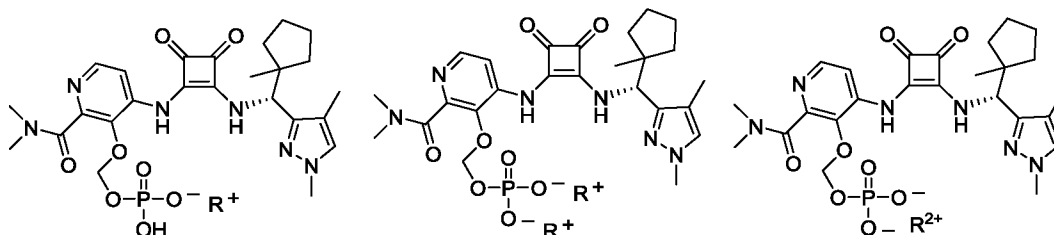
для ін'єкційного введення, які містять сполуку формули (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), або (IIIB), або її фармацевтично прийнятну сіль або гідрат, в комбінації з іншим фармацевтичним агентом для лікування захворювань, станів та/або розладів, описаних в даному документі. Прийнятні фармацевтичні агенти, які можуть використовуватись в комбінації зі сполуками за представленим винаходом для ін'єкційного введення включають, але не обмежуються цим: інгібітори TNF α , які включають, але не обмежуються цим, інфліксімаб, адалімумаб, голімумаб, та цертолізумабу пегол; анти-MAdCAM, які включають, але не обмежуються цим, SHP647; анти-IL-12 P40, які включають, але не обмежуються цим, устекінумаб; анти-IL-23 P19, які включають, але не обмежуються цим, ризанкізумаб, мірікізумаб, бразікумаб, гуселькумаб, та тидракізумаб; анти-IL-17, які включають, але не обмежуються цим, секукінумаб, бродалумаб та іксекізумаб; інгібітори інтегрину, які включають, але не обмежуються цим, наталізумаб, ведолізумаб та етролізумаб.

Комбінована терапія включає введення двох або більше терапевтичних агентів одночасно або послідовно. Агенти можуть вводитись в будь-якому порядку. Альтернативно, декілька терапевтичних агентів можуть комбінуватися в одній композиції, яка може вводитись пацієнту. Наприклад, одна фармацевтична композиція може містити сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, складний ефір або проліки відповідно до формули (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), або (IIIB), інший терапевтичний агент або його фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, складний ефір або проліки, та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт або носій.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" або "сіль, " як використовується в даному документі, стосується солей, які є відомими в даній галузі. Наприклад, S. M. Berge et al. описують фармацевтично прийнятні солі докладно в J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977), яка є включеною в даний документ у вигляді посилання. Приклади фармацевтично прийнятних, нетоксичних кислотно адитивних солей являють собою солі аміногрупи, утворені з неорганічних кислот, таких як гідрохлоридна кислота, гідробромідна кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота та перхлорна кислота, або з органічних кислот, таких як оцтова кислота, щавелева кислота, малеїнова кислота, винна кислота, димонна кислота, бурштинова кислота, або маленова кислота або із зістосуванням інших способів, які використовуються в даній галузі, таких як іонний обмін. Інші фармацевтично прийнятні солі включають нітрат, бісульфат, борат, форміат, бутират, валерат, 3-фенілпропіонат, камфорат, адипат, бензоат, безилат, олеат, пальмітат, стеарат, лаурат, лактат, фумарат, аскорбат, аспартат, нікотинат, п-толуолсульфонат, камфоросульфат, метансульфонат, 2-гідроксіетансульфонат, глюконат, глюкогептонат, лактобіонат, гліцерофосфат, пектинат, лаурилсульфат, та подібні, солі металів, такі як натрієві, калієві, магнієві або кальцієві солі або аміно-солі, такі як амонієві солі, триетиламонієві солі, та подібні, всі з яких можуть бути отримані відповідно до загальноприйнятих способів.

Основні адитивні солі можуть бути отримані *in situ* під час кінцевого виділення та очистки сполук за даним винаходом за рахунок взаємодії гідрокси групи в 3-положенні N, N-диметилпіколінамідного фрагмента з прийнятною основою, такою як гідроксид, карбонат або бікарбонат фармацевтично прийнятного катіону металу або аміаку або органічного первинного, вторинного або третинного аміну. Фармацевтично прийнятні солі включають, але не обмежуються цим, катіони на основі лужних металів або лужноземельних металів, таких як літієві, натрієві, калієві, кальцієві, магнієві та алюмінієві солі та подібні, та нетоксичний четвертинний амонієвий та амінний катіони, включаючи амонію, тетраметиламонію, тетраетиламонію, метиламонію, диметиламонію, триметиламонію, триетиламонію, діетиламонію, етиламонію та подібні. Інші ілюстративні органічні аміни, прийнятні для утворення основних адитивних солей включають етилендіамін, етаноламін, діетаноламін, піперидин, піперазин та подібні.

Представлений винахід також включає фармацевтично прийнятні солі проліків сполук за представленим винаходом. Ілюстративні приклади включають, але не обмежуються цим, сполуки, показані нижче, при цьому R⁺ являє собою катіон літію, натрію, калію, амонію, тетраметиламонію, тетраетиламонію, метиламонію, диметиламонію, триметиламонію, триетиламонію, діетиламонію, етиламонію та подібні, та при цьому R²⁺ являє собою катіон кальцію, магнію, алюмінію, та подібні.



Сполуки за представленим винаходом можуть бути виділені та використовуватися самі по собі у формі їх фармацевтично прийнятних солей, включаючи солі проліків. У відповідності з представленим винаходом, сполуки з декількома основними атомами азоту можуть утворювати солі з різною кількістю еквівалентів ("екв.") кислота. Сполуки з декількома кислотними групами можуть утворювати основні адитивні солі з різною кількістю еквівалентів ("екв.") основної адитивної молекули або позитивного протиіону. Практикам буде зрозуміло, що всі такі солі входять в обсяг представленого винаходу.

Представлений винахід охоплює сполуки формули (IA), (IB), (IIA), (IIB), (III A), або (III B), одержувані синтетичними або метаболічними процесами. Одержання сполук за винаходом шляхом метаболічних процесів включає процеси, які відбуваються в організмі людини або тварини (*in vivo*) або процеси, які відбуваються *in vitro*.

Представлений винахід також стосується фармацевтично активних метаболітів, які утворюються шляхом біотрансформації *in vivo* сполук формули (IA), (IB), (IIA), (IIB), (III A), або (III B). Термін фармацевтично активний метаболіт, як використовується в даному документі, стосується сполуки, яка утворюється шляхом біотрансформації *in vivo* сполук формули (IA), (IB), (IIA), (IIB), (III A), або (III B). Ретельне обговорення біотрансформації є представленим в (Goodman and Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, seventh edition, MacMillan Publishing Company, New York, NY, (1985)).

При використанні у вищезазначених або інших видах лікування терапевтично ефективна кількість однієї із сполук за представленим винаходом може застосовуватися в чистому вигляді або, коли такі форми існують, у вигляді фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру, аміду, або проліків. Альтернативно, сполука може вводиться як фармацевтична композиція, яка містить сполуку, що викликає зацікавленість, в комбінації з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями. Фраза "терапевтично ефективна кількість" сполуки за представленим винаходом означає достатню кількість сполуки для лікування захворювань, станів або розладів, зазначених в даному документі, при розумному співвідношенні користь/ризик, яке застосовується до будь-якого конкретного пацієнта буде залежати від різних чинників, включаючи захворювання, яке лікується, та тяжкість захворювання; активність конкретної сполуки, яка використовується; конкретну композицію, яка використовується; вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать та дієта пацієнта; час введення, шлях введення, та швидкість виведення конкретної сполуки, яка використовується; тривалість лікування; лікарські засоби, які використовуються, в комбінації або є сумісними з конкретною сполукою, яка використовується; та подібні чинники, добре відомі в медичній галузі.

Фармацевтичні композиції або препарати

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід передбачає фармацевтичні композиції, або препарати, які містять терапевтично ефективну кількість сполуки за представленим винаходом та фармацевтично прийнятний ексципієнт, розріджувач або носій. Фармацевтичні композиції, або препарати, за даним винаходом можуть вводиться людям та іншим ссавцям місцево, перорально, парентерально, інтрацистернально, інтравагінально, інтраперитонеально, букально, як пероральний спрей, як назальний спрей, ректально у вигляді супозиторію або в форма ліпосоми.

Типова фармацевтична композиція або препарат отримують шляхом змішування сполуки за представленим винаходом та носія, розріджувача або ексципієнта. Прийнятні носії, розріджувачі та ексципієнти включають матеріали такі як вуглеводи, воски, водорозчинні та/або водонабрякаючі полімери, гідрофільні або гідрофобні матеріали, желатин, олії, розчинники, воду тощо. Конкретний носій, розріджувач або ексципієнт, який використовується, буде залежати від засобів та цілей, для яких застосовується сполука за представленим винаходом. Прийнятні водні розчинники включають воду, етанол, пропіленгліколь, поліетиленгліколі (наприклад, ПЕГ400, ПЕГ300), тощо та їх суміші. Препарати можуть також включати один або декілька буферів, стабілізуючих агентів, поверхнево-активних речовин, зволожуючих агентів,

змащуючих агентів, емульгаторів, суспендуючих агентів, консервантів, антиоксидантів, матуючих агентів, ковзних речовин, технологічних допоміжних речовин, барвників, підсолоджувачів, одоруючих агентів, ароматизуючих агентів та інших відомих добавок для забезпечення прийняттого зовнішнього вигляду лікарського засобу (тобто, сполуки за
5 представленим винаходом або її фармацевтичної композиції) або допомоги у виробництві фармацевтичного продукту (тобто для застосування у виробництві лікарського засобу).

Препарати можуть бути отримані із застосуванням звичайних процедур розчинення та змішування. Наприклад, основна лікарська речовина (тобто, сполука за представленим
10 винаходом або стабілізована форма сполуки (наприклад, комплекс із похідною циклодекстрину або іншим відомим комплексуючим агентом)) розчиняється у відповідному розчиннику в присутності одного або декількох ексципієнтів, описаних вище. Швидкість розчинення погано розчинних у воді сполук може бути підвищена за рахунок застосування висушеної розпиленням дисперсії, такої як дисперсія, описана в Takeuchi, H., et al. in "Enhancement of the dissolution rate of a poorly water-soluble drug (tolbutamide) by a spray-drying solvent deposition спосіб and disintegrants" J. Pharm. Pharmacol., 39, 769-773 (1987); та EP0901786 B1 (US2002/009494), які є
15 включеними в даний документ у вигляді посилання. Сполука за представленим винаходом, як правило, формулюється у фармацевтичні лікарські форми, щоб забезпечити легко контрольоване дозування лікарського засобу та надати пацієнту естетичний та зручний у використанні продукт.

Фармацевтична композиція, або препарат, для застосування може бути упакована різними способами в залежності від способу, який використовується для введення лікарського засобу. Як правило, виріб для розповсюдження включає контейнер, в якому зберігається фармацевтичний препарат у відповідній формі. Прийнятні контейнери включають матеріали, такі як пляшки (пластикові та скляні), пакетики, ампули, поліетиленові пакети, металеві балони,
20 та подібні. Контейнер може також включати захищений від фальсифікації комплект для запобігання необережному доступу до вмісту упаковки. Крім того, на контейнері розташовується етикетка, яка описує вміст контейнера. Етикетка може також містити відповідні попередження.

Термін "фармацевтично прийнятний носій" стосується середовища-носія, яке забезпечує належну доставку ефективної кількості активного агента, як визначається в даному документі, не впливає на ефективність біологічної активності активного агента, та є досить нетоксичним для господаря або пацієнта. Ілюстративні носії включають воду, олії, як рослинні, так і мінеральні, основи для крему, основи для лосьйону, основи для мазей та подібні. Дані основи включають суспендуючі агенти, загусники, підсилювачі проникнення тощо. Додаткова інформація, яка стосується носіїв може бути знайдена в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), який є включеним в даний документ у вигляді посилання. Додаткові приклади матеріалів, які можуть служити фармацевтично прийнятними носіями, являють собою цукри, такі як лактоза, глюкоза та сахароза; крохмаль, такі як кукурудзяний крохмаль та картопляний крохмаль; целюлозу та її похідні, такі як натрію карбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза та целюлози ацетат; порошкоподібний трагакант;
35 солод; желатин; тальк; ексципієнти, такі як масло-какао та воски для супозиторіїв; олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія, сафлорова олія, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія та соєва олія; гліколи; такий пропіленгліколь; складні ефіри, такі як етилолеат та етилаурат; агар; буферні агенти, такі як магнію гідроксид та алюмінію гідроксид; альгінову кислоту; непірогенну воду; ізотонічний сольовий розчин; розчин Рінгера; етиловий спирт та фосфатні буферні розчини, а також інші нетоксичні сумісні змащувальні речовини, такі як натрію лаурилсульфат та магнію стеарат, а також забарвлюючі агенти, вивільняючі агенти, агенти покриття, підсолоджувачі, ароматизуючі та одоруючі агенти, консерванти та антиоксиданти можуть також бути присутніми в композиції, відповідно до рішення формулятора.

Термін "фармацевтично прийнятний місцевий носій" стосується фармацевтично прийнятних носіїв, як описується в даному документі вище, прийнятних для місцевого застосування. Неактивний носій для рідини або крему, здатний суспендувати або розчинити активний(і) агент(и), та який має властивості бути нетоксичним та невикликаючим запалення при нанесенні на шкіру, нігті, волосся, кігті або копита, є прикладом фармацевтично прийняттого місцевого носія. Даний термін є спеціально призначеним для охоплення матеріалів-носіїв, дозволених для
40 застосування також у косметичі для місцевого застосування.

Термін "місцеве введення" стосується нанесення фармацевтичного агента на зовнішню поверхню шкіри нігтів, волосся, кігтів або копит, таким чином, що агент перетинає зовнішню поверхню шкіри, нігтів, волосся, кігтя або копита та потрапляє в тканини, які лежать нижче. Місцеве введення включає нанесення композиції на неушкоджену шкіру шкіру, нігті, волосся,
45 кіготь або копито, або на зламану, ушкоджену або відкриту рану шкіри, нігтя, волосся, кігтя або

копита. Місцеве введення фармацевтичного агента може в результаті призвести до обмеженого розподілення агента по шкірі та навколишніх тканин або, коли агент видаляється із зони обробки током крові, може в результаті призвести до системного розподілення агента.

5 Дозовані форми для місцевого або трансдермального введення сполуки за представленим винаходом включають мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, порошки, розчини, спреї, інгалятори або пластири. Активний компонент змішують у стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм та будь-якими необхідними консервантами або буферами, якщо це буде потрібно. Сполуки, які є леткими, можуть вимагати змішування із спеціальними формулюючими агентами або із спеціальними пакувальними матеріалами для забезпечення належної доставки 10 дози. Крім того, сполуки за представленим винаходом, які мають погану проникність в шкіру людини, можуть вимагати одного або декількох підсилювачів проникності, тоді як сполуки, які швидко всмоктуються через шкіру, можуть вимагати формулювання з уповільнюючими всмоктування агентами або бар'єрами.

15 Мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, порошки та розчини для місцевого застосування можуть містити, крім активної сполуки за представленим винаходом, фармацевтично прийнятні ексципієнти, такі як тваринні та рослинні жири, олії, воски, парафіни, крохмаль, трагакант, похідні целюлози, поліетиленгліколи, силікони, бентоніти, кремнієва кислота, тальк, оксид цинку, консерванти, антиоксиданти, ароматизатори, емульгатори, барвники, інертні наповнювачі, агенти проти подразнення, клейові речовини, ароматичні речовини, замутнюючі агенти, 20 антиоксиданти, гелеутворюючі агенти, стабілізатори, поверхнево-активні речовини, пом'якшуючі речовини, забарвлюючі агенти, консерванти, буферні агенти, підсилювачі проникнення, або їх суміші. Ексципієнти для зовнішнього застосування не повинні впливати на ефективність біологічної активності активного агента та не повинні бути шкідливими для епітеліальних клітин або їх функції.

25 Термін "підсилювач здатності проникності" або "підсилювач проникнення" відноситься до збільшення проникності шкіри, нігтів, волосся, кігтів або копит до лікарського засобу з метою збільшення швидкості проникнення лікарського засобу через шкіру, нігті, волосся, кіготь або копито. Посилене проникнення, здійснене за рахунок застосування таких підсилювачів може спостерігатися, наприклад, шляхом вимірювання швидкості дифузії лікарського засобу через 30 шкіру, нігті, волосся, кіготь або копито тварин або людини з використанням дифузійного клітинного апарату. Дифузійна клітина є описаною Merritt et al. Diffusion Apparatus for Skin Penetration, J of Controlled Release, 1 (1984) pp. 161-162. Термін "підсилювач просочування" або "підсилювач проникнення" має на увазі агент або суміш агентів, які самостійно або в комбінації діють для збільшення проникності шкіри, нігтів, волосся або копит для лікарського засобу.

35 Термін "трансдермальна доставка" відноситься до дифузії агента через бар'єр шкіри, нігтів, волосся, кігтів або копит в результаті місцевого введення або іншого застосування композиції. Роговий шар виступає бар'єром, та тільки декілька фармацевтичних засобів є здатними проникати через неушкоджену шкіру. Навпаки, епідерміс та дерма є здатними до проникнення для багатьох розчинених, та, таким чином, всмоктування лікарських засобів відбувається легше 40 через шкіру, нігті, волосся, кіготь або копито, які стираються або іншим чином позбавляються рогового шару з оголенням епідермісу. Трансдермальна доставка включає ін'єкцію або іншу доставку через будь-яку ділянку шкіри, нігтів, волосся, кігтя або копита, або слизову оболонку та всмоктування або проникнення через решту частини. Всмоктування через неушкоджену шкіру, ніготь, волосся, кіготь або копито може бути посилене за рахунок розміщення активного агента у відповідному фармацевтично прийнятному носії перед нанесенням на шкіру, нігті, волосся, 45 кіготь або копито. Пасивне місцеве введення може складатися з нанесення активного агента безпосередньо на місце лікування в комбінації з пом'якшувальними засобами або підсилювачами проникнення. Як використовується в даному документі, трансдермальна доставка є призначеною включати доставку шляхом проникнення через або крізь покривну 50 поверхню, тобто шкіру, нігті, волосся, кіготь або копито.

Порошки та спреї можуть містити, на додаток до сполук за даним винаходом, лактозу, тальк, кремнієву кислоту, алюмінію гідроксид, кальцію силікати та поліамідний порошок, або суміші даних речовин. Спреї можуть додатково містити звичайні пропеленти, такі як хлорфторовуглеводні.

55 Тверді дозовані форми для перорального введення включають капсули, таблетки, драже, порошки, та гранули. В таких твердих дозованих формах, активну сполуку змішують щонайменше з одним інертним фармацевтично прийнятним носієм, таким як натрію цитрат або кальцію фосфат та/або а) наповнювачі або носії, такі як крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт та саліцилова кислота; б) в'язучі речовини, такі як карбоксиметилцелюлоза, альгірати, 60 желатин, полівінілпіролідіон, сахароза, та аравійська камедь; с) зволожувачі, такі як гліцерин;

d) дезінтегруючі агенти, такі як агар-агар, кальцію карбонат, картопляний крохмаль або крохмаль тапіоки, альгінова кислота, певні силікати та натрію карбонат; e) агенти, що уповільнюють розчин, такі як парафін; f) прискорювачі абсорбції, такі як сполуки четвертинного амонію; g) змочувальні агенти, такі як цетиловий спирт та моностеарат гліцерину; 5 h) абсорбенти, такі як каолін та бентонітова глина; та i) мастильні матеріали, такі як тальк, кальцію стеарат, магнію стеарат, тверді поліетиленгліколи, натрію лаурилсульфат, та їх суміші. У випадку капсул, таблеток та драже, дозована форма може також містити буферні агенти.

Тверді композиції подібного типу можуть також використовуватися як наповнювачі в м'яких та твердих желатинових капсулах з використанням лактози або молочного цукру, а також 10 високомолекулярних поліетиленгліколів тощо.

Тверді дозовані форми таблеток, драже, капсул, пігулок та гранул можуть бути отримані з покриттями та оболонками, такими як кишковорозчинні та інші покриття, добре відомі в галузі фармацевтичного формулювання. Вони можуть необов'язково містити замутнюючі агенти та можуть також являти собою композиції, які вивільняють активний(і) інгредієнт(и) тільки, або 15 переважно, в певній частині кишкового тракту уповільненим чином. Приклади композицій для введення, які можуть використовуватися, включають полімерні речовини та воски.

Рідкі дозовані форми для перорального введення включають фармацевтично прийнятна емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи та еліксири. На додаток до активних сполук рідкі дозовані форми можуть містити інертні розріджувачі, які зазвичай використовуються в 20 даній галузі, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, солюбілізуючі агенти та емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, олії (зокрема, бавовняну, арахісову, кукурудзяну, зародкову, оливкову, рицинову та кунжутну олії), гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленгліколи та складні ефіри жирних кислот та сорбітану, 25 та їх суміші.

Окрім інертних розріджувачів, пероральні композиції можуть також включати ад'юванти, такі як зволожуючі агенти, емульгуючі та суспендуючі агенти, підсолоджувачі, ароматизуючі та одоруючі агенти.

Термін "парентерально," як використовується в даному документі, стосується способів 30 введення, які включають внутрішньовенне, внутрішньом'язове, внутрішньочеревне, інтрастернальне, підшкірне, внутрішньосуглобове введення та інфузію. Фармацевтичні композиції за даним винаходом для парентерального ін'єкційного введення містять фармацевтично прийнятні стерильні водні або неводні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії та стерильні порошки для відновлення в стерильні ін'єкційні розчини або дисперсії. 35 Приклади прийнятних водних та неводних носіїв, розріджувачів, розчинників або наповнювачів включають воду, етанол, поліоли (пропіленгліколь, поліетиленгліколь, гліцерин, та подібні), їх прийнятні суміші, рослинні олії (наприклад, оливкова олія) та ін'єкційні органічні складні ефіри, такі як як етилолеат. Належна текучість може підтримуватися, наприклад, за рахунок застосування покриття, такого як лецитин, за рахунок підтримування необхідного розміру 40 частинок у випадку дисперсій, та за рахунок застосування поверхнево-активних речовин.

Ін'єкційні депо-форми виготовляються шляхом формування мікрокапсульованих матриць лікарського засобу в здатних до біологічного розкладання полімерах, таких як полілактид-полігліколід. В залежності від співвідношення лікарського засобу до полімеру та природи конкретного використовуваного полімеру, швидкість вивільнення лікарського засобу може 45 регулюватися. Приклади інших здатних до біологічного розкладання полімерів включають полі(орто-складні ефіри) та полі(ангідриди). Депо-ін'єкційні препарати також готують шляхом введення лікарського засобу в ліпосоми або мікроемульсії, які є сумісними з тканинами організму.

Ін'єкційні препарати можуть бути стерилізовані, наприклад, шляхом фільтрування через бактеріозберігаючий фільтр або шляхом включення стерилізуючих агентів у формі стерильних 50 твердих композицій, які можуть бути розчинені або дисперговані в стерильній воді або іншому стерильному ін'єкційному середовищі безпосередньо перед використанням.

Ін'єкційні препарати, наприклад, стерильні ін'єкційні водні або олійні суспензії можуть бути сформульовані з використанням прийнятних диспергуючих або змочувальних агентів та 55 суспендуючих агентів. Стерильний ін'єкційний препарат може також являти собою стерильний ін'єкційний розчин, суспензію або емульсію в нетоксичному, парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, такому як розчин у 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних носіїв та розчинників, які можуть використовуватися, є вода, розчин Рінгера, U.S.P. та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні фіксовані олії зазвичай використовуються як розчинник або 60 суспензійне середовище. Для цієї мети може використовуватися будь-яка м'яка фіксована олія,

включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, використовуються для приготування ін'єкцій.

5 Фармацевтичні композиції, або препарати, для ректального або вагінального введення переважно являють собою супозиторії, які можуть бути отримані шляхом змішування сполук за даним винаходом з прийнятні неподразнюючими носіями, такими як масло-какао, поліетиленгліколь або віск для супозиторіїв, які є твердими при температурі навколишнього середовища, але рідкими при температурі тіла, та тому, плавляться в прямій кишці або порожнині піхви та вивільняють активну сполуку.

10 Сполуки за представленим винаходом можуть також вводитися у формі ліпосом. Ліпосоми, як правило, отримують з фосфоліпідів або інших ліпідних речовин та утворюються з моно- або багат шарових гідратованих рідких кристалів, які дисперговані у водному середовищі. Використовуватись може будь-який нетоксичний, фізіологічно прийнятний та здатний до метаболізування ліпід, здатний утворювати ліпосоми. Представлені композиції у формі ліпосом можуть містити, на додаток до сполук за представленим винаходом, стабілізатори, консерванти, та подібні. Переважні ліпіди являють собою природні та синтетичні фосфоліпіди 15 та фосфатидилхоліни (лецитини), які використовуються окремо або разом. Способи формування ліпосом є відомими в даній галузі техніки. Дивіться, наприклад, Prescott, Ed., *Spocibc in Cell Biology*, Об'єм XIV, Academic Press, New York, N. Y., (1976), p 33 et seq.

20 Фармацевтичні композиції, або препарати, за представленим винаходом можуть також містити ад'юванти, такі як консерванти, зволожуючі агенти, емульгуючі агенти та диспергуючі агенти. Запобігання дії мікроорганізмів може забезпечуватися різними антибактеріальними та протигрибковими агентами, наприклад, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбіновою кислотою тощо. Також може бути бажаним включити ізотонічні агенти, наприклад, цукри, натрію хлорид тощо. Тривале всмоктування ін'єкційної фармацевтичної форми може бути здійснене за рахунок застосування агентів, які затримують всмоктування, наприклад, алюмінію моностеарату та желатину.

Фармацевтичні композиції, або препарати, за винаходом являти собою суспензії. Суспензії, на додаток до активних сполук, можуть містити суспендуючі агенти, такі як, наприклад, етоксильовані ізостеариллові спирти, складні ефіри поліоксіетилену сорбіту та сорбітану, мікрокристалічну целюлозу, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар, трагакант та їх суміші.

30 Фактичні рівні дозування активних інгредієнтів у фармацевтичних композиціях за даним винаходом можуть варіюватися таким чином, щоб отримати кількість активної(их) сполуки(и), яка є ефективною для досягнення бажаної терапевтичної відповіді для конкретного пацієнта, композицій та способу введення. Вибраний рівень дозування буде залежати від активності конкретної сполуки, шляху введення, тяжкості стану, який лікується, та стану та попередньої історії хвороби пацієнта, який лікується. Однак у межах навичок фахівця в даній галузі, починає дозування сполуки на рівнях, нижчих ніж необхідні для досягнення бажаного терапевтичного ефекту та поступово збільшувати дозування до досягнення бажаного ефекту.

40 Загальна добова доза сполук за даним винаходом, які вводяться людині або тваринам нижчого рівня, може знаходитись в діапазоні від приблизно 0,0001 до приблизно 15 мг/кг/день. Для цілей перорального введення, більш переважні дози можуть бути в діапазоні від приблизно 0,01 до приблизно 5 мг/кг/день. Для місцевого застосування, більш переважні дози можуть бути в діапазоні від 0,001 мг/кг/день до приблизно 5 мг/кг/день. За бажанням ефективна добова доза може бути розділеною на декілька доз для цілей введення, наприклад, від двох до чотирьох окремих доз на день.

45 Фармацевтичні композиції також включають сольвати та гідрати сполук за представленим винаходом. Термін "сольват" стосується молекулярного комплексу сполуки, представленої Формулою (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), або (IIIB), її включаючи фармацевтично прийнятні солі або гідрати, з однією або декількома молекулами розчинника. Такі молекули розчинника являють собою ті, які загальноприйнято використовуються в фармацевтичній галузі, які, як відомо, є нешкідливими для реципієнта, наприклад, вода, етанол, етиленгліколь, (S)-пропіленгліколь, (R)-пропіленгліколь, та подібні, Термін "гідрат" стосується комплексу, в якому молекулою розчинника є вода. Сольвати та/або гідрати переважно існують у кристалічній формі. Інші розчинники можуть використовуватись як проміжні сольвати в отриманні більш бажаних сольватів. Проміжні розчинники включають, але не обмежуються цим, метанол, метил-трет-бутиловий простий ефір, етилацетат, метилацетат, 1,4-бутин-діол, та подібні.

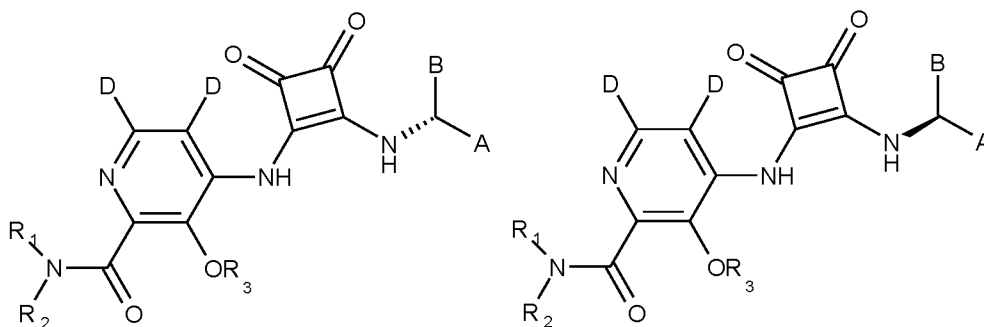
50 Сполуки за представленим винаходом можуть існувати в більше ніж одній кристалічній формі. Поліморфи сполук формул (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), або (IIIB), та їх солей (включаючи сольвати та гідрати) є частиною даного винаходу та можуть бути отримані шляхом кристалізації сполуки за представленим винаходом за різних умов, наприклад, використання різних 60

розчинників або різних сумішей розчинників для перекристалізації; кристалізація при різних температурах; різні режими охолодження, від дуже швидкого до дуже повільного охолодження під час кристалізації. Поліморфи також можуть бути отримані нагріванням або плавленням сполуки за представленим винаходом з подальшим поступовим або швидким охолодженням.

5 Наявність поліморфів може бути визначена за допомогою спектроскопії ядерно-магнітного резонансу (ЯМР) із твердим зондом, інфрачервоної (ІЧ-спектроскопії), диференціальної скануючої калориметрії, порошкової рентгенівської дифракції або таких інших методів.

Даний винахід також включає мічені ізотопами сполуки, ідентичні сполукам, описаним формулами (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), та (IIIB) але з огляду на те, що один або декілька атомів є заміненіми на атом, який має атомну масу або масове число, відмінне від атомної маси або масового числа, яке зазвичай зустрічається в природі. Приклади ізотопів, які можуть бути включені в сполуки за винаходом, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, сірки та фтору, такі як ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , ^{129}I , та ^{18}F відповідно. Деякі ізотопно мічені сполуки за представленим винаходом, наприклад, ті, в які включені радіоактивні ізотопи, такі як ^3H та ^{14}C , є корисними в аналізах розподілення в тканинах лікарського засобу та/або субстратів. Ізотопи тритій (тобто, ^3H), та вуглець-14 (тобто, ^{14}C) є особливо переважними завдяки простоті їх отримання та виявлення. Крім того, заміщення важчими ізотопами, такими як дейтерій (тобто, ^2H), може надати певні терапевтичні переваги, які виникають внаслідок більшої метаболічної стабільності, наприклад, збільшення періоду напіввиведення *in vivo* або зменшення потреби дозування та, отже, може бути переважним за деяких обставин. Ізотопно мічені сполуки за представленим винаходом загалом можуть бути отримані шляхом проведення процедур, розкритих у схемах та/або в Прикладах нижче, шляхом заміщення на легкодоступний ізотопно мічений реагент неізотопно міченого реагента.

25 Зокрема, представлений винахід включає дейтеровані сполуки формули (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), та (IIIB). Будь-який з воднів, який міститься в сполуках за представленим винаходом, може бути заміщений на дейтерій, включаючи піридинові водні, як показано нижче.



30 Ілюстративні приклади дейтерованих сполук за представленим винаходом включають, але не обмежуються цим, Приклади 39 та 40.

Всі з цитованих патентів та публікацій США (включаючи всі технічні бюлетні, на які посилаються в Прикладах) є включеними в даний документ у вигляді посилання в своєму повному обсязі.

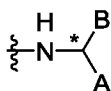
35 Сполуки за представленим винаходом, або їх фармацевтично прийнятні солі або гідрати, можуть бути отримані за способами, описаними нижче, разом із синтетичними способами, відомими в галузі органічної хімії, або модифікаціями та дериватизаціями, які є знайомими кваліфікованим фахівцям в даній галузі. Вихідні матеріали, які використовуються в даному документі, є комерційно доступними або можуть бути отримані за звичайними методами, відомими в даній галузі техніки (такими як способи, розкриті в стандартних довідниках, включаючи Compendium of Organic Synthetic Spocіbs, Vol. I-VI, опублікований Wiley-Interscience). Переважні способи включають, але не обмежуються цим, способи, описані нижче.

Протягом будь-якої з наступних синтетичних послідовностей може бути необхідним та/або бажаним захистити чутливі або реакційноздатні групи на будь-якій з відповідних молекул. Це може бути досягнуто з використанням загальноприйнятих захисних груп, таких як ті, які є описаними в T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991, та T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999, які, тим самим, є включеними у вигляді посилання.

50 Сполуки за представленим винаходом можуть бути отримані як одиничний енантіомер або як суміш індивідуальних енантіомерів, що включає рацемічні суміші. Способи отримання

переважно одиничного енантіомера із суміші індивідуальних енантіомерів або рацемічної суміші є добре відомими кваліфікованим фахівцям в галузі органічної хімії. Такі способи включають, але не обмежуються цим, переважну кристалізацію діастереомерних солей (наприклад, тартрату або камфоросульфонату), ковалентну дериватизацію хіральним, нерацемічним реагентом з подальшим розділенням отриманих в результаті діастереомерів за загальноприйнятими способами (наприклад, кристалізацією, хроматографічним розділенням або дистиляцією) та хімічною реверсією до скалемічної сполуки, або рідинною хроматографією високого/середнього тиску або надкритичною рідинною хроматографією із застосуванням хіральної нерухомої фази. Дані методи можуть проводитися на кінцевих сполуках за винаходом або на будь-яких проміжних сполуках за винаходом, які містять стереогенний центр. Крім того, для полегшення розділення за будь-яким із способів, описаних вище, сполуки за винаходом або будь-які проміжні сполуки за винаходом, які містять стереогенний центр, можуть тимчасово взаємодіяти з ахіральним реагентом, бути відокремленими, та потім повернутими до скалемічної сполуки з використанням стандартних синтетичних методів.

Сtereoізомери позначаються (R) або (S), в залежності від конфігурації замісників навколо хірального атома вуглецю. Терміни (R) та (S), які використовуються в даному документі, являють собою конфігурації, як визначено в IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., (1976), 45: 13-30. І Зокрема, стереохімія в точці приєднання змінних "A" та "B"

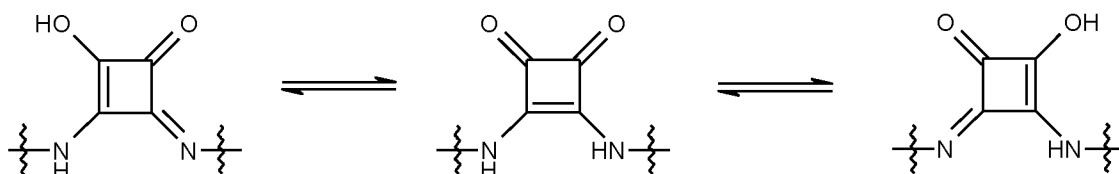


формули (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), та (IIIB) можуть незалежно являти собою або (R), або (S). Енантіомери за представленим винаходом, позначені (R), (S), або * по суті не містять іншого енантіомера. "По суті не містять" означає, що енантіомерний надлишок є більшим, ніж приблизно 90 %, переважно більшим, ніж приблизно 95 %, та більш переважно більшим, ніж приблизно 99 %. В контексті енантіомерного надлишку термін "приблизно" означає $\pm 1,0$ %. Символ * позначає хіральний атом вуглецю як або (R) або (S) за стереохімією в залежності від конфігурації замісників навколо хірального атома вуглецю.

Сполуки за представленим винаходом, не позначені (R), (S), або *, можуть існувати як рацемати (тобто 50 % (R) та 50 % (S)) або як суміш з двох енантіомерів, при цьому один енантіомер знаходиться в надлишку. Наприклад, енантіомерні суміші можуть включати (R) енантіомер в 51 % та (S) енантіомер в 49 % або навпаки, або будь-яку комбінацію з (R) та (S), іншу, ніж рацемічна суміш з 50 % (R) та 50 % (S). Представлений винахід включає рацемати та енантіомерні суміші сполук за представленим винаходом.

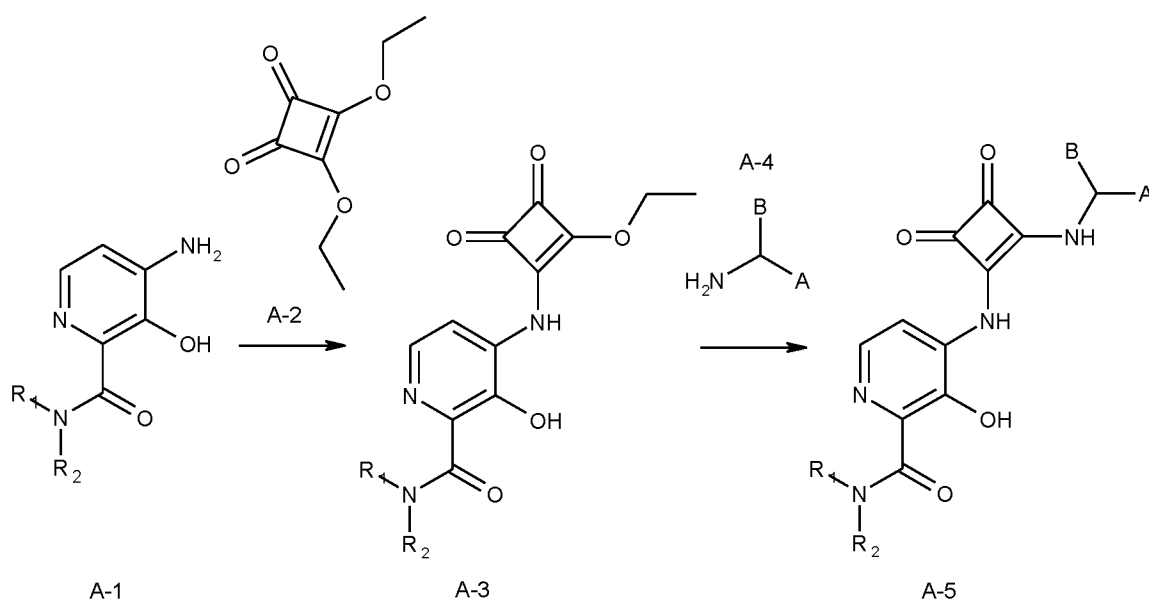
Сполуки за представленим винаходом можуть існувати у різних стабільних конформаційних формах, які можуть бути відокремленими. Торсіонна асиметрія внаслідок обмеженого обертання навколо асиметричного одинарного зв'язку, наприклад, через стеричну перешкоду або кільцеву деформацію, може дозволити розділення різних конформерів. Сполуки за представленим додатково включають кожен конформаційний ізомер сполук формули (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), (IIIB), та їх суміші.

Таутомери можуть існувати в сполуках за представленим винаходом та конкретно входять в межі обсягу представленого винаходу. Термін "таутомер," як використовується в даному документі, означає зсув протона від одного атома молекули до іншого атома тієї самої молекули, при цьому дві або більше структурно різних сполук знаходяться в рівновазі між собою. Сполуки за представленим винаходом можуть існувати у вигляді таутомерів. Представлений винахід розглядає таутомери внаслідок зсуву протонів від одного атома до іншого атома тієї самої молекули, що утворює дві або більше різних сполук, які знаходяться в рівновазі між собою. Зокрема, біс(аміно)циклобут-3-ен-1,2-діоновий фрагмент, який міститься в сполуках за представленим винаходом, може таутомеризуватися, як показано нижче, та є включеним в межі обсягу представленого винаходу.



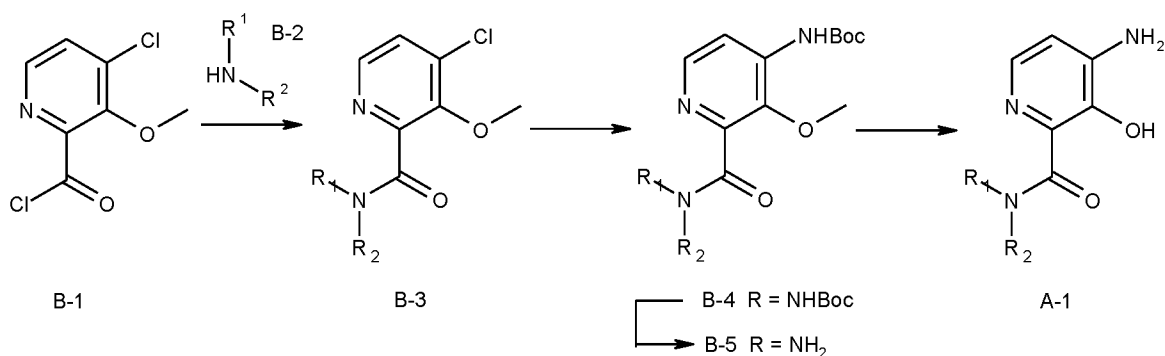
Сполуки за представленим винаходом або їх фармацевтично прийнятні солі, можуть бути отримані відповідно до схем реакцій та прикладів, розкритих в даному документі нижче. Якщо не вказано інше, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , m , n , A , B , X , R_A , R_B та R_C на схемах є такими, як визначено в Формулах (IA) та (IB) розділу Суті винаходу вище. Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що різні символи, верхні індекси та нижні індекси, які використовуються на схемах, в способах та прикладах, використовуються для зручності представлення та/або відображення порядку, в якому вони вводяться в схеми, та не є призначеними обов'язково відповідати символам, верхнім індексам або нижнім індексам у формулі винаходу, яка додається. Схеми представляють способи, які використовуються для синтезу сполук за представленим винаходом. Вони жодним чином не обмежують обсяг винаходу. Виділення та очищення продуктів здійснюються за стандартними процедурами, відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі.

Схема А



Сполуки формули (IA) та (IB) можуть бути отримані як описується на схемі А. Нуклеофільне ароматичне заміщення між амінопіридином А-1 (отриманим, як описується на схемі В) та комерційно доступним 3,4-діетоксициклобут-3-ен-1,2-діоном (А-2) дає сполуки формули А-3. Друге нуклеофільне ароматичне заміщення між А-3 та аміном А-4 (отриманим, як описується на схемі С-Г) дає сполуки формули А-5.

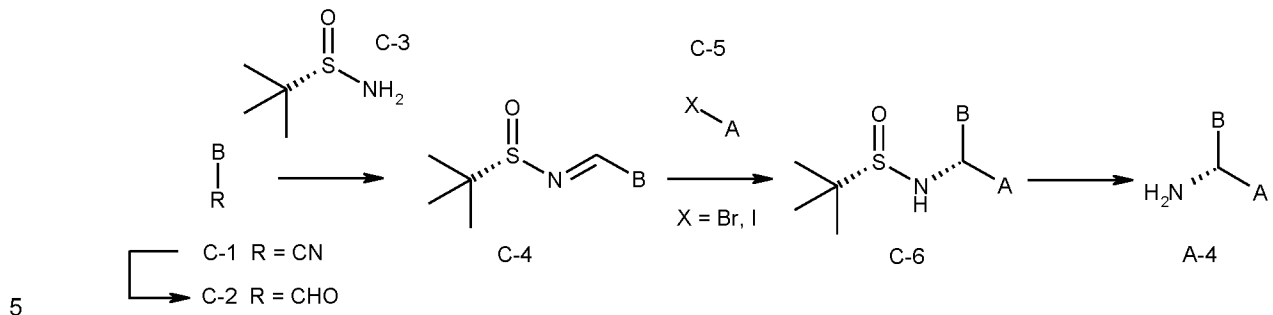
Схема В



Сполуки формули А-1, які використовуються в схемі А, можуть бути отримані, як описується на схемі В. Амідвання між комерційно доступним 4-хлор-3-метоксипіколініл хлоридом (В-1) та комерційно доступним аміном В-2 в основних умовах дає сполуки формули В-3. Сполучення Бухвальда між В-3 та трет-бутилкарбаматом дає сполуки формули В-4, які можуть піддаватися

кислотним умовам для того, щоб видалити Вос-групу та дає сполуки формули В-5. Деметилування В-5 призводить до сполуки формули А-1.

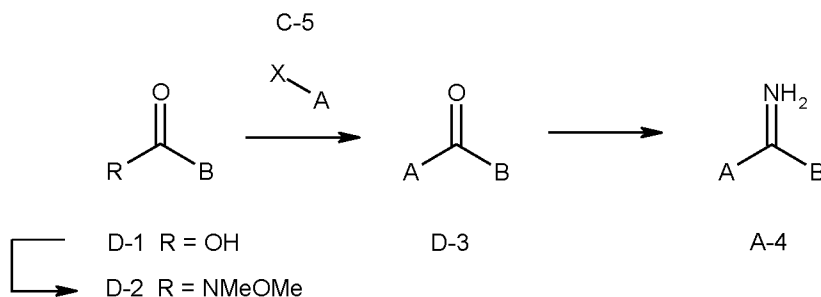
Схема С



Сполуки формули А-4, які використовуються в схемі А, де аміни є енантімерно збагачені, можуть бути отримані, як описується на схемі С. Конденсація, опосередкована титану (IV) етоксидом, альдегіду С-2 (або комерційно доступного, або отриманого шляхом відновлення відповідного нітрилу С-1, комерційно доступного або отриманого за способами, відомими в даній галузі) з (S)-2-метилпропан-2-сульфінамідом (С-3) дає сполуки формули С-4. 10
 Металювання гетероарилгалогенідами С-5, в яких Х являє собою йод або бром, дає високо діастереоселективне додавання до С-4, отримуючи сульфонаміди формули С-6, як основний діастереомер. Послідовне видалення хірального допоміжного агента в кислотних умовах 15
 призводить до сполуки формули А-4. Абсолютна стереохімія амінів А-4 може бути встановлена за способами, відомими кваліфікованим фахівцям в даній галузі, включаючи амідний аналіз Мошера та рентгенівську кристалографію монокристалу, або отриманого за аналогією до відомих сполук.

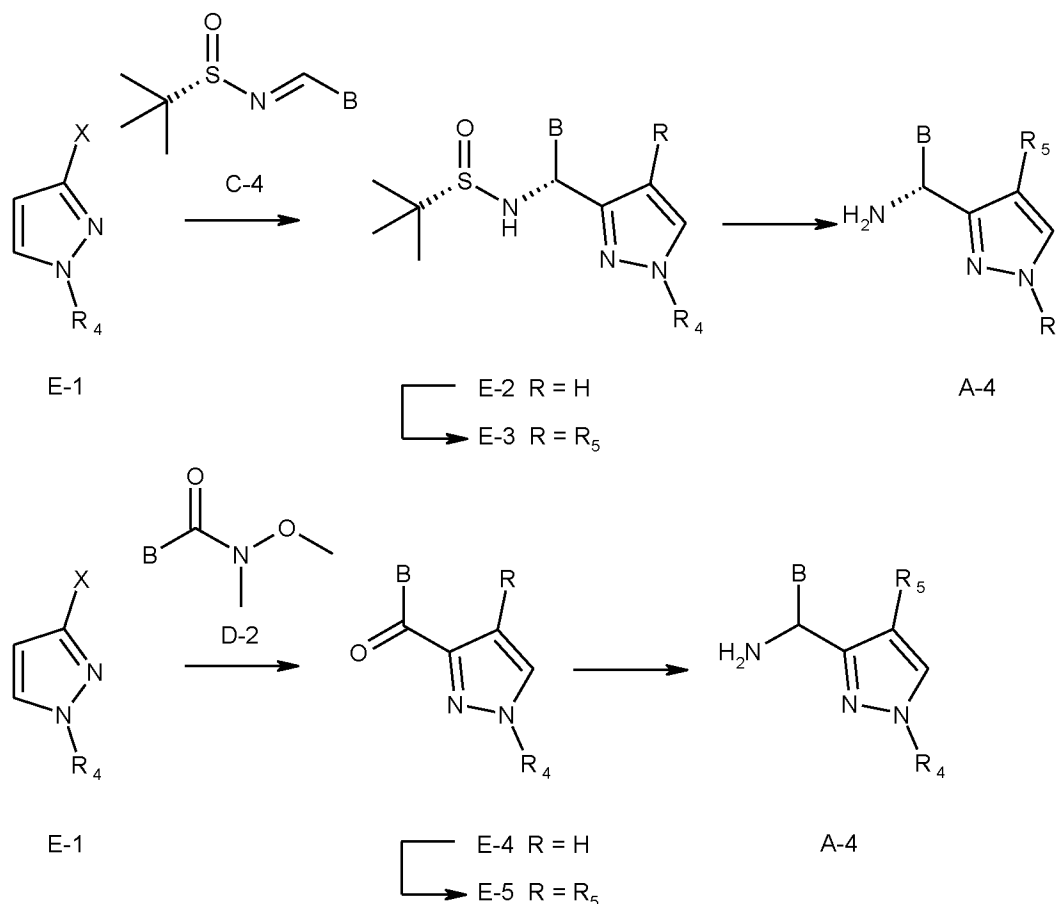
Схема D

20



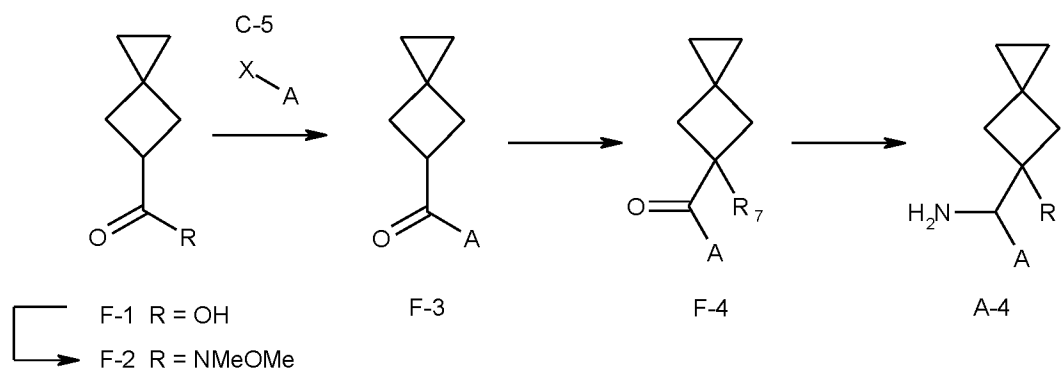
Сполуки формули А-4, які використовуються в схемі А, в якій аміни являють собою рацемічні суміші або діастереомерні суміші, можуть бути отримані, як описується на схемі D. Карбонові 25
 кислоти формул D-1 (або комерційно доступні, або отримані, як описується в даному документі нижче) можуть бути перетворені у відповідний амід Вайнреба D-2 шляхом конденсації, опосередкованої НАТУ, з метоксиметиламіном. Металювання гетероарилгалогенідами С-5, в яких Х являє собою йод або бром, з наступною взаємодією з D-2 30
 дає кетони формули D-3. Відновне амінування D-3 амонієм в метанолі дає сполуки формули А-4 як рацемічну або діастереомерну суміш.

Схема E



Альтернативно, сполуки формули А-4, де в Формулі (ІА) або (ІВ) змінна А є визначеною як
 5 заміщений піразол, можуть бути отримані з 3-галоген-1-алкілпіразолів Е-1 (R₄ = алкіл та
 X = бром або йод), як описується на схемі Е. Металювання Е-1 та його додавання до або
 сульфінаміну С-4 або аміду Вайнреба D-2 дає продукти додавання формули Е-2 або Е-4,
 відповідно. Введення замісника R₅ може здійснюватися або шляхом електрофільного
 10 ароматичного заміщення або шляхом взаємодії з NIS, та потім опосередкована металом
 реакція крос-сполучення отриманого в результаті йодиду дає сполуки формули Е-3 або Е-5. Хіральний
 допоміжний агент Е-3 потім може бути видалений в кислотних умовах, що дає сполуки формули
 А-4. Відновне амінування Е-5 амонієм в метанолі дає сполуки формули А-4.

Схема F

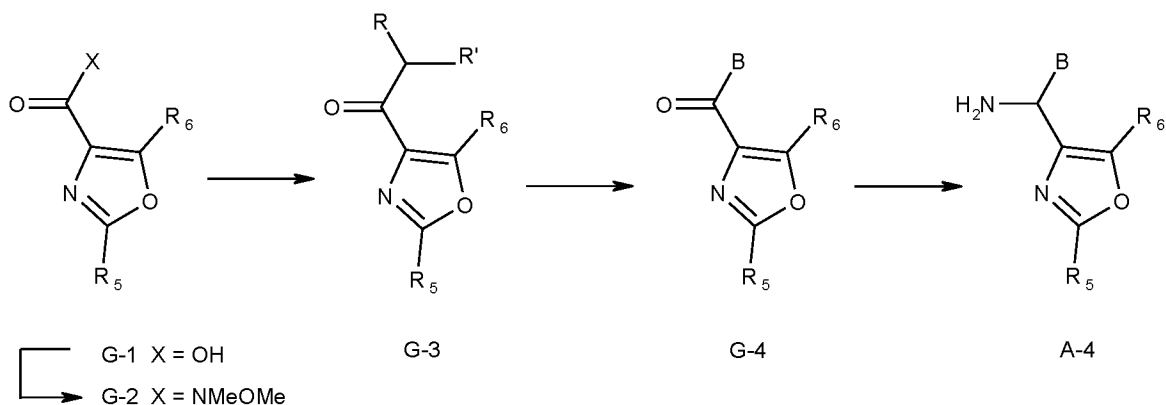


Сполуки формули А-4, які використовуються в схемі А, де в Формулі (ІА) або (ІВ) змінна В є
 визначеною як 5-метилспіро[2.3]гексан-5-іл, можуть бути отримані, як описується на схемі F.
 Комерційно доступні спіро[2.3]гексан-5-карбоніві кислоти (F-1) можуть бути перетворені у
 20 відповідний амід Вайнреба F-2 шляхом конденсації, опосередкованої НАТУ, з
 метоксиметиламіном. Металювання гетероарилгалогенідів С-5, в яких Х являє собою йод або
 бром, з наступною взаємодією з F-2 дає кетони Формули F-3. Наступне алкілування F-3 з

використанням алкілгалогеніду (такого як йодметан або йодетан) та прийнятної основи з наступним відновним амінуванням з використанням амонію в метанолі, дає сполуки Формули А-4 у вигляді рацемічної суміші.

Схема G

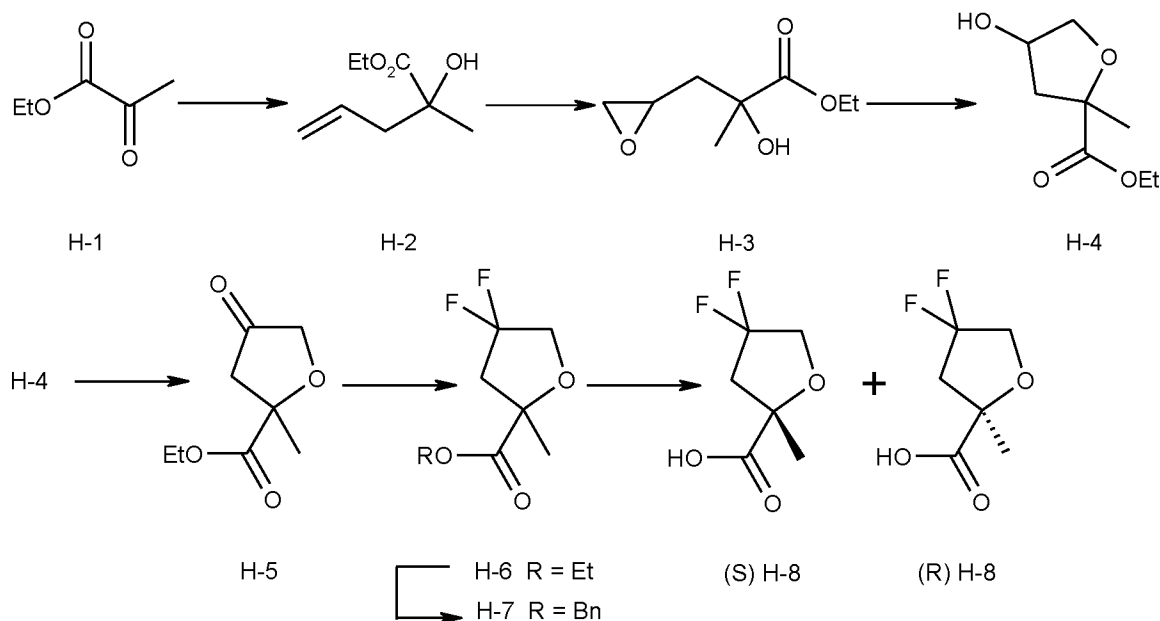
5



10 Сполуки формули А-4, які використовуються в схемі А, де в Формулі (ІА) або (ІВ) змінна А є визначеною як 2,5-дизаміщений оксазол, можуть бути отримані, як описується на схемі G. Карбонові кислоти формули G-1, комерційно доступні або отримані за способами відомими в даній галузі, можуть бути конденсовані з метоксиметиламіном в присутності НАТУ з отриманням амідів Вайнреба формули G-2. Сполука G-2 може взаємодіяти з реагентом Грін'яра (таким як ізопропілмагнію бромід або циклопентил магнію бромід) з отриманням кетонів 15 формули G-3, в яких R та R' являють собою метил, або R та R' взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони є приєднаними, утворюють С₃₋₅циклоалканове кільце. Наступне алкілування G-3 з використанням алкілгалогеніду (такого як йодметан або йодетан) та прийнятної основи з наступним відновним амінуванням з використанням амонію в метанолі, дає сполуки формули А-4 у вигляді рацемічної суміші.

20

Схема Н

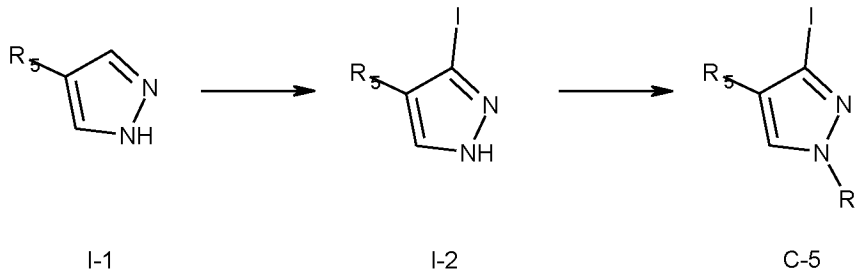


25 Конкретна карбонова кислота D-1, яка використовується в схемі D, де в Формулі (ІА) або (ІВ) змінна В є визначеною як (S) або (R)-4,4-дифтор-2-метилтетрагідрофуран-2-іл, може бути отримана, як описується на схемі Н. Опосередковане титану (ІV) хлоридом алілування комерційно доступного етил 2-оксипропаноату (H-1) алілтриметилсилану дає етил 2-гідрокси-2-метилпент-4-еноат (H-2). Епоксидування термінального алкену H-2 з використанням 3-хлорпербензойної кислоти з наступною опосередкованою магнію бромідом міжмолекулярною 30

циклізацією дає етил 4-гідрокси-2-метилтетрагідрофуран-2-карбоксилат (Н-4). Наступне окиснення вторинного спирту з використанням піридинію хлорхромату з наступним фторуванням з використанням діетиламіносультрифториду дає етил 4,4-дифтор-2-метилтетрагідрофуран-2-карбоксилат (Н-6). Складний ефір Н-6 був трансестерифікований в бензильний складний ефір Н-7, який потім був розділений з використанням хіральної ВЕРХ. Наступне омилення складного ефіру дає індивідуальні енантіомери Н-8, які можуть використовуватися в схемі D. Абсолютна стереохімія Н-8 була встановлена за рентгенівською кристалографією монокристалу (дивіться Фігуру 3).

Схема I

10

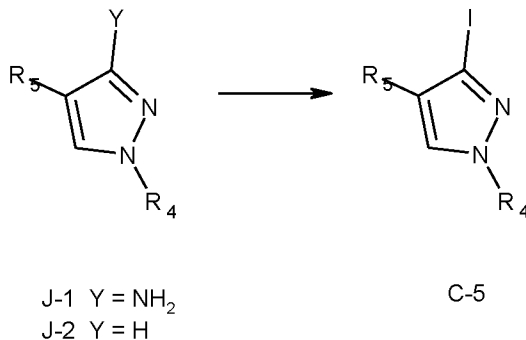


1,4-Дизаміщені-3-йодпіразоли, які можуть використовуватися в методологіях синтезу, описаних на схемах С, D, та F, можуть бути отримані, як описується на схемі I. Йодування комерційно доступних 4-заміщених піразолів (I-1) NIS дає сполуки формули I-2. Наступне N-алкілювання I-2 алкілгалогенідами (наприклад йодметаном, йодетаном) з наступним розділенням регіоізомерів з використанням хроматографії дає сполуки формули C-5, які можуть використовуватися в методологіях синтезу, описаних на схемі, наведеній вище.

15

Схема J

20

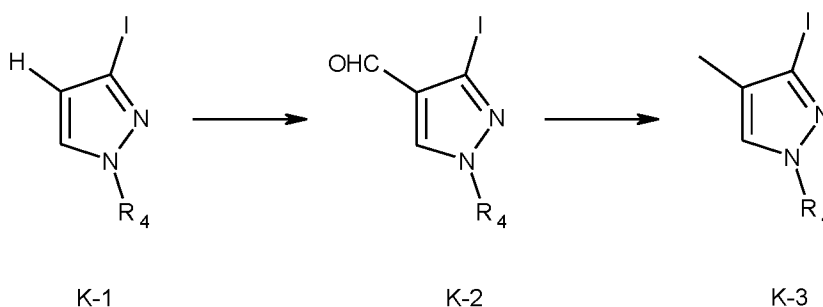


Альтернативно, 1,4-дизаміщені-3-йодпіразоли, які можуть використовуватися в методологіях синтезу, описаних на схемах С, D, та F, можуть бути отримані як описується на схемі J. 1,4-Дизаміщені-3-амінопіразоли (J-1) можуть бути перетворені в сполуки формули C-5 за реакцією Зандмейера, застосовуючи натрію нітрит та калію йодид. Сполуки формули C-5 також можуть бути отримані через безпосереднє йодування комерційно доступних 1,4-дизаміщених піразолів J-2 NIS.

25

Схема K

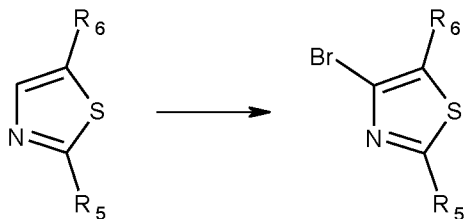
30



В іншій варіації, 1,4-дизаміщені 3-йодпіразоли, які використовуються в схемах С-D та схемі F, можуть бути отримані, як описується на схемі К, зокрема, на якій R₄=R₅ = метил. 3-Йод-1-метил-1Н піразол, К-1 може бути формульовано регіоселективно з реагентом Вілсмаєра, отримуючи 3-йод-1-метил-1Н-піразол-4-карбальдегід (К-2), який, в свою чергу, може бути відновленим (ТФО, триетилсилан), отримавши 3-йод-1,4-диметил-1Н-піразол, К-3.

5

Схема L



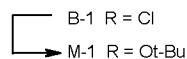
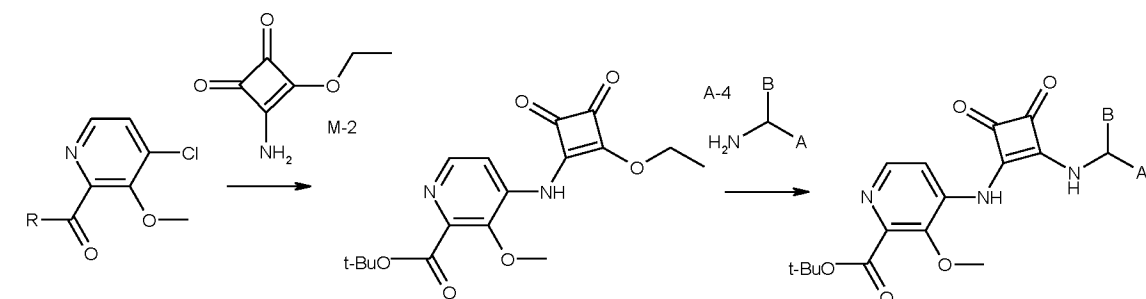
L-1

C-5

10

2,5-Дизаміщені 4-бромтіазоли, які використовуються в схемах С-D та схемі F можуть бути отримані, як описується на схемі L. Бромовання комерційно доступних 2,5-дизаміщених тіазолів L-1 NBS дає сполуки формули C-5.

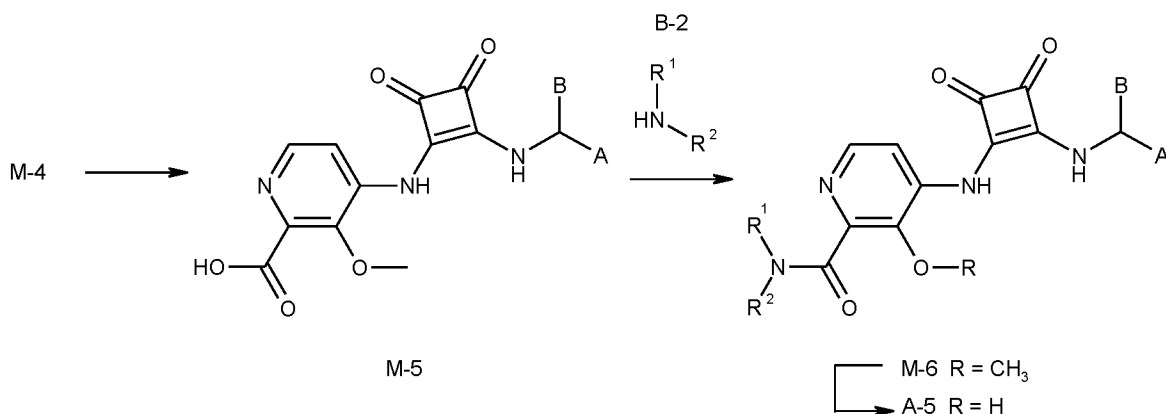
Схема M



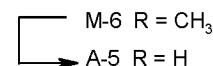
M-3

M-4

15



M-5

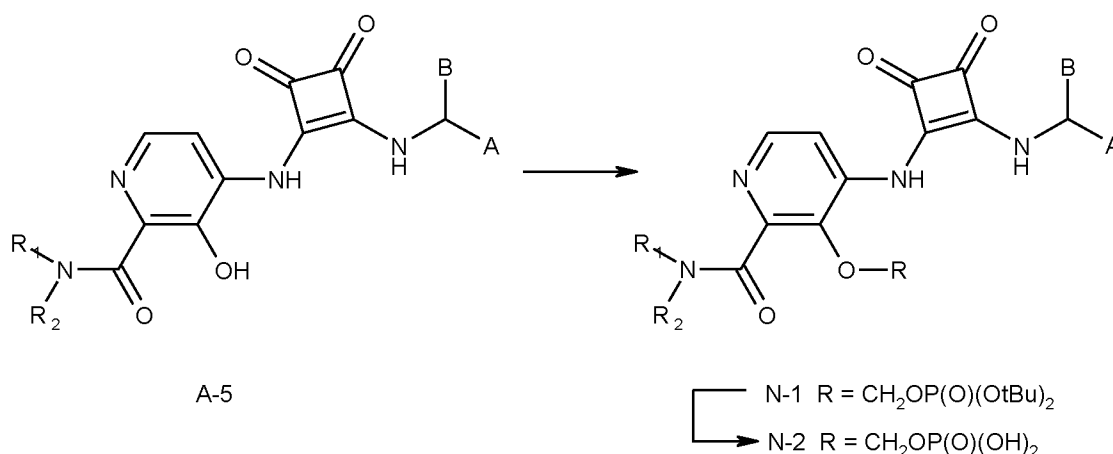


20

Альтернативно, сполуки формули (IA) та (IB) можуть бути отримані, як описується на схемі M. Естерифікація комерційно доступного 4-хлор-3-метоксипіколінілхлориду (B-1) в основних умовах дає трет-бутил 4-хлор-3-метоксипіколінат (M-1). Сполучення Бухвальда між M-1 та комерційно доступним 3-аміно-4-етоксициклобут-3-ен-1,2-діоном (M-2) з наступним нуклеофільним ароматичним заміщенням з амінами A-4 призводить до сполуки M-4. Гідроліз складного ефіру в кислотних умовах, з наступним опосередкованим НАТУ амідкуванням з амінами B-2, та O-деметилування з використанням магнію броміду дає сполуки формули A-5.

25

Схема N



Сполуки формули (IA) та (IB), в яких R₃ представляє собою –CH₂OP(O)(OH)₂, можуть бути отримані, як описується на схемі N. Алкілювання сполук формули A-5 комерційно доступним дитрет-бутил(хлорметил)фосфатом в основних умовах дає N-1. Наступне відщеплення трет-бутил-складноєфірних захисних груп в кислотних або нейтральних умовах призводить до сполуки N-2.

Приклади

Представлений винахід буде легше зрозуміти, посилаючись на наступні приклади, які включені лише з метою ілюстрації певних аспектів та варіантів здійснення представленого винаходу, та не є призначеними для обмеження винаходу. Далі ілюструється синтез різних сполук за представленим винаходом. Додаткові сполуки, які знаходяться в межах обсягу даного винаходу можуть бути отримані з використанням способів, проілюстрованих в цих прикладах та схемах, або самостійно, або в комбінації із способами, загальновідомими в даній галузі.

Як правило, експерименти проводили в інертній атмосфері (азот або аргон), особливо у випадках, коли використовували чутливі до кисню або вологи реагенти або проміжні сполуки. Комерційні розчинники та реагенти зазвичай використовувались без додаткової очистки, включаючи безводні розчинники, де це доречно. Дані мас-спектрометрії доповідаються або з використанням обладнання рідинної хроматографії-мас-спектрометрії (PX-МС), хімічної іонізації під атмосферним тиском (APCI) або газової хроматографії-мас-спектрометрії (GX-МС). Хімічні зсуви для даних ядерного магнітного резонансу (ЯМР) виражаються в мільйонних частках (м.ч., δ) з посиленням на залишкові піки дейтерованих розчинників, які використовувались. Константи взаємодії (значення J) є представленими в Герцах. Для синтезів, які посилюються на процедури в інших прикладах, умови реакції (тривалість реакції та температура) можуть варіюватися. Загалом реакції супроводжувались тонкошаровою хроматографією або мас-спектрометрією та піддавались обробці, коли це доречно. Очистка може варіюватися в залежності від експериментів: загалом, розчинники та співвідношення розчинників, які використовуються для елюентів/градієнтів, були вибрані для забезпечення відповідних R_f або часу утримування (RetT).

Сполуки за представленим винаходом були названі з використанням програмного забезпечення Chemdraw Professional version 16.0 або були дані назви, які, як виявилось, відповідають номенклатурі Chemdraw.

Наступні скорочення використовуються в даному документі: ДХМ: дихлорметан; DAST: (діетиламіно)сульфотрифторид; DEA, діетиламін; DIPEA: діізопропілетиламін; ДМФ: диметилформамід; EtOAc: етилацетат; EtOH: етанол; HATU: 1-[біс(диметиламіно)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридинію 3-оксид гексафторфосфат; IPA: ізопропіловий спирт; ВЕРХ: високоефективна рідинна хроматографія; LHMDs: літію гексаметилдисілазид; MeOH: метанол; МТВЕ: метил-трет-бутиловий простий ефір; NMM: N-метилморфолін; NIS: N-йодсукцинімід; РСС: піридинію хлорхромат; РЕ: петролейний ефір; SFC: надкритична рідинна хроматографія; ТВАІ: тетрабутиламонію йодид; ТЕА: триетиламін; ТФО: трифтороцтова кислота; та ТГФ: тетрагідрофуран.

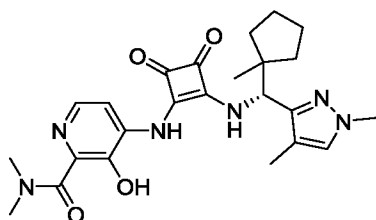
Використовувались наступні SFC способи. SFC-спосіб A: Chiral Tech OD-H 250 мм x 4,6 мм x 5 мкм, від 5 до 60 % 0,2 % NH₄⁺ (7 н. в MeOH) в EtOH, 3,0 мл/хв. SFC-спосіб B: Chiralpak AD-3 50 мм x 3 мм x 3 мкм, від 5 до 40 % 0,05 % DEA в EtOH, 2,5 мл/хв., 40 °C. SFC-спосіб C: Chiralcel OD 250 мм x 4,6 мм x 5 мкм, від 5 до 60 % 0,2 % NH₄⁺ (7 M в MeOH) в EtOH, 3,0 мл/хв. SFC-спосіб D: Chiralpak AD-3 150 мм x 4,6 мм x 3 мкм, від 5 до 40 % 0,05 % DEA в EtOH, 2,5 мл/хв.,

40 °C. SFC-спосіб E: Chiralcel OJ-H 150 мм x 4,6 мм x 5 мкм, від 5 до 40 % 0,05 % DEA в EtOH, 2,5 мл/хв., 40 °C. SFC-спосіб F: Chiralcel OD-3 100 мм x 4,6 мм x 3 мкм, від 5 до 40 % 0,05 % DEA в EtOH, 2,8 мл/хв., 40 °C. SFC-спосіб G: Chiralpak AD-3 150 мм x 4,6 мм x 3 мкм, від 5 до 40 % 0,05 % DEA в IPA, 2,5 мл/хв., 40 °C. SFC-спосіб H: Chiralcel OD-3 150 x 4,6 мм в.д. 3 мкм, від 5 до 40 % 0,05 % DEA в EtOH, 2,5 мл/хв., 40 °C). SFC-спосіб I: REGIS (с, s) WHELK-O1 250 мм x 30 мм x 5 мкм 40 % 0,05 % DEA в EtOH, 2,5 мл/хв., 35 °C. SFC-спосіб J: Chiralpak AS-3 150 x 4,6 мм x 3 мкм, від 5 до 40 % 0,05 % DEA в EtOH, 2,5 мл/хв., 35 °C. SFC-спосіб K: Chiralpak AS-3 100 x 4,6 мм x 3 мкм, від 5 до 40 % 0,05 % DEA в EtOH, 2,8 мл/хв., 40 °C. SFC-спосіб L: Lux Amylose W-1, 250 мм x 4,6 мм, 5 мкм, від 5 до 60 % 0,2 % NH₃ в EtOH, 3 мл/хв. SFC-спосіб M: Lux Целюлоза, 150 мм x 4,6 мм, 3 мкм, від 5 до 40 % MeOH, 2 мл/хв. SFC-спосіб N: Chiralpak AD-3 150 мм x 4,6 мм x 3 мкм, від 5 до 40 % 0,1 % етаноламін в EtOH, 2,5 мл/хв.

Використовувались наступні ВЕРХ способи. ВЕРХ спосіб А: Chiralcel OD-RH, 150 мм x 4,6 мм x 5 мкм, від 10 до 80 % MeCN в 0,069 % ТФО в H₂O, 0,8 мл/хв., 30 °C. ВЕРХ спосіб В: Chiralpak AS-RH, 150 мм x 4,6 мм x 5 мкм, від 10 до 80 % MeCN в 0,069 % ТФО в H₂O, 0,8 мл/хв., 30 °C.

Приклад 1

(R)-4-((2-(((1,4-Диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (00707983-1866-001, PF-07054894)



Стадія 1А. 1-Метилциклопентан-1-карбонітрил (PF-07034964, 00708425-1311-002)

До розчину LHMDs (280 мл, 280 ммоль, 1 М розчин в ТГФ) при -70 °C додавали по краплям розчин циклопентанкарбонітрилу (26,67 г, 280,3 ммоль) в ТГФ (20 мл) over 15 min. Після перемішування протягом 30 хв., по краплям додавали йодметан (59,7 г, 26,2 мл, 420 ммоль), та реакційній суміші давали нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 16 год. Отриманий в результаті жовтий розчин охолоджували до 0 °C та гасили насиченим водним розчином NH₄Cl (200 мл) та водою (100 мл). Суміш екстрагували MTBE (2,5 л x 2), та об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (1 л), сушили над Na₂SO₄, та фільтрували. Фільтрат концентрували в вакуумі. Сирий продукт чистили двічі з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (100 % петролейний ефір), отримуючи 60 г (65 %) названої сполуки у вигляді жовтої олії. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,20–2,10 (м, 2H), 1,90–1,70 (м, 4H), 1,65–1,55 (м, 2H), 1,41 (с, 3H).

Стадія 1В. 1-Метилциклопентан-1-карбальдегід (PF-02371781, 00708425-1314-001)

До розчину DIBAL-H (824 мл, 824 ммоль, 1 М в толуолі) при -65 °C додавали по краплям розчин 1-метилциклопентан-1-карбонітрилу (30 г, 275 ммоль) в ДХМ (30 мл). Суміш перемішували при тій самій температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH₄Cl розчин (1 л) при -40 °C та інтенсивно перемішували при 25 °C протягом 10 хв. Суміш розбавляли ДХМ (1 л), та потім фільтрували, та тверді речовини промивали ДХМ (500 мл x 3). Об'єднаний фільтрат промивали насиченим сольовим розчином (1 л), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували в вакуумі, отримуючи названу сполуку у вигляді розчину в ДХМ/толуолі (3/2, 2 л). Розчин використовували безпосередньо без додаткової очистки, припускаючи кількісний вихід. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,59 (с, 1H), 2,15–2,01 (м, 2H), 1,80–1,75 (м, 4H), 1,55–1,45 (м, 2H), 1,25 (с, 3H).

Стадія 1С. (с, E)-2-Метил-N-((1-метилциклопентил)метил)пропан-2-сульфінамід (PF-06974632, 00708425-1316-001)

До розчину 1-метилциклопентан-1-карбальдегіду (30,8 г, 275 ммоль) в ДХМ/толуолі (3/2, 2,0 л) при 20 °C додавали титану (IV) етоксид (163 г, 717 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хв., та потім додавали (S)-2-метилпропан-2-сульфінамід (33,3 г, 275 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. Реакційну суміш гасили водою (250 мл). Суміш фільтрували, та тверді речовини промивали ТГФ (3 л x 3). Об'єднані органічні шари концентрували в вакуумі. Сирий продукт чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (100 % петролейний

ефір), отримуючи 44,89 г (38 %) названої сполуки у вигляді світло-жовтої олії. РХ-МС m/z 216,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,94 (с, 1H), 1,93–1,85 (м, 2H), 1,80–1,60 (м, 4H), 1,55–1,45 (м, 2H), 1,21 (с, 3H), 1,20 (с, 9H).

Стадія 1D. 3-Йод-1,4-диметил-1H-піразол (PF-07063973)

5 Спосіб А

3-Йод-1,4-диметил-1H-піразол (PF-07063973, 00710603-0310-003). До розчину 1,4-диметил-1H-піразол-3-аміну (1,0 г, 8,6 ммоль) в конц. HCl (7,15 мл) при 0 °C додавали розчин натрію нітриту (1,22 г, 17 ммоль) у воді (1,78 мл) понад 5 хв. Потім по краплям додавали розчин калію йодиду (3,57 г, 21,5 ммоль) у воді (3,6 мл) понад 5 хв. Суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв., та потім нагрівали до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли ТГФ (8 мл) та водою (8 мл), та екстрагували EtOAc (30 мл x 4). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином $Na_2S_2O_3$ (30 мл x 2) з наступним промиванням водою (30 мл) та насиченим сольовим розчином (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували в вакуумі. Сирий продукт чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 0 до 60 % EtOAc в гептані), отримуючи 988 мг (52 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС m/z 223,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,05 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 1,98 (с, 3H).

Спосіб В

20 Стадія 1. 3-Йод-1-метил-1H-піразол-4-карбальдегід (PF-07212125, 00710773-0753). $POCl_3$ (45,0 мл, 481 ммоль) додавали до розчину 3-йод-1-метил-1H-піразолу (25 г, 120,2 ммоль) в ДМФ (150 мл) при 0 °C. Через 10 хв., реакційну суміш нагрівали до 65 °C протягом 18 год. Розчин NaH_2PO_4 (50 г in 200 мл) повільно додавали до реакційної суміші, забезпечуючи підтримування температури від 25 до 35 °C та рН не більше ніж 4. Після додавання, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хв. та потім підлучнювали шляхом обережного додавання насиченого розчину Na_2CO_3 . Водну суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили та фільтрували. Фільтрат концентрували. Отриману в результаті жовту олію перекристалізовували з EtOAc/гептан з отриманням 28,4 г (88 %) названої сполуки у вигляді пісочно-коричневої твердої речовини. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,67 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 4,00 (с, 4H).

30 Стадія 2. 3-Йод-1,4-диметил-1H-піразол (PF-07063973, 00110749-2475). Триетилсилан (5,08 мл, 0,32 ммоль) та ТФО (1,36 мл, 0,18 ммоль) додавали до суміші з 3-йод-1-метил-1H-піразол-4-карбальдегіду (1,0 г, 0,042 ммоль) в хлорбензолі (10 мл). Суміш нагрівали до 50 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали насичений водний розчин $NaHCO_3$. Суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) та фільтрували. Фільтрат концентрували, та залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гептан), отримуючи 0,64 г (68 %) названої сполуки. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,08 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,01 (с, 3H).

Спосіб С

40 Стадія 1: 3-Йод-4-метил-1H-піразол. NIS (2196,0 г, 9,76 моль) порціями додавали до розчину 4-метил-1H-піразолу (800,0 г, 9,76 моль) в ДМФ (5 л) підтримуючи температуру нижче 25 °C. Суміш перемішували при 25 °C протягом 20 год. Дві партії об'єднували. Об'єднані суміші виливали у воду (20 л) та потім екстрагували МТВЕ (5 л x 5). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (5 л x 3), сушили над Na_2SO_4 та фільтрували. Фільтрат концентрували в вакуумі, та залишок розтирали з петролейним ефіром/EtOAc (5 л, 10:1). Суспензію перемішували при 16 °C протягом 2 год., та потім фільтрували. Отриману в результаті тверду речовину сушили в вакуумі, отримуючи 1280,0 г (32 %) названої сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7,42 (с, 1H), 2,07 (с, 3H).

50 Стадія 2. 3-йод-1,4-диметил-1H-піразол. До суспензії з 60 % NaN в мінеральній олії (165,0 г, 4,12 моль) в безводному ТГФ (4,5 л) по краплям додавали суміш з 3-йод-4-метил-1H-піразолу (710,0 г, 3,41 моль) в безводному ТГФ (1,5 л) при 0 °C. Суміш перемішували при 10 °C протягом 1 год. Йодметан (496,0 г, 3,49 моль) додавали по краплям до суміші при 0 °C. Отриману в результаті суміш перемішували при 20 °C протягом 16 год. Реакційну суміш гасили водою (4,5 л) та екстрагували EtOAc (2,5 л x 3). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 та фільтрували. Фільтрат концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (петролейний ефір:EtOAc = від 10:1 до 1:1), отримуючи дві фракції. Першу фракцію (150 г) розбавляли петролейним ефіром (200 мл) та перемішували при 10 °C протягом 30 хв. Суспензію фільтрували. Тверду речовину промивали петролейним ефіром (100 мл) та сушили в вакуумі, отримуючи 100,0 г названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. Фільтрат концентрували в вакуумі, об'єднували з другою фракцією (1300 г), та чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (петролейний ефір:

EtOAc = від 10: 1 до 1:1), отримуючи додаткову кількість бажаної сполуки (500,0 г). Дану сполуку розбавляли петролейним ефіром (800 мл) та перемішували при 10 °С протягом 30 хв. Суспензію фільтрували. Відфільтрований корж промивали петролейним ефіром (500 мл) та сушили в вакуумі, отримуючи 440,0 г названої сполуки у вигляді білої твердої речовини.

5 Загальний вихід становив 540 г (35,6 %). РХ-МС m/z 222,8 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7,04 (с, 1 H), 3,86 (с, 3H), 1,97 (с, 3 H).

Стадія 1E. (S)-N-((R)-(1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (GCSW 87064)

10 3-Йод-1,4-диметил-1H-піразол (33 г, 148,6 ммоль) в ТГФ (50 мл) додавали протягом 1 год. до розчину 1,0 M $iPrMgCl \cdot LiCl$ в ТГФ (189 мл, 189 ммоль), підтримуючи температуру в середині при 0-5 °С в атмосфері азоту. Через 1 год., додавали (S, E)-2-метил-N-((1-метилциклопентил)метил)пропан-2-сульфінамід (20 г, 92,85 ммоль) в ТГФ (50 мл), та суміш перемішували при 25 °С протягом 18 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С, та додавали 10 % оцтову кислоту. Органічний шар розділяли, та частково концентрували. Додавали МТВЕ

15 та воду. Суміш перемішували протягом 10 хв., та шари розділяли. Органічний шар концентрували, отримуючи названу сполуку (66 % чистоти), яку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 1F. (R)-(1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанамін (GCSW 87064)

20 Сирий (S)-N-((R)-(1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (231 г) суспендували в МТВЕ (300 мл), охолоджували до 10 °С, та додавали конц. HCl (38,4 мл, 2 екв.). Суміш перемішували при 10-20 °С протягом 1 год. та потім розбавляли водою (300 мл). Шари розділяли, та органічний шар відкидали. Водний шар підлужнювали 20 % NaOH до pH 11-13 та екстрагували МТВЕ (2 × 300 мл). Об'єднані органічні шари концентрували, отримуючи 120 г названої сполуки у вигляді олії. Абсолютна стереохімія названої сполуки

25 призначалася на основі аналізу відкритого перехідного стану, як описується в літературі (Robak, M. T.; Herbage, M. A. Ellman, J. A. Chem. Rev. 2010, 110, 3600) та остаточно підтверджується амідним аналізом Мошера.

Стадія 1G. (R)-(1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанамінова сіль L-піроглутамінової кислоти (GCSW 87064)

30 L-піроглутамінову кислоту (77,7 г, 0,6 моль) додавали до розчину (R)-(1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанаміну (100 г, 0,48 моль) в ТГФ (1,3 л) при 10-20 °С. Суміш нагрівали до 50 °С та перемішували протягом 2 год., потім охолоджували до 25 °С протягом 18 год. Тверду речовину фільтрували та промивали ТГФ (890 мл). Тверду речовину сушили в вакуумі при 45 °С протягом 6 год., отримуючи 259,6 г (88 %) названої сполуки. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,58 (ш. с., 1H), 7,40 (с, 1H), 3,93 (с, 1H), 3,87-3,84 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,27-2,14 (м, 1H), 2,12-2,02 (м, 2H), 1,98 (с, 3H), 1,96-1,84 (м, 1H), 1,70-1,48 (м, 6H), 1,42-1,31 (м, 1H), 1,08-1,02 (м, 1H), 0,97 (с, 3H). Хіральнона SFC (SFC-спосіб M) $RT=3,81$ хв., 99 % е.н.

Стадія 1H. 4-((2-Етоксидіоксициклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-05204887)

40 4-((2-Етоксидіоксициклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід отримували, як описується в WO/2010/131145.

Стадія 1I. (R)-4-((2-(((1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксициклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07054894, GCSW 88680)

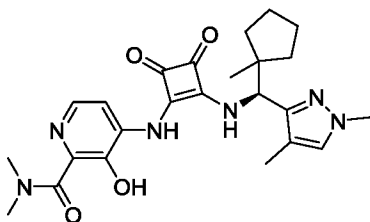
45 Суміш з 4-((2-етоксидіоксициклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (180 г, 590 ммоль), (R)-(1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанамінової солі L-піроглутамінової кислоти (209 г, 625 ммоль), EtOH (1L) та DIPEA (205 мл, 1180 ммоль) перемішували при 20-30 °С протягом 2 год. HOAc (23,8 мл, 416 ммоль) додавали, щоб регулювати pH до 6-7. Реакційну суміш потім концентрували при

50 зниженому тиску до приблизно половини об'єму. Суміш розбавляли водою (3,2 л) та перемішували протягом 1,5 год. Отриману в результаті тверду речовину фільтрували, промивали водою та потім сушили в вакуумі при 40-50 °С протягом 20 год. з отриманням 256 г (93 %) названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС m/z 467,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,59 (ш. с., 1H), 9,92 (ш. с., 1H), 9,16 (с, 1H), 8,03-8,00 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 5,33 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 3,05 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,80-1,50 (м, 6H), 1,20-1,15 (м, 1H), 1,14-1,09 (м, 1H), 1,08 (с, 3H). $[\alpha]^{20}_D = -78,4$ (с=1,0, MeOH). Хіральнона SFC (SFC-спосіб N) $RT=4,77$ хв., 98,5 % е.н. Абсолютна конфігурація була встановлена за рентгеноструктурним аналізом монокристулу (Фігура 1).

Приклад 2

60 (S)-4-((2-(((1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-

діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07054607, 00707983-2128)



5

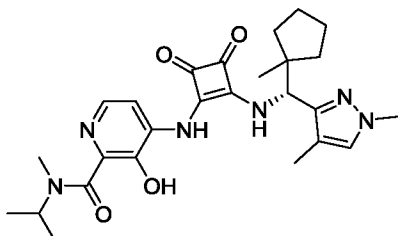
Названу сполуку отримували за аналогією до приклада 1, використовуючи (R)-2-метилпропан-2-сульфінамід. РХ-МС m/z 467,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,18 (ш. с., 1H), 8,12–7,85 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 5,34 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,15 (ш. с., 3H), 3,05 (ш. с., 3H), 1,98 (с, 3H), 1,74–1,52 (м, 6H), 1,41–1,27 (м, 1H), 1,23–1,15 (м, 1H), 1,08 (с, 3H). $[\alpha]^{29}_D = +88,49$ (с=0,5, MeOH). Хіральна SFC (SFC-спосіб F) RT=5,45 хв., 100 % е.н.

10

Приклад 3

(R)-4-(((1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N-ізопропіл-N-метилпіколінамід (00708240-1139-001, PF-07082828)

15



Стадія 3А. 4-Хлор-3-метоксипіколінілхлорид (PF-07034704, 00708276-0868-001)

20

До розчину 4-хлор-3-метоксипіколінової кислоти (5,0 г, 30 ммоль) в ДХМ (59 мл) при 0 °С по краплям додавали оксалілхлорид (8,46 г, 5,71 мл, 66,6 ммоль). Отриману в результаті суміш нагрівали до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, отримуючи 5,49 г (100 %) названої сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Сирий продукт використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткової очистки. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,43 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,71–7,51 (м, 1H), 4,01 (с, 3H).

25

Стадія 3В. 4-Хлор-N-ізопропіл-3-метокси-N-метилпіколінамід (PF-07200671, GCSW 85700)

30

До розчину 4-хлор-3-метоксипіколінілхлориду (175 г, 0,85 моль) в ДХМ (500 мл) додавали Et_3N (172 г, 1,7 моль) при 0 °С. Потім додавали N-метилпропан-2-амін (62 г, 0,85 моль), підтримуючи температуру в середині нижче 10 °С. Суміш перемішували при 15 °С протягом 16 год. Додавали воду (500 мл), та органічний шар відокремлювали. Водний шар екстрагували ДХМ (200 мл x 2). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (500 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, та концентрували в вакуумі, отримуючи 153 г (74 %) названої сполуки у вигляді коричневої олії. Сирий продукт використовували безпосередньо без додаткової очистки.

35

Стадія 3С. трет-Бутил (2-(ізопропіл(метил)карбамоїл)-3-метоксипіридин-4-іл)карбамат (PF-07200672, GCSW 85700)

40

До розчину 4-хлор-N-ізопропіл-3-метокси-N-метилпіколінамід (153 г, 0,63 моль) в діоксані (1 л) додавали NH_2Boc (88,5 г, 0,76 моль) та K_2CO_3 (130 г, 0,95 моль). Суміш продували N_2 , та додавали $Pd(OAc)_2$ (11,3 г, 0,05 моль) та хантphos (36,4 г, 0,063 моль). Суміш нагрівали до 120 °С та перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до 20 °С та фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували в вакуумі. Залишок розподіляли між $EtOAc$ (500 мл) та водою (500 мл). Органічний шар відокремлювали та промивали насиченим сольовим розчином (500 мл), сушили над Na_2SO_4 , та фільтрували. Фільтрат концентрували в вакуумі, та сирий продукт чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 50 до 66 % $EtOAc$ в петролейному ефірі), отримуючи 160 г (78 %) названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,24–8,20 (м, 1H), 8,07–8,04 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 5,03–5,00 (м, 0,4H), 3,90 (с, 3H), 3,66–3,63 (м, 0,6H), 2,98 (с, 1,7H), 2,69 (с, 1,3H), 1,54

45

(с, 9H), 1,25–1,20 (м, 3H), 1,16–1,13 (м, 3H).

Стадія 3D. 4-Аміно-N-ізопропіл-3-метокси-N-метилпіколінамід (PF-07200752, GCSW 85700)

До розчину трет-бутил (2-(ізопропіл(метил)карбамойл)-3-метоксипіридин-4-іл)карбамату (160 г, 0,50 моль) в EtOAc (320 мл) додавали HCl/EtOAc (4,0 M, 750 мл). Суміш перемішували при 20 °C протягом 4 год. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, отримуючи 150 г (>100 %) названої сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. Сирий продукт використовували безпосередньо без додаткової очистки.

Стадія 3E. 4-Аміно-3-гідроксі-N-ізопропіл-N-метилпіколінамід (PF-07200673, GCSW 85700)

До розчину 4-аміно-N-ізопропіл-3-метокси-N-метилпіколінамиду (150 г, 0,67 моль) в ДХМ (1,5 л) додавали TBAI (168 г, 0,47 моль). Суміш охолоджували до 0 °C, та по краплям додавали розчин VBr_3 (420 г, 1,68 моль) в ДХМ (500 мл), підтримуючи температуру в середині нижче 10 °C. Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 16 год. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 (2,5 л), та регулювали pH до 6–7. Органічний шар відокремлювали та промивали водою (500 мл). Об'єднані водні шари знову екстрагували ДХМ (1 л x 2). Об'єднані органічні екстракти концентрували в вакуумі, та залишок обробляли ДХМ: MeOH=10:1 (2 л) протягом 2 год. Суміш фільтрували, та фільтрат концентрували в вакуумі. Залишок обробляли ДХМ: MeOH=10:1 (600 мл) протягом 1 год., та суміш фільтрували. Фільтрат концентрували в вакуумі, отримуючи 140 г (99 %) названої сполуки у вигляді рожевої твердої речовини. Сирий продукт використовували безпосередньо без додаткової очистки.

Стадія 3F. 4-((2-Етоксі-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідроксі-N-ізопропіл-N-метилпіколінамід (PF-07094412, GCSW 85700)

До розчину 4-аміно-3-гідроксі-N-ізопропіл-N-метилпіколінамиду (140 г, 0,67 моль) в EtOH (1,4 л) додавали DIPEA (147 г, 1,14 моль) та 3,4-діетоксициклобут-3-ен-1,2-діон (159 г, 0,94 моль). Суміш нагрівали до 35 °C та перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат збігали для подальшого застосування. Відфільтрований корж розчиняли у воді (500 мл), та регулювали pH до 6, використовуючи HCl (1,0 M водний розчин), та екстрагували ДХМ (500 мл x 2). Об'єднані ДХМ екстракти промивали насиченим сольовим розчином (1 л), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок розтирали з MTBE (500 мл) протягом 2 год., та потім фільтрували отримуючи 73 г (33 %) названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. Маточний розчин об'єднували з фільтратом, виділеним раніше та концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (2від 5 до 50 % EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи додаткові 30 г (13 %) названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-MS m/z 334,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 13,30 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,01–7,90 (м, 2H), 5,85–5,80 (м, 0,5H), 4,95–4,88 (м, 2,5H), 3,50–3,31 (м, 1,5H), 3,03–2,95 (м, 1,5H), 1,55–1,50 (м, 6H), 1,42–1,32 (м, 3H).

Стадія 3G. (S)-N-((R)-(1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (PF-07202393, 00110749-2430-001)

До висушеної у сушильній шафі круглодонної колби завантажували i-PrMgCl·LiCl (67 мл, 87,1 ммоль, 1,3 M розчин в ТГФ). Розчин охолоджували до 0 °C, та потім по краплям додавали розчин 3-йод-1,4-диметил-1H-піразолу (15,5 г, 69,7 ммоль) в ТГФ (90 мл) протягом 15 хв. З використанням крапельної лійки. Реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 1 год. Суміш охолоджували знову до 0 °C, та по краплям додавали (S, E)-2-метил-N-((1-метилциклопентил)метил)пропан-2-сульфінамід (препаративна стадія 1C) (10,0 г, 46,4 ммоль) понад 5 хв. Суміш нагрівали до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 18 год. Реакційну суміш виливали повільно в насичений водний розчин NH_4Cl (300 мл) при 0 °C. Суміш потім екстрагували EtOAc (350 мл x 2). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували в вакуумі. Сиру олію завантажували в MTBE (50 мл) та гептан (100 мл), отримуючи гомогенний розчин, який концентрували в вакуумі, отримуючи тверду речовину. Тверду речовину суспендували в гептані (50 мл) та потім концентрували в вакуумі. Даний процес повторювали двічі, та кінцеву суспензію в гептані (50 мл) охолоджували до 0 °C, дозволяючи утворитися більшій кількості твердої речовини. Суспензію фільтрували, отримуючи 11,5 г (80 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX-MS m/z 312,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 7,34 (с, 1H), 4,37 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,10 (д, J=6,4 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,72–1,51 (м, 6H), 1,44–1,35 (м, 1H), 1,16–1,03 (м, 1H), 1,01 (д, J=1,8 Гц, 12H).

Стадія 3H. (R)-(1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанаміну гідрохлорид (PF-07067660, 00707983-1861-001)

До розчину (S)-N-((R)-(1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)-2-метилпропан-2-сульфінамиду (28,7 г, 92,14 ммоль) в MeOH (150 мл) при 5 °C додавали HCl

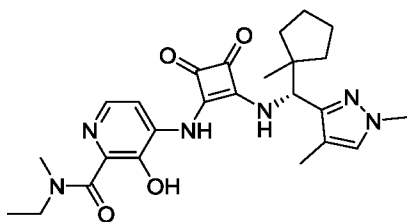
(50 мл, 200 ммоль, 4,0 М в 1,4-діоксані). Після перемішування протягом 3 год. при 20 °С, розчин концентрували в вакуумі, отримуючи названу сполуку у вигляді моно-НСІ солі, припускаючи кількісний вихід. Сирий продукт використовували безпосередньо без додаткової очистки. РХ-МС m/z 191,2 [M-NH₂]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,39 (с, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,75–1,54 (м, 7H), 1,21–1,20 (м, 1H), 1,14 (с, 3H).

Стадія 3I. (R)-4-((2-(((1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідроксі-N-ізопропіл-N-метилпіколінамід (PF-07082828, 00708240-1139-001)

До розчину (R)-(1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанаміну гідрохлориду (3,50 г, 14,36 ммоль) в EtOH (50 мл) при 10 °С додавали DIEA (3,10 г, 4,31 мл, 24,0 ммоль). Після перемішування протягом 20 хв., додавали жовту суспензію 4-((2-етокси-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідроксі-N-ізопропіл-N-метилпіколінамід (4,0 г, 12,0 ммоль) в EtOH (100 мл), та отриманий в результаті коричневий розчин перемішували при тій самій температурі протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 80 % до 100 % EtOAc в петролейному ефірі). Сирий продукт азеотропно дистилювали з EtOH (50 мл x 2), та отриману в результаті жовтий суспензію концентрували до ~30 мл. Додавали додатковий EtOH (10 мл), та суспензію перемішували при 15 °С протягом 20 хв. Суміш фільтрували, та відфільтрований корж промивали EtOH (10 мл). Відфільтрований корж збирали та сушили, отримуючи 2,62 г (44 %) названої сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС m/z 495,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,35 (с, 0,3H), 10,85 (с, 0,7H), 9,88 (с, 1H), 9,11 (д, J=9,8 Гц, 1H), 8,05–7,90 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 5,33 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,81 (с, 0,3H), 4,20 (с, 0,7H), 3,80 (с, 3H), 2,88 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,75–1,51 (м, 6H), 1,36–1,32 (м, 1H), 1,25–1,10 (м, 7H), 1,08 (с, 3H). [α]_D²⁰ = -49,8 (с=0,26, MeOH). Умови хіральної SFC (SFC-спосіб D) RT=4,62 хв., 100 % е.н.

Приклад 4

(R)-4-((2-(((1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-N-етил-3-гідрокси-N-метилпіколінамід (PF-07082835, 0070983-2118)



Стадія 4A. 4-Хлор-N-етил-3-метокси-N-метилпіколінамід (00709417-1483)

N-Метилетанамін (138 г, 233 ммоль) та триетиламін (32,3 мл, 233 ммоль) додавали до розчину 4-хлор-3-метоксипіколінілхлориду (препаративна Стадія 3A) (32 г, 155 ммоль) в ДХМ (150 мл). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 48 год., та потім концентрували. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 0 до 100 % EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 22 г (62 %) названої сполуки у вигляді жовтої олії. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,25 (дд, J=5,3, 6,8 Гц, 1H), 7,35 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,94 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,66–3,55 (м, 1H), 3,23–3,12 (м, 1H), 3,12–2,72 (м, 3H), 1,35–1,05 (м, 3H).

Стадія 4B. трет-Бутил (2-(етил(метил)карбамоїл)-3-метоксипіридин-4-іл)карбамат (00708425-1423)

До розчину 4-хлор-N-етил-3-метокси-N-метилпіколінамід (21,3 г, 93 ммоль) в діоксані (120 мл) додавали NH₂Вос (21,8 г, 186 ммоль) та K₂CO₃ (25,7 г, 186 ммоль). Суміш захищали в атмосфері N₂, та додавали Pd(OAc)₂ (1,05 г, 4,7 ммоль) та xantphos (2,7 г, 4,7 ммоль). Суміш нагрівали до 120 °С та перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до 20 °С та фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 0 до 100 % EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 24 г (83 %) названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,25 (дд, J=5,5, 3,8, 0,6 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=5,5, 1,6 Гц, 1H), 7,26 (д, J=5,6 Гц, 1H), 3,92 (д, J=1,0 Гц, 3H), 3,64 (кв., J=7,2 Гц, 1H), 3,18 (кв., J=7,1 Гц, 1H), 3,13 (с, 1,5H), 2,86 (с, 1,5H), 1,56 (с, 9H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 1,5H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 1,5H).

Стадія 4C. 4-Аміно-N-етил-3-метокси-N-метилпіколінамід (00709417-1487)

Розчин НСІ/EtOAc (4,0 М, 40 мл) додавали до трет-бутил (2-(етил(метил)карбамоїл)-3-

метоксипіридин-4-іл)карбамату (16 г, 51,7 ммоль), та суміш перемішували при 20 °С протягом 18 год. Суміш концентрували в вакуумі, отримуючи 12,71 г (100 %) названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,00 (дд, J=6,9, 1,5 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=6,8, 0,7 Гц, 1H), 3,86 (д, J=2,7 Гц, 3H), 3,35–3,28 (м, 2H), 3,16 (с, 1,5H), 3,00 (с, 1,5), 1,33–1,17 (м, 3H).

5

Стадія 4D. 4-Аміно-N-етил-3-гідрокси-N-метилпіколінамід (PF-07100237, 00708425-1439)

До розчину 4-аміно-N-етил-3-метокси-N-метилпіколінамиду (5 г, 24 ммоль) в ДХМ (100 мл) додавали TBAI (5,7 г, 15,5 ммоль). Суміш охолоджували до 0 °С, та по краплям додавали розчин BBr₃ (23,9 г, 95,6 ммоль) в ДХМ (100 мл), підтримуючи температуру в середині нижче 10 °С. Реакційну суміш перемішували при 10 °С протягом 15 год. Реакційну суміш гасили розчином водного NaOH/MeOH (200 мл MeOH, 11,5 г NaOH, 50 мл води), при цьому підтримуючи температуру в середині при 0 °С. Суміш концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (3 to 9 % MeOH в ДХМ), отримуючи 3,1 г (78 %) названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,81 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,39 (ш. с., 3H), 6,85 (д, J=6,2 Гц, 1H), 3,52–3,18 (м, 2H), 2,91 (ш. с., 3H), 1,37–0,80 (м, 3H).

10

15

Стадія 4E. 4-((2-Етоксипіридин-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-N-етил-3-гідрокси-N-метилпіколінамід (PF-07098523, 00708240-1137, 0070983-2117)

До розчину 4-аміно-N-етил-3-гідрокси-N-метилпіколінамиду (7,01 г, 35,9 ммоль) в EtOH (150 мл) додавали K₂CO₃ (4,96 г, 35,9 ммоль) та 3,4-діетоксициклобут-3-ен-1,2-діон (9,17 г, 53,9 ммоль). Суміш нагрівали до 50 °С та перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт, та фільтрат концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 10 до 100 % ДХМ в петролейному ефірі, від 0 до 20 % MeOH в ДХМ), отримуючи 4,77 г (42 %) названої сполуки у вигляді коричневої олії. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,62 (ш. с., 0,5H), 13,50 (ш. с., 0,5H), 8,07 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 4,90 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,16 (ш. с., 1H), 3,62 (ш. с., 3H), 3,14 (ш. с., 1H), 1,55 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,45–1,20 (м, 3H).

20

25

Стадія 4F. (R)-4-((2-(((1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-N-етил-3-гідрокси-N-метилпіколінамід (PF-07082835, 0070983-2118)

Розчин 4-((2-етокси-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-N-етил-3-гідрокси-N-метилпіколінамиду (5,92 г, 18,54 ммоль) в EtOH (140 мл) додавали до (R)-(1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанамінової солі L-піроглутамінової кислоти (препаративна стадія 1G) (7,48 г, 22,2 ммоль) та DIPEA (4,79 г, 37,1 ммоль) в EtOH (50 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год., та потім реакційну суміш концентрували. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (петролейний ефір/EtOAc, від 1: 5 до 0:1), отримуючи 4,4 г (49 %) названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС m/z 481,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,22 (ш. с., 1H), 7,94 (ш. с., 1H), 7,28 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,65 (ш. с., 2H), 3,28–3,06 (м, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,92–1,58 (м, 6H), 1,53–1,42 (м, 1H), 1,38–1,21 (м, 4H), 1,17 (с, 3H). [α]_D²⁶ = -77,88 (с=0,5, MeOH). Хіральна SFC (SFC-спосіб F) RT=3,52 хв., 99 % е.н.

30

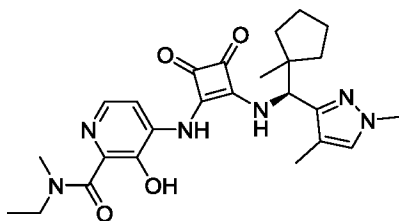
35

40

Приклад 5

(S)-4-((2-(((1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-N-етил-3-гідрокси-N-метилпіколінамід (PF-07211425, 00707983-2127)

45



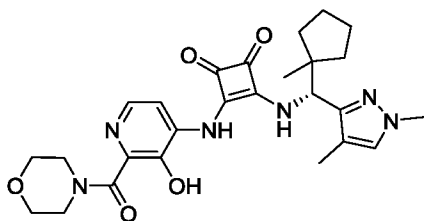
Названу сполуку отримували за аналогією до приклада 4, використовуючи (S)-(1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанамін (Приклад 2). PX-МС m/z 481,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,70 (ш. с., 1H), 9,90 (ш. с., 1H), 9,15 (ш. с., 1H), 8,00 (ш. с., 2H), 7,43 (с, 1H), 5,34 (д, J=10,0 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,54 (ш. с., 2H), 3,17 (ш. с., 1H), 3,02 (ш. с., 2H), 1,98 (с, 3H), 1,75–1,52 (м, 6H), 1,40–1,28 (м, 1H), 1,25–1,10 (4H), 1,08 (с, 3H). [α]_D²⁹ = +80,8 (с=0,5, MeOH). Хіральна SFC (SFC-спосіб K) RT=3,11 хв., 99 % е.н.

50

Приклад 6

(R)-3-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-4-((3-гідрокси-2-(морфолін-4-карбоніл)піридин-4-іл)аміно)циклобут-3-ен-1,2-діон (PF-07082822, 00710353-0446-002)

5



Стадія 6А. трет-Бутил 4-хлор-3-метоксипіколінат (00708276-0869-001)

10 До розчину піридину (7,91 г, 8,05 мл, 100 ммоль) та t-BuOH (7,90 г, 10,1 мл, 107 ммоль) в ДХМ (32 мл) при 0 °С додавали по краплям розчин 4-хлор-3-метоксипіколінілхлориду (препаративна Стадія 3А) (5,49 г, 26,7 ммоль) в ДХМ (26,7 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 15 хв., нагрівали до температури навколишнього середовища, та потім нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 4 год. Розчинник видаляли в вакуумі, та залишок завантажували і розчиняли в EtOAc. Розчин промивали 1 н. водним розчином NaOH та насиченим сольовим розчином, фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 0 до 20 % EtOAc в ДХМ), отримуючи 3,10 г (48 %) названої сполуки у вигляді рідини. РХ-МС m/z 188,1 [M-tBu]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,42 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,65 (с, 9H).

15 Стадія 6В. трет-Бутил 4-((2-етокси-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-метоксипіколінат (PF-07073530, GCSW 82606)

20 До суміші з 3-аміно-4-етоксициклобут-3-ен-1,2-діону (169,2 г, 1,2 моль) та Na₂CO₃ (67,84 г, 0,64 моль) в ТГФ (1,8 L) додавали трет-бутил 4-хлор-3-метоксипіколінат (97,2 г, 0,4 моль) при 25 °С. Суміш дегазували та барботували N₂ 3 рази. Додавали tBuXPhos-Pd-G₃ (15,9 г, 0,02 моль) та tBuXPhos (8,48 г, 0,02 моль). Реакційну суміш дегазували та барботували N₂ 3 рази. Реакційну суміш нагрівали до 80 °С та перемішували протягом 16 год. Суміш охолоджували до 25 °С та потім фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 0 до 50 % ДХМ в петролейному ефірі, потім від 0 до 2,5 % ТГФ в ДХМ). Отриману в результаті олію розтирали з гептаном (250 мл) та перемішували при 25 °С протягом 3 год. Суміш фільтрували, отримуючи 30 84,7 г, 60 % названої сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС m/z 349,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,93 (ш. с., 2H), 4,95 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 1,68 (с, 9H), 1,59 (т, J=7,2 Гц, 3H).

35 Стадія 6С. трет-Бутил (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-метоксипіколінат (00707983-1831-001)

40 DIEA (6,0 г, 46,4 ммоль) додавали до розчину (R)-(1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанаміну гідрохлориду (препаративна стадія 3H) (4,70 г, 19,3 ммоль) в EtOH (70 мл). Суміш перемішували протягом 10 хв., та потім додавали трет-бутил 4-((2-етокси-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-метоксипіколінат (4,0 г, 11,5 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували при 20 °С протягом 70 год. та потім концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 0 до 80 % EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 5,85 г (100 %) названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС m/z 510,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,97 (с, 1H), 9,06–9,02 (м, 1H), 8,20–8,18 (м, 1H), 8,09–8,07 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 5,36–5,33 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,72–1,53 (м, 15H), 1,35–1,30 (м, 1H), 1,24–1,15 (м, 1H), 1,09 (с, 3H).

45 Стадія 6D. (R)-4-((2-(((1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-метоксипіколінова кислота (PF-07075059, 00707983-1837-001)

ТФО (25 г, 16,3 мл, 219,3 ммоль) додавали до розчину трет-бутил (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-метоксипіколінату (6,60 г, 13,0 ммоль) в ДХМ (50 мл). Отриманий в результаті розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 44 год. Суміш концентрували в вакуумі, та рН регулювали до ~8 з використанням насиченого водного розчину NaHCO₃. Суміш екстрагували ДХМ (20 мл). Водний шар підкислювали до рН ~3, використовуючи 1 н. водний розчин HCl та потім екстрагували ДХМ (100 мл x 5). Об'єднані

органічні екстракти концентрували в вакуумі, отримуючи 5,8 г (99 %) названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС m/z 454,4 $[M+H]^+$.

Стадія 6Е. (R)-3-(((1,4-Диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-4-((3-метокси-2-(морфолін-4-карбоніл)піридин-4-іл)аміно)циклобут-3-ен-1,2-діон (00710353-0441-001)

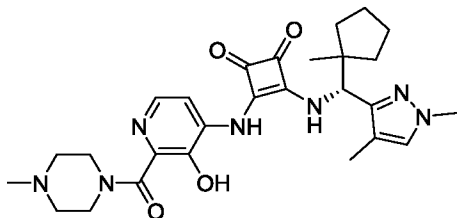
5 НАТУ (377 мг, 0,99 ммоль) додавали до розчину (R)-4-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-метоксипіколінової
кислоти (300 мг, 0,66 ммоль), морфоліну (57,6 мг, 0,66 ммоль) та ТЕА (134 мг, 1,32 ммоль) в
10 ДХМ (5 мл) при 0 °С. Отриману в результаті суміш перемішували при 25 °С протягом 16 год. та
потім концентрували в вакуумі. Залишок розчиняли в EtOAc (10 мл) та промивали насиченим
водним розчином $KHCO_2$ (10 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (40 мл x 3). Об'єднані
органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували в вакуумі, отримуючи
названу сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. Сирий продукт використовували
безпосередньо без додаткової очистки, припускаючи кількісний вихід. РХ-МС m/z 523,2 $[M+H]^+$.
15 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,28–8,26 (м, 1H), 8,21–8,19 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 5,45 (с, 1H), 3,94
(с, 3H), 3,90–3,75 (м, 5H), 3,68–3,64 (м, 2H), 3,01–2,96 (м, 4H), 2,09 (с, 3H), 1,90–1,65 (м, 7H),
1,50–1,42 (м, 1H), 1,18 (с, 3H).

Стадія 6F. (R)-3-(((1,4-Диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-4-((3-гідрокси-2-(морфолін-4-карбоніл)піридин-4-іл)аміно)циклобут-3-ен-1,2-діон (PF-07082822, 00710353-0446-002)

20 До розчину (R)-3-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-4-((3-метокси-2-(морфолін-4-карбоніл)піридин-4-іл)аміно)циклобут-3-ен-1,2-діону (600 мг, 1,15 ммоль)
в 1,4-діоксані (5 мл) при 15 °С додавали $MgBr_2$ (634 мг, 3,44 ммоль). Суміш нагрівали при 120 °С
протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат концентрували в вакуумі. Залишок
чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Agela Durashell C18 150 мм x 25 мм x 5 мкм, від
25 30 до 50 % MeCN в 0,225 % мурашиної кислоти у воді, 25 мл/хв., 11 хв.), отримуючи 66 мг (11 %)
названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС m/z 509,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц,
 CD_3OD) δ 8,22 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,91 (ш. с., 1H), 7,28 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 3,90–3,70 (м, 11H), 2,09
(с, 3H), 1,90-1,65 (м, 6H), 1,50-1,43 (м, 1H), 1,35-1,26 (м, 1H), 1,17 (с, 3H). $[\alpha]^{20}_D = -65,6$ (с=0,17,
MeOH). Умови хіральної SFC (SFC-спосіб К) $RT=3,47$ хв., 100 % е.н.

30 Приклад 7

(R)-3-(((1,4-Диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-4-((3-гідрокси-2-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-4-іл)аміно)циклобут-3-ен-1,2-діон (PF-07086205, 00710353-0415-001)



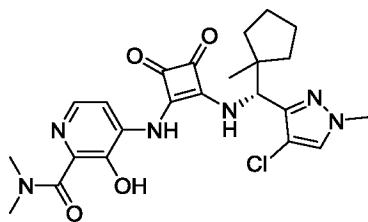
35

Названу сполуку отримували, слідуючи процедурі, подібній до отримання (R)-3-(((1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-4-((3-гідрокси-2-(морфолін-4-карбоніл)піридин-4-іл)аміно)циклобут-3-ен-1,2-діону (Приклад 6), використовуючи

40 1-метилпіперазин, отримуючи 19,7 мг (9 %) названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС m/z 522,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,35 (с, 1H), 8,24 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,90 (д,
 $J=5,6$ Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 3,92 (ш. с., 4H), 3,82 (с, 3H), 2,80 (ш. с., 4H), 2,53 (с, 3H),
2,09 (с, 3H), 1,90-1,65 (м, 6H), 1,51-1,42 (м, 1H), 1,35-1,25 (м, 1H), 1,17 (с, 3H). Хіральна SFC
(SFC-спосіб F) $RT=3,66$ хв., 98,6 % е.н.

45 Приклад 8

(R)-4-(((2-(((4-Хлор-1-метил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07087988, 00707983-2032-002)



Стадія 8А. (R)-2-Метил-N-((R)-(1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)пропан-2-сульфінамід (00707983-2018-001)

5 До розчину $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (20,1 мл, 26,2 ммоль, 1,3 М розчин в ТГФ) при $-30\text{ }^\circ\text{C}$ додавали розчин 3-йод-1-метил-1H-піразолу (4,35 г, 20,9 ммоль) в ТГФ (20 мл). Отриманий в результаті жовтий розчин перемішували при $30\text{--}40\text{ }^\circ\text{C}$ протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до $-30\text{ }^\circ\text{C}$, та по краплям додавали розчин (S, E)-2-метил-N-((1-метилциклопентил)метил)пропан-2-сульфінаміду (препаративна стадія 1С) (3,0 г, 13,93 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакційну суміш нагрівали до $30\text{ }^\circ\text{C}$ та перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш виливали повільно в насичений водний розчин NH_4Cl (100 мл) при $5\text{ }^\circ\text{C}$ та розбавляли водою (20 мл). Суміш потім екстрагували EtOAc (50 мл x 2). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 0 до 80 % EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 3,48 г (84 %) названої сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС m/z 297,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,26 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,08 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,34 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,59–3,55 (м, 1H), 1,80–1,55 (м, 6H), 1,50–1,43 (с, 1H), 1,18 (с, 9H), 1,18–1,12 (м, 1H), 0,98 (с, 3H).

Стадія 8В. (R)-(1-Метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанамін (PF-06953956, 00707983-2020-001)

20 HCl (80 мл, 4,0 М розчин в MeOH) додавали до розчину (R)-2-метил-N-((R)-(1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)пропан-2-сульфінаміду (6,59 г, 22,15 ммоль) в MeOH (50 мл). Отриманий в результаті розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 год. та потім концентрували в вакуумі. Названу сполуку виділяли у вигляді моно- HCl солі, припускаючи кількісний вихід, та використовували безпосередньо без додаткової очистки. РХ-МС m/z 193,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,63 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 1,85–1,65 (м, 6H), 1,60–1,55 (м, 1H), 1,31–1,25 (м, 1H), 1,05 (с, 3H). Абсолютна стереохімія названої сполуки призначалася за аналогією до препаративного приклада 1F.

30 Стадія 8С. трет-Бутил (R)-((1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)карбамат (00707983-2024-001)

До розчину (R)-(1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанаміну (5,09 г, 22,2 ммоль) в MeOH (150 мл) при $15\text{ }^\circ\text{C}$ додавали TEA (9,25 мл, 66,5 ммоль) та $(\text{Boc})_2\text{O}$ (7,25 г, 33,2 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували в вакуумі та залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 0 до 20 % EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 5,72 г (88 %) названої сполуки у вигляді світло-жовтої олії. РХ-МС m/z 176,8 $[\text{M}-\text{BocNH}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,24 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,07 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,39–5,30 (м, 1H), 4,67 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 1,79–1,61 (м, 6H), 1,44 (с, 9H), 1,38–1,17 (м, 2H), 0,94 (с, 3H).

40 Стадія 8D. трет-Бутил (R)-((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)карбамат (00707983-2026-001)

45 NCS (3,12 г, 23,4 ммоль) додавали порціями до розчину трет-бутил (R)-((1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)карбамату (5,72 г, 19,5 ммоль) в ДМФ (100 мл). Суміш нагрівали при $50\text{ }^\circ\text{C}$ протягом 16 год. Після охолодження до температури навколишнього середовища, реакційну суміш виливали в 3 % водний розчин LiCl (150 мл) та потім екстрагували EtOAc (70 мл x 2). Об'єднані органічні екстракти концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 0 до 15 % EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 6,0 г (94 %) названої сполуки у вигляді світло-жовтої олії. РХ-МС m/z 210,7 $[\text{M}-\text{BocNH}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,25 (с, 1H), 5,32–5,29 (м, 1H), 4,79 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 1,80–1,55 (м, 6H), 1,42 (с, 9H), 1,40–1,30 (м, 1H), 1,21–1,12 (м, 1H), 1,00 (с, 3H).

50 Стадія 8Е. (R)-(4-Хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанамін (PF-07103267, 00707983-2031-001)

До суміші з трет-бутил (R)-((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)карбамату (6,0 г, 18,3 ммоль) в MeOH (20 мл) при $15\text{ }^\circ\text{C}$ додавали HCl

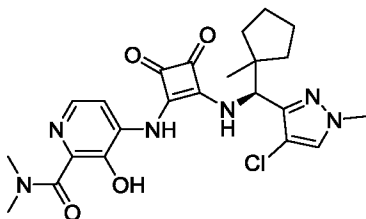
(150 мл, 600 ммоль, 4,0 М в MeOH). Суміш перемішували протягом 5 год. та потім концентрували в вакуумі. Названу сполуку виділяли у вигляді моно-HCl солі, припускаючи кількісний вихід, та використовували безпосередньо без додаткової очистки. РХ-МС m/z 228,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,77 (с, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 1,90–1,55 (м, 7H), 1,30–1,22 (м, 1H), 1,15 (с, 3H).

5 Стадія 8F. (R)-4-((2-(((4-Хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07087988, 00707983-2032-002)

10 DIEA (5,0 г, 38,7 ммоль) додавали до суспензії з (R)-(4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанаміну (5,90 г, 22,3 ммоль) в EtOH (100 мл). Суміш перемішували протягом 30 хв., та потім додавали 4-((2-етокси-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (препаративна Стадія 1H) (5,0 г, 16,4 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували при 20 °C протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували, та тверді речовини промивали EtOH (10 мл х 3). Тверді речовини суспендували у воді (30 мл) та нагрівали при 50 °C протягом 3 год. Суспензію фільтрували. Тверді речовини промивали водою (10 мл х 3) та сушили, отримуючи 5,24 г (66 %) названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС m/z 487,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,67 (ш. с., 1H), 9,95 (ш. с., 1H), 9,18 (с, 1H), 8,01 (с, 2H), 7,95 (с, 1H), 5,44 (д, J=10,0 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,18 (ш. с., 3H), 3,05 (ш. с., 3H), 1,78–1,58 (м, 6H), 1,39–1,31 (м, 1H), 1,21–1,10 (м, 1H), 1,07 (с, 3H). [α]_D²⁴ = -145,151 (с=0,50, MeOH). Хіральна SFC (SFC-спосіб F) RT=3,85 хв., 100 % е.н. Абсолютна конфігурація була встановлена за рентгеноструктурним аналізом монокристалу (Фігура 2).

Приклад 9

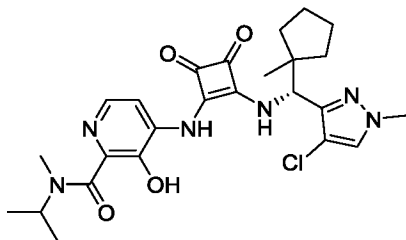
25 (S)-4-((2-(((4-Хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07087989, 00110749-2474)



30 Названу сполуку отримували за аналогією до приклада 8, використовуючи (R)-2-метилпропан-2-сульфінамід. РХ-МС m/z 487,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,68 (ш. с., 1H), 9,92 (ш. с., 1H), 9,16 (ш. с., 1H), 8,02–7,98 (м, 2H), 7,94 (с, 1H), 5,37 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,18 (ш. с., 3H), 3,05 (ш. с., 3H), 1,74–1,55 (м, 6H), 1,37–1,30 (м, 1H), 1,21–1,14 (м, 1H), 1,07 (с, 3H). [α]_D²⁰ = +107,3 [с=1, MeOH]. Хіральна SFC (SFC-спосіб L) RT=6,28 хв., 98 % е.н.

35 Приклад 10

(R)-4-((2-(((4-Хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N-ізопропіл-N-метилпіколінамід (PF-07103660, 00707983-2017-001)

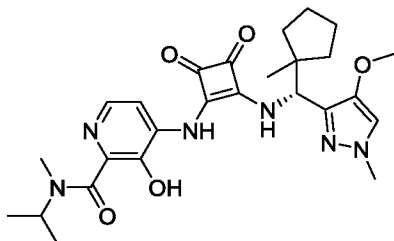


40 Названу сполуку отримували з 4-((2-етокси-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N-ізопропіл-N-метилпіколінамід (препаративна Стадія 3F) та (R)-(4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанаміну (препаративна Стадія 8E), слідуючі такій самій процедурі, що й для отримання з Приклада 8. Жовта тверда речовина, 64 мг (41 %). РХ-МС m/z 515,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,21 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,93 (ш. с., 1H), 7,64 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 4,70–4,55 (м, 0,4H), 4,40–4,20 (м, 0,6H), 3,88 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 1,95–1,62 (м, 6H), 1,51-

1,42 (м, 1H), 1,35-1,20 (м, 7H), 1,18 (с, 3H). $[\alpha]^{20}_D = -75,5$ (с=0,23, MeOH). Хіральна SFC (SFC-спосіб B) RT=1,59 хв., 100 % е.н.

Приклад 11

5 (R)-3-Гідроксі-N-ізопропіл-4-((2-(((4-метокси-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-N-метилпіколінамід (00710353-0531-002, PF-07098492)



10 Стадія 11A. 3-Йод-4-метокси-1-метил-1H-піразол (PF-07075418, 00707983-1810-003) NIS (4,41 г, 19,6 ммоль) додавали до розчину 4-метокси-1-метил-1H-піразолу (2,20 г, 19,6 ммоль) в ДМФ (20 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 год. Суміш розбавляли водою (100 мл) та насиченим сольовим розчином (20 мл), та екстрагували EtOAc (50 мл x 5). Об'єднані органічні екстракти концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 0 до 16 % EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 310 мг, (7 %) названої сполуки у вигляді коричневої твердої речовини. PX-МС m/z 238,8 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,91 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,78 (с, 3H).

20 Стадія 11B. (R)-N-((R)-(4-Метокси-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (00707983-1813-003)

До розчину 3-йод-4-метокси-1-метил-1H-піразолу (399 мг, 1,68 ммоль) в свіже дистильованому ТГФ (4 мл) при -40 °С додавали i-PrMgCl·LiCl (3 мл, 3,90 ммоль, 1,3 М розчин в ТГФ). Отриману в результаті суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 год., та потім охолоджували до -40 °С. Додавали розчин (S, E)-2-метил-N-((1-метилциклопентил)метил)пропан-2-сульфінамід (препаративна стадія 1C) (250 мг, 1,16 ммоль) в свіже дистильованому ТГФ (1 мл). Реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH₄Cl (1 мл) при 0 °С, та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 0 до 100 % EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 150 мг, 33 % названої сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС m/z 327,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,95 (с, 1H), 4,31–4,29 (м, 1H), 4,15–4,13 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 1,80–1,70 (м, 2H), 1,70–1,55 (м, 4H), 1,50–1,42 (м, 2H), 1,11 (с, 9H), 1,02 (с, 3H).

35 Стадія 11C. (R)-(4-Метокси-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанамін (PF-07077737, 00707983-1819-001)

40 HCl (2,5 мл, 4,0 М в 1,4-діоксані) додавали до розчину (R)-N-((R)-(4-метокси-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (150 мг, 0,458 ммоль) в MeOH (15 мл). Отриманий в результаті розчин перемішували протягом 4 год. та потім концентрували в вакуумі. Названу сполуку виділяли у вигляді моно-HCl солі, припускаючи кількісний вихід та використовували безпосередньо без додаткової очистки. PX-МС m/z 207,3 [M-NH₂]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,40 (с, 1H), 4,19 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 1,80–1,61 (м, 6H), 1,51–1,45 (м, 1H), 1,25–1,15 (м, 1H), 1,09 (с, 3H). Абсолютна стереохімія названої сполуки призначалася за аналогією до препаративного приклада 1F.

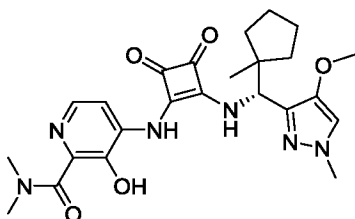
45 Стадія 11D. (R)-3-Гідроксі-N-ізопропіл-4-((2-(((4-метокси-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-N-метилпіколінамід (PF-07098492, 00710353-0531-002)

50 До суспензії з (R)-(4-метокси-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанаміну (2,43 г, 9,35 ммоль) в EtOH (60 мл) при 5 °С додавали DIEA (11,8 г, 91,5 ммоль). Після перемішування протягом 10 хв., додавали 4-((2-етокси-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідроксі-N-ізопропіл-N-метилпіколінамід (препаративна Стадія 3F) (3,05 мг, 9,15 ммоль). Отриманий в результаті розчин перемішували протягом 3 днів. Суміш концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 20 до 100 % EtOAc в петролейному ефірі). Сирий продукт завантажували в EtOH (30 мл) та перемішували

при 20 °С протягом 16 год. Дрібнодисперсну суспензію фільтрували, отримуючи 3,26 г (70 %) названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС m/z 511,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,34 (с, 0,3H), 10,84 (с, 0,7H), 9,94 (с, 1H), 9,13 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,99–7,94 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 5,34 (д, $J=10,3$ Гц, 1H), 4,82 (ш. с., 0,3H), 4,18 (ш. с., 0,7H), 3,78 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 2,95–2,84 (м, 3H), 1,72–1,50 (м, 6H), 1,35–1,24 (м, 1H), 1,21–1,10 (м, 7H), 1,02 (с, 3H). $[\alpha]^{24}_D = -114,4$ (с=0,50, MeOH). Хіральна SFC (SFC-спосіб B) RT=1,52 хв., 100 % е.н.

Приклад 12

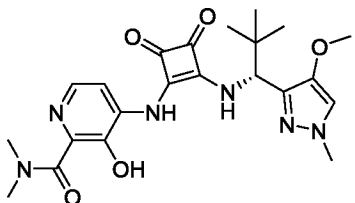
(R)-3-Гідрокси-4-((2-(((4-метокси-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-N, N-диметилпіколінамід (PF-07078013, 00707983-1820-001)



Названу сполуку отримували з 4-((2-етокси-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (препаративна Стадія 1H) та (R)-(4-метокси-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанаміну (препаративна Стадія 11C) слідуючи процедурі, подібній до для отримання з Приклада 11. Жовта тверда речовина, 45 мг (56 %). РХ-МС m/z 483,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,21 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 5,43 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,24 (ш. с., 3H), 3,17 (ш. с., 3H), 1,91–1,74 (м, 2H), 1,70–1,60 (м, 4H), 1,45–1,35 (м, 1H), 1,30–1,20 (м, 1H), 1,11 (с, 3H). $[\alpha]^{24}_D = -87,5$ (с=0,50, MeOH). Хіральна SFC (SFC-спосіб F) RT=4,86 хв., 97,4 % е.н.

Приклад 13

(R)-3-Гідрокси-4-((2-(((1-(4-метокси-1-метил-1H-піразол-3-іл)-2,2-диметилпропіл)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-N, N-диметилпіколінамід (00710358-0432-001, PF-07095893)



Стадія 13A. (S, E)-N-(2,2-Диметилпропіліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід (PF-07073023, 00708425-1240-002)

Титану (IV) етоксид (68,9 г, 302 ммоль) додавали до розчину півальдегіду (10,0 г, 116 ммоль) в ДХМ (830 мл). Суміш перемішували протягом 20 хв., та потім додавали (S)-2-метилпропан-2-сульфінамід (14,1 г, 116 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. та потім гасили водою (250 мл). Суміш фільтрували, та тверді речовини промивали ТГФ (500 мл x 2). Об'єднані органічні шари концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 0 до 5 % EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 24,4 г (75 %) названої сполуки у вигляді безбарвної олії. РХ-МС m/z 190,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,92 (с, 1H), 1,20 (с, 9H), 1,16 (с, 9H).

Стадія 13B. (R)-N-((R)-1-(4-Метокси-1-метил-1H-піразол-3-іл)-2,2-диметилпропіл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (00710358-0422-002)

До розчину 3-йод-4-метокси-1-метил-1H-піразолу (препаративна Стадія 11A) (250 мг, 1,05 ммоль) в свіже дистильованому ТГФ (0,7 мл) при -40 °С додавали i-PrMgCl·LiCl (1,7 мл, 2,22 ммоль, 1,3 М розчин в ТГФ). Отриману в результаті суміш перемішували при 15 °С протягом 1 год., та потім охолоджували до -40 °С. Додавали розчин (S, E)-N-(2,2-диметилпропіліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід (140 мг, 0,74 ммоль) в свіже дистильованому ТГФ (0,5 мл). Суміш нагрівали до 15 °С та перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH_4Cl (1 мл) при 0 °С та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти концентрували в вакуумі. Залишок чистили з

використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 0 до 100 % EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 80 мг (36 %) названої сполуки у вигляді жовтої олії. РХ-МС m/z 301,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,97 (с, 1H), 5,32–5,31 (м, 1H), 4,20–4,15 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 1,11 (с, 9H), 1,01 (с, 9H).

5 Стадія 13С. (R)-1-(4-Метокси-1-метил-1H-піразол-3-іл)-2,2-диметилпропан-1-амін (PF-07200799, 00710358-0426-001)

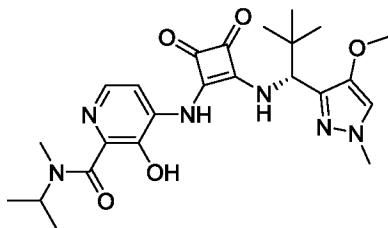
HCl (1,2 мл, 4,0 М в MeOH) додавали до розчину (R)-N-((R)-1-(4-метокси-1-метил-1H-піразол-3-іл)-2,2-диметилпропіл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (80 мг, 0,27 ммоль) в MeOH (7 мл). Суміш перемішували при 15 °С протягом 4 год., та потім концентрували в вакуумі. Названу сполуку виділяли у вигляді моно-HCl солі, припускаючи кількісний вихід та використовували безпосередньо без додаткової очистки. РХ-МС m/z 180,8 $[M-NH_2]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (с, 1H), 4,10 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 1,05 (с, 9H). Хіральна SFC (SFC-спосіб J) RT=1,85 хв., 93,7 % е.н. Абсолютна стереохімія названої сполуки призначалася за аналогією до препаративного приклада 1F.

15 Стадія 13D. (R)-3-Гідрокси-4-((2-((1-(4-метокси-1-метил-1H-піразол-3-іл)-2,2-диметилпропіл)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-N,N-диметилпіколінамід (PF-07095893, 00710358-0432-001)

До розчину (R)-1-(4-метокси-1-метил-1H-піразол-3-іл)-2,2-диметилпропан-1-аміну (60 мг, 0,26 ммоль) в EtOH (3 мл) при 15 °С додавали DIEA (63,5 мг, 0,49 ммоль). Після перемішування протягом 10 хв., додавали 4-((2-етокси-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N,N-диметилпіколінамід (препаративна Стадія 1H) (50 мг, 0,16 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 год. та потім концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Agela Durashell C18 150 мм x 25 мм x 5 мкм від 14 до 54 % CH_3CN в 0,225 % мурашиній кислоті у воді, 25 мл/хв., 11 хв.), отримуючи 42,1 мг (56 %) названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС m/z 457,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,64 (ш. с., 1H), 9,99 (с, 1H), 9,12 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,01 (с, 2H), 7,49 (с, 1H), 5,22 (д, J=10,3 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,19 (ш. с., 3H), 3,06 (ш. с., 3H), 0,94 (с, 9H). $[\alpha]^{24}_D = -110,8$ (с=0,33, MeOH). Хіральна SFC (SFC-спосіб J) RT=3,95 хв., 100 % е.н.

30 Приклад 14

(R)-3-Гідрокси-N-ізопропіл-4-((2-((1-(4-метокси-1-метил-1H-піразол-3-іл)-2,2-диметилпропіл)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-N-метилпіколінамід (00710358-0496-001, PF-07200136)

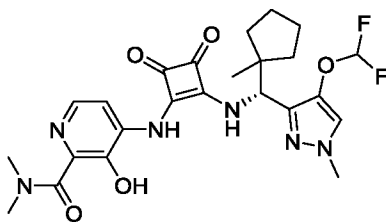


35

Названу сполуку отримували з 4-((2-етокси-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N-ізопропіл-N-метилпіколінамід (препаративна Стадія 3F) та (R)-1-(4-метокси-1-метил-1H-піразол-3-іл)-2,2-диметилпропан-1-аміну (препаративна Стадія 13С), слідуючи процедурі, подібній до отримання з Приклада 13. Жовта тверда речовина, 18 мг (25 %). РХ-МС m/z 485,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,18 (ш. с., 1H), 7,94 (ш. с., 1H), 7,33 (с, 1H), 5,35 (с, 1H), 4,64 (ш. с., 0,3H), 4,30 (ш. с., 0,7H), 3,81 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 1,33–1,20 (м, 6H), 1,04 (с, 9H). Хіральна SFC (SFC-спосіб K) RT=2,78 хв., 98,7 % е.н.

45 Приклад 15

(R)-4-((2-(((4-(Дифторметокси)-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N,N-диметилпіколінамід (00709417-1509-001, PF-07100543)



Стадія 15A. 4-(Дифторметокси)-1-метил-1H-піразол (PF-07100745, 00709417-1463-001)

До розчину 1-метил-1H-піразол-4-олу (1,0 г, 10,2 ммоль) в IPA (10 мл) при 15 °С додавали
 5 КОН (2,86 г, 51,0 ммоль) з наступним додаванням хлордифторметану (8,81 г, 102 ммоль).
 Реакція була екзотермічною. Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища
 протягом 12 год. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні
 екстракти промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄,
 фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої
 10 колонкової хроматографії (33 % EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 700 мг (46 %) названої сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС m/z 148,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,37 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,34 (т, J=73,03 Гц, 1H), 3,98–3,78 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -83,6.

Стадія 15B. 4-(Дифторметокси)-3-йод-1-метил-1H-піразол (PF-07100744, 00709417-1497-001)

15 NIS (6,38 г, 28,4 ммоль) додавали до розчину 4-(дифторметокси)-1-метил-1H-піразолу (1,40 г, 9,45 ммоль) в ацетонітрилі (25 мл). Отриману в результаті суміш нагрівали при 50 °С протягом 84 год. Реакційну суміш розбавляли водою (15 мл) та екстрагували EtOAc (20 мл x 3). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином Na₂S₂O₃ та насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням препаративної силікагелевої ТШХ (50 % EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 260 мг (10 %) названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС m/z 275,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,27 (с, 1H), 6,41 (т, J=73,03 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -83,6.

Стадія 15C. (R)-N-((R)-(4-(Дифторметокси)-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (00709417-1505-001)

25 До розчину 4-(дифторметокси)-3-йод-1-метил-1H-піразолу (66,2 мг, 1,3 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -40 °С додавали по краплям i-PrMgCl·LiCl (0,43 мл, 0,557 ммоль, 1,3 М розчин в ТГФ). Отриману в результаті суміш перемішували при -10 °С протягом 1 год., та потім охолоджували до -40 °С. Додавали розчин (S, E)-2-метил-N-((1-метилциклопентил)метил)пропан-2-сульфінамід (препаративна стадія 1C) (40 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (3 мл). Реакційну суміш нагрівали до 50 °С та перемішували протягом ночі. Суміш гасили насиченим водним розчином NH₄Cl при 10 °С та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням препаративної силікагелевої ТШХ (80 % EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 70 мг (46 %) названої сполуки у вигляді жовтої олії. PX-МС m/z
 35 363,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,25 (с, 1H), 6,37 (т, J=73,03 Гц, 1H), 4,33 (д, J=6,8 Гц, 1H), 3,90–3,71 (м, 4H), 1,77–1,55 (м, 6H), 1,54–1,42 (м, 1H), 1,28–1,13 (м, 10H), 1,08–0,98 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -83,2.

Стадія 15D. (R)-(4-(Дифторметокси)-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанамін (PF-07209017, 00709417-1508-001)

40 HCl (1 мл, 4,0 М в MeOH) додавали до розчину (R)-N-((R)-(4-(дифторметокси)-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (35 мг, 0,096 ммоль) в MeOH (1 мл) при 5 °С. Суміш перемішували при 20 °С протягом 3 год., та потім концентрували в вакуумі. Названу сполуку виділяли у вигляді моно-HCl солі, припускаючи кількісний вихід, та використовували безпосередньо без додаткової очистки. Абсолютна стереохімія названої сполуки призначалася за аналогією до препаративного приклада 1F. PX-МС m/z 242,8 [M-NH₂]⁺.

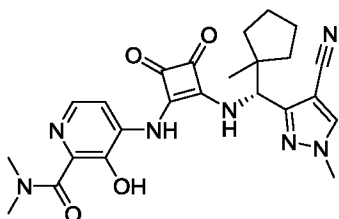
45 Стадія 15E. (R)-4-((2-((4-(Дифторметокси)-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07100543, 00709417-1509-001)

50 До розчину (R)-(4-(дифторметокси)-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанаміну (28 мг, 0,11 ммоль) в EtOH (2 мл) при 20 °С додавали DIEA (140 мг, 1,08 ммоль). Після перемішування протягом 5 хв., додавали 4-((2-етокси-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (препаративна стадія 1H) (30 мг, 0,108 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували при 30 °С протягом 6 год., та потім концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ

(Xbridge 150 мм x 30 мм x 10 мкм, від 15 до 55 % CH₃CN в 0,225 % мурашиній кислоті у воді, 25 мл/хв., 10 хв.), отримуючи 52 мг (55 %) названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС m/z 519,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,22 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,92 (ш. с., 1H), 7,57 (с, 1H), 6,65 (дд, J=75,5, 72,9 Гц, 1H), 5,46 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,24 (ш. с., 3H), 3,17 (ш. с., 3H), 1,87–1,62 (м, 6H), 1,51–1,43 (м, 1H), 1,33–1,25 (м, 1H), 1,15 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -85,1. Хіральна SFC (SFC-спосіб B) RT=1,34 хв., 100 % е.н.

Приклад 16

(R)-4-(((4-ціано-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (00708242-1153-001, PF-07082873)



Стадія 16A. 3-Аміно-1-метил-1H-піразол-4-карбонітрил (PF-05927721, 0010353-0463-002, GCSW 83656)

До розчину 3-аміно-1H-піразол-4-карбонітрилу (15,0 г, 139 ммоль) в ДМФ (700 мл) при 0 °С додавали K₂CO₃ (23,0 г, 167 ммоль). Суміш перемішували протягом 45 хв., та потім додавали MeI (23,6 г, 167 ммоль). Отриману в результаті суміш нагрівали при 90 °С протягом 16 год. Реакційну суміш виливали в крижану воду (200 мл) та екстрагували EtOAc (400 мл x 8). Об'єднані органічні екстракти концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 0 до 20 % EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 3,30 г (20 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС m/z 122,8 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02 (с, 1H), 5,53 (с, 2H), 3,61 (с, 3H).

Стадія 16B. 3-Іод-1-метил-1H-піразол-4-карбонітрил (PF-07081143, 00708242-1246-002)

До перемішаного розчину 3-аміно-1-метил-1H-піразол-4-карбонітрилу (1,0 г, 8,19 ммоль) та водного p-TsOH (3,55 г, 18,7 ммоль) в MeCN (30 мл) при 0 °С додавали по краплям розчин NaNO₂ (1,29 г, 18,7 ммоль) та KI (3,1 г, 18,7 ммоль) у воді (4,0 мл). Отриману в результаті суміш перемішували при 15 °С протягом 3 днів. Реакційну суміш концентрували в вакуумі. Залишок розбавляли водою (10 мл) та насиченим водним розчином Na₂SO₃ (20 мл), та потім нейтралізували NaOH (1,0 н. водний розчин) до pH=8. Суміш екстрагували EtOAc (100 мл x 4), та об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 0 до 100 % EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 398 мг (21 %) названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС m/z 234,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,48 (с, 1H), 3,94 (с, 3H).

Стадія 16C. (R)-N-((R)-(4-ціано-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (00708242-1256-003)

До розчину 3-іод-1-метил-1H-піразол-4-карбонітрилу (398 мг, 1,71 ммоль) в свіже дистильованому ТГФ (12 мл) при -65 °С додавали по краплям i-PrMgCl·LiCl (2,60 мл, 3,38 ммоль, 1,3 М розчин в ТГФ). Отриману в результаті суміш перемішували при -40 °С протягом 1 год., та потім охолоджували до -65 °С. Розчин (S, E)-2-метил-N-((1-метилциклопентил)метил)пропан-2-сульфінамід (препаративна стадія 1C) (260 мг, 1,21 ммоль) в свіже дистильованому ТГФ (3 мл) додавали по краплям. Суміш нагрівали до 15 °С та перемішували протягом 3 днів. Реакційну суміш виливали в 25 % водний розчин NH₄Cl (20 мл) при 15 °С, та екстрагували EtOAc (50 мл x 3). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 0 до 100 % EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 84 мг (17 %) названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС m/z 322,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,76 (с, 1H), 4,48–4,46 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,82–3,75 (м, 1H), 1,85–1,50 (м, 8H), 1,29 (с, 9H), 1,08 (с, 3H).

Стадія 16D. (R)-3-(Аміно(1-метилциклопентил)метил)-1-метил-1H-піразол-4-карбонітрил (PF-07082872, 00708242-1262-001)

До розчину (R)-N-((R)-(4-ціано-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)-2-метилпропан-2-сульфінамід (84 мг, 0,26 ммоль) в ДХМ (6 мл) при 0 °С додавали HCl (2 мл, 4,0 М in EtOAc). Суміш нагрівали до 15 °С та перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш потім концентрували в вакуумі. Названу сполуку виділяли у вигляді моно-HCl солі, припускаючи

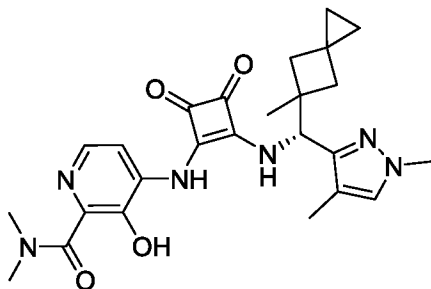
кількісний вихід, та використовували безпосередньо без додаткової очистки. РХ-МС m/z 219,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,31 (с, 1H), 4,40 (с, 1H), 4,00 (с, 3H), 1,90–1,50 (м, 8H), 1,11 (с, 3H). Абсолютна стереохімія названої сполуки призначалася за аналогією до препаративного приклада 1F.

5 Стадія 16E. (R)-4-((2-(((4-Ціано-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07082873, 00708242-1153-001)

До розчину (R)-3-(аміно(1-метилциклопентил)метил)-1-метил-1H-піразол-4-карбонітрилу (24 мг, 0,094 ммоль) в EtOH (3 мл) при 0 °C додавали DIEA (59,3 мг, 0,459 ммоль) та 4-((2-етокси-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (препаративна Стадія 1H) (28 мг, 0,092 ммоль). Отриманий в результаті розчин перемішували при 20 °C протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Agela Durashell C18 150 мм x 25 мм x 5 мкм, від 18 до 58 % MeCN в 0,225 % мурашиної кислота у воді, 25 мл/хв., 12 хв.), отримуючи 13 мг (18 %) названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС m/z 478,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,22 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,95–7,85 (м, 1H), 5,52 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,24 (ш. с., 3H), 3,17 (ш. с., 3H), 1,95–1,65 (м, 6H), 1,55–1,45 (м, 1H), 1,44–1,35 (м, 1H), 1,15 (с, 3H). Хіральної ВЕРХ (ВЕРХ спосіб А) $RT=8,65$ хв., 98,0 % е.н.

Приклад 17

20 (R)-4-((2-(((1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(5-метилспіро[2.3]гексан-5-іл)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07093978, 00708064-0894-002)



25

Приклад 17A. N-Метокси-N-метилспіро[2.3]гексан-5-карбоксамід (PF-03314998, 00708064-0867-003)

NMM (1,09 г, 1,18 мл, 10,8 ммоль) додавали до розчину N, O-диметилгідроксиаміну·HCl (300 мг, 3,07 ммоль) в ДМФ (30,7 мл). Розчин перемішували протягом 5 хв., та потім додавали спіро[2.3]гексан-5-карбонову кислоту (465 мг, 3,69 ммоль) та HATU (1,75 г, 4,61 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH_4Cl , та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали водою (100 мл x 2) та насиченим сольовим розчином (100 мл), та концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 0 до 100 % EtOAc в гептані), отримуючи 440 мг (85 %) названої сполуки у вигляді олії. ГХ-МС m/z 169,1 $[M]$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,67 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 2,65–2,42 (м, 2H), 2,26–2,00 (м, 2H), 0,61–0,23 (м, 4H).

35

Приклад 17B. (1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(спіро[2.3]гексан-5-іл)метанон (00708064-0885-003)

40 До розчину 3-йод-1,4-диметил-1H-піразолу (препаративна Стадія 1D) (304 мг, 1,37 ммоль) в ТГФ (2,36 мл) додавали по краплям $i-PrMgCl \cdot LiCl$ (1,82 мл, 2,36 ммоль, 1,3 M розчин в ТГФ). Отриманий в результаті жовтий розчин нагрівали до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 1 год. Потім по краплям додавали розчин N-метокси-N-метилспіро[2.3]гексан-5-карбоксаміду (200 мг, 1,18 ммоль) в ТГФ (1 мл), та суміш перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш виливали в насичений водний розчин NH_4Cl . Суміш екстрагували ДХМ, та об'єднані органічні екстракти концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 0 до 100 % EtOAc в гептані), отримуючи 220 мг (91 %) названої сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС m/z 205,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,15 (с, 1H), 4,31 (tt, $J=9,2, 7,6$ Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,67–2,48 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,26–2,21 (м, 2H), 0,59–0,28 (м, 4H).

50

Приклад 17C. (1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(5-метилспіро[2.3]гексан-5-іл)метанон (00708064-0886-001)

NaH (47,0 мг, 1,17 ммоль, 60 мас. % в мінеральній олії) та йодметан (208 мг, 1,47 ммоль) додавали до розчину (1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(спіро[2.3]гексан-5-іл)метанону (72 мг, 0,37 ммоль) в ТГФ (9,79 мл). Отриману в результаті суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 24 год. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH₄Cl, та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 0 до 100 % EtOAc в гептані), отримуючи 40 мг (19 %) названої сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС m/z 219,2 [M+H]⁺.

Приклад 17D. (1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(5-метилспіро[2.3]гексан-5-іл)метанамін (00708064-0892-001)

Титану (IV) етоксид (157 мг, 0,144 мл, 0,688 ммоль) додавали до розчину (1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(5-метилспіро[2.3]гексан-5-іл)метанону (50 мг, 0,23 ммоль) в метанольному NH₃ (0,983 мл, 7,0 М в MeOH). Отриману в результаті суміш перемішували при 40 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища, розбавляли MeOH (2 мл), та додавали NaBH₄ (13 мг, 0,344 ммоль). Суміш перемішували протягом 4 год. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH₄Cl розчин та фільтрували через целіт. Відфільтрований корж промивали 20 % MeOH в ДХМ. Органічний шар фільтрату розділяли, та водний шар підкислювали до рН 2 з використанням 1,0 М HCl. Водний шар екстрагували ДХМ (30 мл). Водний шар потім підлужнювали до рН 12 з використанням NaOH, та екстрагували ДХМ (20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували в вакуумі, отримуючи названу сполуку, та використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткової очистки, припускаючи кількісний вихід.

Приклад 17E. (R)-4-((2-(((1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(5-метилспіро[2.3]гексан-5-іл)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07093978, 00708064-0894-002)

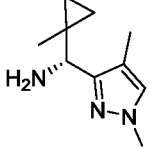
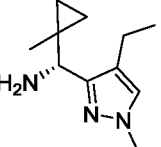
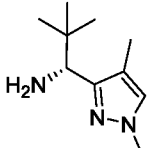
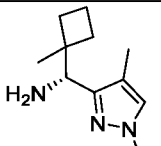
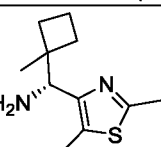
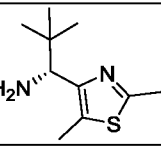
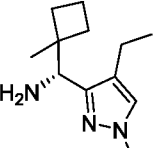
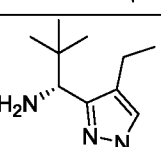
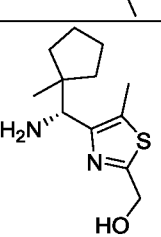
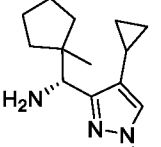
До суміші з (1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(5-метилспіро[2.3]гексан-5-іл)метанаміну (52 мг, 0,236 ммоль) в EtOH (1,97 мл) при 20 °С додавали DIEA (381 мг, 0,529 мл, 2,95 ммоль). Отриманий в результаті розчин перемішували протягом 20 хв., та потім додавали 4-((2-етокси-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (препаративна стадія 1H) (60 мг, 0,20 ммоль). Отриману в результаті суспензію перемішували при 20 °С протягом 4 днів та потім концентрували в вакуумі. Залишок чистили, використовуючи умови хіральної SFC (Chiral Tech OD-H 21,2 × 21,2 мм в.д. 5 мкм, 45 % (0,2 % 7н. амоній в MeOH) в EtOH, 80 мл/хв.). Виділення першого ізомера елюювання давало 21,6 мг (23 %) названої сполуки, та другого ізомера елюювання давало відповідний енантіомер (24 мг, 26 %). РХ-МС m/z 479,8 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,93 (ш. с., 1H), 9,18 (ш. с., 1H), 8,04–8,00 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 5,53 (д, J=10,1, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,20 (ш. с., 3H), 3,07 (ш. с., 3H), 2,28 (д, J=11,7, 1H), 2,08 (д, J=11,3, 1H), 2,01 (с, 3H), 1,73 (д, J=11,3 Гц, 1H), 1,66 (д, J=10,5 Гц, 1H), 1,35 (с, 3H), 0,45–0,28 (м, 4H). Умови хіральної SFC (Chiral Tech OD-H 21,2 × 21,2 мм в.д. 5 мкм, 45 % (0,2 % 7н. амоній в MeOH) в EtOH, 80 мл/хв.) RT=5,39 хв., 98,8 % е.н. (названа сполука) та RT=5,98 хв., 96 % е.н. (енантіомер).

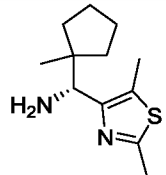
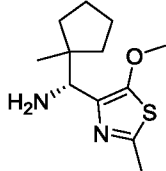
Отримання 1-14

Названі сполуки в таблиці 1 отримували за способом, подібним до (R)-(1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанаміну (препаративна Стадія 1F) з відповідного альдегіду та гетероарилгалогеніду.

Таблиця 1

Отримання No	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
1		(R)-(4-Етил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанамін (00710353-0509-001). РХ-МС m/z 205,4 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,41 (с, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,52–2,42 (м, 2H), 1,85–1,48 (м, 8H), 1,24 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,13 (с, 3H)
2		(R)-(2,5-Диметилтіазол-4-іл)(1-метилциклопропіл)метанамін (00710353-0276-001). РХ-МС m/z 180,0 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 4,03 (с, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 0,85–0,77 (м, 1H), 0,66–0,40 (м, 3H)

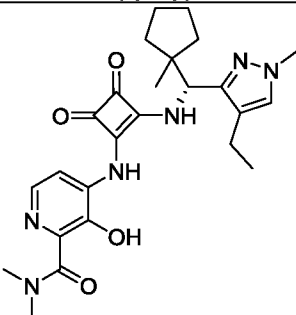
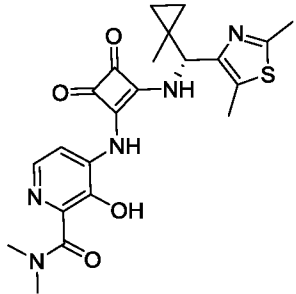
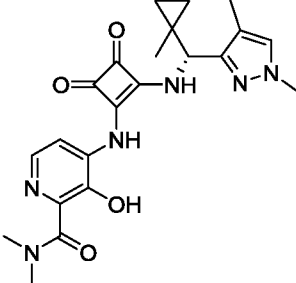
Отримання No	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
3		(R)-(1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопропіл)метанамін (00710353-0284-001). PX-МС m/z 163,2 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,37 (с, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 0,84–0,82 (м, 1H), 0,65–0,45 (м, 3H)
4		(R)-(4-Етил-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопропіл)метанамін (00710353-0320-001). PX-МС m/z 177,1 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,42 (с, 1H), 3,97 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,51–2,42 (м, 2H), 1,25–1,15 (м, 3H), 1,10 (с, 3H), 0,90–0,80 (м, 1H), 0,59–0,50 (м, 3H)
5		(R)-1-(1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)-2,2-диметилпропан-1-амін (PF-07075195, 00708425-1091-002). PX-МС m/z 165,2 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,38 (с, 1H), 4,13 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,08 (с, 9H)
6		(R)-(1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклобутил)метанамін (PF-07075194, 00708242-1096-001). PX-МС m/z 177,2 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,38 (с, 1H), 4,35 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,30–2,15 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 2,05–1,95 (м, 1H), 1,85–1,70 (м, 2H), 1,65–1,55 (м, 1H), 1,17 (с, 3H)
7		(R)-(2,5-Диметилтіазол-4-іл)(1-метилциклобутил)метанамін (00707983-1790-001). PX-МС m/z 193,9 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,15 (с, 2H), 8,39 (с, 1H), 5,19 (с, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,65–2,55 (м, 1H), 2,35–2,26 (м, 1H), 2,15–1,77 (м, 3H), 1,70–1,61 (м, 1H), 1,42 (с, 3H)
8		(R)-1-(2,5-Диметилтіазол-4-іл)-2,2-диметилпропан-1-амін (00707983-1791-001). PX-МС m/z 181,9 [M-NH ₂] ⁺
9		(R)-(4-Етил-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклобутил)метанамін (00710353-0331-001). PX-МС m/z 191,0 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,43 (с, 1H), 4,34 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,58–2,47 (м, 2H), 2,21–2,16 (м, 2H), 2,05–1,95 (м, 1H), 1,85–1,70 (м, 2H), 1,64–1,55 (м, 1H), 1,33 (с, 3H), 1,26–1,20 (м, 3H)
10		(R)-1-(4-Етил-1-метил-1H-піразол-3-іл)-2,2-диметилпропан-1-амін (00710353-0364-001). PX-МС m/z 179,1 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,44 (с, 1H), 4,13 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,52–2,42 (м, 2H), 1,26–1,20 (м, 3H), 1,08 (с, 9H)
11		(R)-(4-(аміно(1-метилциклопентил)метил)-5-метилтіазол-2-іл)метанол (PF-07080781, 00707983-1839-001). PX-МС m/z 224,3 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 4,79 (с, 2H), 4,35 (с, 1H), 2,49 (с, 3H), 1,85–1,65 (м, 6H), 1,56–1,51 (м, 1H), 1,32–1,25 (м, 1H), 1,13 (с, 3H)
12		(R)-(4-Циклопропіл-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанамін (PF-07092794, 00708242-1226-002). PX-МС m/z 217,3 [M-NH ₂] ⁺

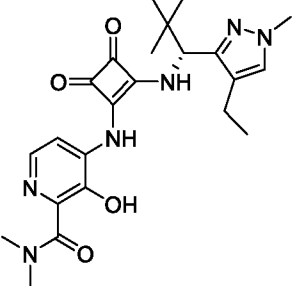
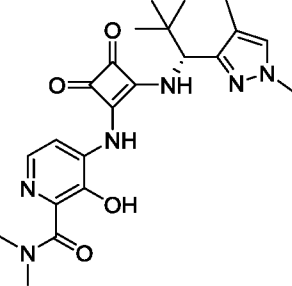
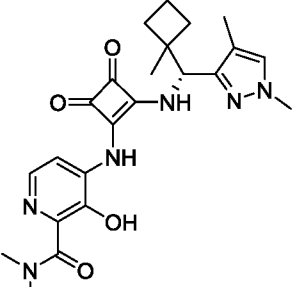
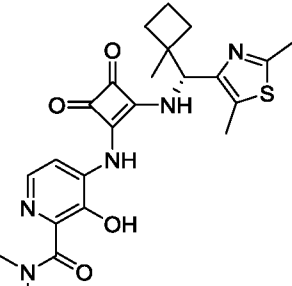
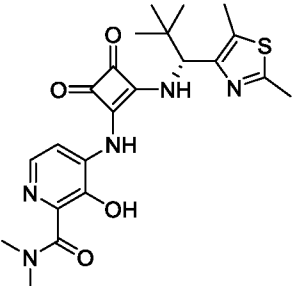
Отримання No	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
13		(R)-(2,5-Диметилтіазол-4-іл)(1-метилциклопентил) метанамін (00710353-0508-001). PX-МС m/z 225,3 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 4,27 (с, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,76–1,41 (м, 7H), 1,25–1,15 (с, 1H), 1,05 (с, 3H)
14		(R)-(5-Метокси-2-метилтіазол-4-іл)(1-метилциклопентил)метанамін (PF-07200133, 00710358-0495-001). PX-МС m/z 223,8 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 4,27 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 1,85–1,61 (м, 6H), 1,54–1,45 (м, 1H), 1,30–1,21 (м, 1H), 1,12 (с, 3H)

Приклади 18-33

Названі сполуки в таблиці 2 отримували за способом, подібним до (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (препаративна стадія 1I) з відповідного аміну та 4-((2-етокси-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-діалкілпіколінамід.

Таблиця 2

Пр.	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
18		(R)-4-((2-(((4-Етил-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07064118, 00710353-0512-001). Жовта тверда речовина, 42,8 мг (34 %). PX-МС m/z 481,4 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,25–8,22 (м, 1H), 7,95–7,85 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,23 (ш. с., 3H), 3,16 (ш. с., 3H), 2,65–2,45 (м, 2H), 1,90–1,60 (м, 6H), 1,50–1,40 (м, 1H), 1,40–1,30 (м, 1H), 1,20 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,17 (с, 3H). [α] _D ²⁵ = -28,65 (с 1,00, MeOH). RT=1,56 хв., 99,2 % е.н. (SFC-спосіб B)
19		(R)-4-((2-(((2,5-Диметилтіазол-4-іл)(1-метилциклопропіл)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07067966, 00710353-0298-001). Жовта тверда речовина, 75,7 мг (41 %). PX-МС m/z 456,1 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,21 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,90 (ш. с., 1H), 5,32 (с, 1H), 3,21 (ш. с., 3H), 3,15 (ш. с., 3H), 2,60 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 0,80–0,75 (м, 1H), 0,50–0,45 (м, 1H), 0,43–0,3 (м, 2H). RT=4,44 хв., 100 % е.н. (SFC-спосіб D)
20		(R)-4-((2-(((1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопропіл)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07068343, 00710353-0292-001). Жовта тверда речовина, 193 мг (45 %). PX-МС m/z 439,3 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,22 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,92 (ш. с., 1H), 7,29 (с, 1H), 5,24 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,23 (ш. с., 3H), 3,15 (ш. с., 3H), 2,06 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 0,82–0,74 (м, 1H), 0,48–0,38 (м, 3H). RT=3,45 хв., 100 % е.н. (SFC-спосіб E)

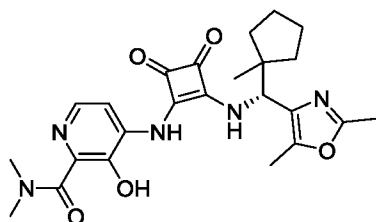
Пр.	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
21		(R)-4-((2-(((4-Етил-1-метил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопропіл)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07074312, 00710353-0322-001). Жовта тверда речовина, 59 мг, (50 %). РХ-МС m/z 453,3 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,22 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,91 (ш. с., 1H), 7,31 (с, 1H), 5,27 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,23 (ш. с., 3H), 3,15 (ш. с., 3H), 2,55–2,40 (м, 2H), 1,21 (с, 3H), 1,20 (т, J=7,6 Гц, 3H), 0,82–0,77 (м, 1H), 0,45–0,37 (м, 3H). RT=4,49 хв., 94,1 % е.н. (SFC-спосіб D)
22		(R)-4-((2-((1-(1,4-Диметил-1Н-піразол-3-іл)-2,2-диметилпропіл)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07074648, 00708242-1101-001). Жовта тверда речовина, 57 мг (44 %). РХ-МС m/z 441,3 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,20 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,89 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,31 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,21 (ш. с., 3H), 3,14 (ш. с., 3H), 2,06 (с, 3H), 1,05 (с, 9H). RT=4,13 хв., 99,1 % е.н. (SFC-спосіб F)
23		(R)-4-((2-(((1,4-Диметил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклобутил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07074649, 00708242-1100-001). Жовта тверда речовина, 35 мг (34 %). РХ-МС m/z 453,3 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,22 (д, 5,5 Гц, 1H), 7,89 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 5,45 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,22 (ш. с., 3H), 3,14 (ш. с., 3H), 2,28–2,17 (м, 2H), 2,07 (с, 3H), 2,02–1,88 (м, 1H), 1,85–1,59 (м, 3H), 1,32 (с, 3H). RT=4,52 хв., 99,7 % е.н. (SFC-спосіб D)
24		(R)-4-((2-(((2,5-Диметилтіазол-4-іл)(1-метилциклобутил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07074775, 00707983-1794-001). Жовта тверда речовина, 140 мг (34 %). РХ-МС m/z 470,3 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,69 (с, 1H), 9,98 (с, 1H), 9,21 (д, J=9,9 Гц, 1H), 8,01 (с, 2H), 5,46 (д, J=9,9 Гц, 1H), 3,20 (ш. с., 3H), 3,06 (ш. с., 3H), 2,62 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,19 (кв., J=9,8 Гц, 1H), 2,04 (кв., J=9,6 Гц, 1H), 1,96–1,83 (м, 1H), 1,80–1,69 (м, 1H), 1,65–1,51 (м, 2H), 1,19 (с, 3H). RT=3,53 хв., 97,2 % е.н. (SFC-спосіб F)
25		(R)-4-((2-((1-(2,5-Диметилтіазол-4-іл)-2,2-диметилпропіл)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07074776, 00707983-1795-001). Жовта тверда речовина, 71 мг (18 %). РХ-МС m/z 458,3 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,74 (ш. с., 1H), 10,03 (ш. с., 1H), 9,23 (с, 1H), 8,10–7,88 (м, 2H), 5,30 (д, J=10,1 Гц, 1H), 3,18 (с, 3H), 3,05 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 0,97 (с, 9H). RT=3,23 хв., 96,9 % е.н. (SFC-спосіб F)

Пр.	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
26		(R)-4-((2-(((4-Етил-1-метил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклобутил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07075196, 00710353-0332-001). Жовта тверда речовина, 23,5 мг (44 %). РХ-МС m/z 467,4 [M+H] ⁺ . ¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,22 (д, J 5,6 Гц, 1H), 7,90 (ш. с., 1H), 7,32 (с, 1H), 5,45 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,22 (ш. с., 3H), 3,15 (ш. с., 3H), 2,58–2,42 (м, 2H), 2,30–2,15 (м, 2H), 2,01–1,92 (м, 1H), 1,81–1,60 (м, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,19 (т, J=7,5 Гц, 3H). RT=4,61 хв., 100 % е.н. (SFC-спосіб F)
27		(R)-4-((2-(((1-(4-Етил-1-метил-1Н-піразол-3-іл)-2,2-диметилпропіл)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07080043, 00710353-0365-001). Жовта тверда речовина, 41,4 мг (35 %). РХ-МС m/z 455,4 [M+H] ⁺ . ¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,21 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,91 (ш. с., 1H), 7,33 (с, 1H), 5,33 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,22 (ш. с., 3H), 3,14 (ш. с., 3H), 2,60–2,42 (м, 2H), 1,18 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,07 (с, 9H). RT=4,17 хв., 95,7 % е.н. (SFC-спосіб G)
28		(R)-3-Гідрокси-4-((2-(((2-(гідроксиметил)-5-метилтіазол-4-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-N, N-диметилпіколінамід (PF-07081070, 00707983-1845-001). Жовта тверда речовина, 45,1 мг (46 %) РХ-МС m/z 500,4 [M+H] ⁺ . ¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,21 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,95–7,85 (м, 1H), 5,51 (с, 1H), 4,79 (с, 2H), 3,21 (ш. с., 3H), 3,14 (ш. с., 3H), 2,50 (с, 3H), 1,90–1,76 (м, 2H), 1,75–1,60 (м, 4H), 1,47–1,40 (м, 1H), 1,33–1,25 (м, 1H), 1,14 (с, 3H). RT=5,15 хв., 98,7 % е.н. (SFC-спосіб G)
29		(R)-4-((2-(((4-Циклопропіл-1-метил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07093601, 00708242-1226-002, 00110596-4372-002). Жовта тверда речовина, 15,9 мг (33 %). РХ-МС m/z 493,4 [M+H] ⁺ . ¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,22 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,95–7,85 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,63 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,32–3,11 (м, 6H), 1,98–1,75 (м, 2H), 1,75–1,60 (м, 5H), 1,53–1,42 (м, 1H), 1,39–1,30 (м, 1H), 1,20 (с, 3H), 0,89–0,86 (м, 2H), 0,54–0,52 (м, 1H), 0,44–0,41 (м, 1H). RT=4,86 хв., 100 % е.н. (SFC-спосіб F)
30		(R)-4-((2-(((4-Ціано-1-метил-1Н-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-N-етил-3-гідрокси-N-метилпіколінамід (PF-07100739, 00708242-1266-001). Жовта тверда речовина, 14,3 мг (23 %). РХ-МС m/z 492,5 [M+H] ⁺ . ¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,22 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,98–7,90 (м, 1H), 5,53 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,71–3,60 (м, 2H), 3,23–3,12 (м, 3H), 1,95–1,64 (м, 6H), 1,57–1,49 (м, 1H), 1,42–1,22 (м, 4H), 1,16 (с, 3H). RT=5,03 хв., 98,5 % е.н. (SFC-спосіб H)

Пр.	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
31		(R)-4-((2-(((4-ціано-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N-ізопропіл-N-метилпіколінамід (PF-07100740, 00708242-1267-001). Жовта тверда речовина, 14,8 мг (24 %). РХ-МС m/z 506,4 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,24–8,20 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,93 (ш. с., 1H), 5,53 (с, 1H), 4,35–4,25 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 1,95–1,65 (м, 6H), 1,60–1,45 (м, 1H), 1,40–1,15 (м, 7H), 1,16 (с, 3H). RT=4,49 хв., 97,6 % е.н. (SFC-спосіб J)
32		(R)-4-((2-(((2,5-Диметилтіазол-4-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07104816, 00710353-0511-001). Жовта тверда речовина, 63 мг (30 %). РХ-МС m/z 484,4 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,22 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,92 (ш. с., 1H), 5,48 (с, 1H), 3,24 (ш. с., 3H), 3,16 (ш. с., 3H), 2,62 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,90–1,75 (м, 2H), 1,75–1,55 (м, 4H), 1,50–1,40 (м, 1H), 1,40–1,30 (м, 1H), 1,14 (с, 3H). RT=3,44 хв., 98,6 % е.н. (SFC-спосіб F)
33		(R)-3-Гідрокси-4-((2-(((5-метокси-2-метилтіазол-4-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-N, N-диметилпіколінамід (PF-07200139, 00710358-0497-001). Жовта тверда речовина, 34,4 мг (42 %). РХ-МС m/z 500,4 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,22 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,92 (ш. с., 1H), 5,46 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,22 (ш. с., 3H), 3,14 (ш. с., 3H), 2,58 (с, 3H), 1,88–1,76 (м, 2H), 1,70–1,60 (м, 4H), 1,43–1,38 (м, 1H), 1,32–1,25 (м, 1H), 1,12 (с, 3H). RT=1,46 хв., 100 % е.н. (SFC-спосіб B)

Приклад 34

(R)-4-((2-(((2,5-Диметилкоксазол-4-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07065936, 00708064-0806-004, 00110616-2351).



Стадія 34А. (2,5-Диметилкоксазол-4-іл)(1-метилциклопентил)метанамін (00708064-0804)

10 Названу сполуку отримували за способом, подібним до (1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(5-метилспіро[2.3]гексан-5-іл)метанамін (препаративна стадія 17D), використовуючи 2,5-диметилкоксазол-4-карбонову кислоту та циклопентилмагнію бромід. РХ-МС m/z 192,2 [M-NH₂]⁺.

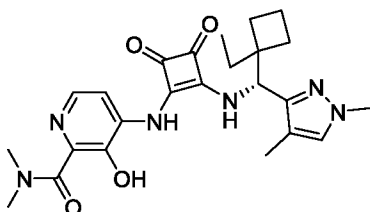
15 Стадія 34В. (R)-4-((2-(((2,5-Диметилкоксазол-4-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07065936, 00708064-0806-004, 00110616-2351).

20 До розчину (2,5-диметилкоксазол-4-іл)(1-метилциклопентил)метанаміну (45 мг, 0,22 ммоль) в EtOH (1,6 мл) додавали 4-((2-етокси-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (препаративна стадія 1H) (50 мг, 0,16 ммоль) та DIEA (318 мг, 2,46 ммоль). Отриманий в результаті розчин перемішували при 40 °C протягом ночі. Реакційну

суміш концентрували в вакуумі. Залишок піддавали енантімерному розділенню, використовуючи умови хіральної SFC (Chiralcel OD, 250 мм x 21 мм x 5 мкм, від 5 до 60 % 0,2 % NH₄⁺ (7 н. в MeOH) в MeOH, 80 мл/хв.). Виділення першого ізомера елювання давало 16 мг (21 %) названої сполуки, та другого ізомера елювання давало 23 мг (30 %) відповідного енантімера. PX-МС m/z 468,6 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,23–9,10 (м, 1H), 7,98–7,97 (м, 1H), 7,91 (ш. с., 1H), 5,17–5,15 (с, 1H), 3,17 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,78–1,47 (м, 7H), 1,37–1,10 (м, 3H), 1,05 (с, 3H). RT=5,58 хв., 100 % е.н. (SFC-спосіб С)

Приклад 35

(R)-4-((2-(((1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-етилциклобутил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07100517, 00710358-0443-002)



Стадія 35A. (1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-етилциклобутил)метанамін (00710358-0428)

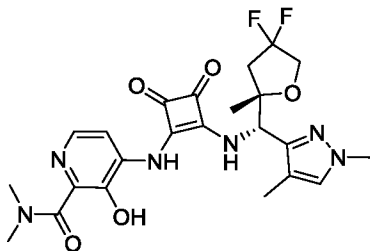
Названу сполуку отримували за способом, подібним до (1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(5-метилспіро[2.3]гексан-5-іл)метанаміну (препаративна стадія 17D), використовуючи 1-етилциклобутан-1-карбонову кислоту та 3-йод-1,4-диметил-1H-піразол. PX-МС m/z 190,8 [M-NH₂]⁺.

Стадія 35B. (R)-4-((2-(((1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-етилциклобутил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07100517, 00710358-0443-002)

До розчину (1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-етилциклобутил)метанаміну (800 мг, 3,28 ммоль) в EtOH (15 мл) додавали 4-((2-етокси-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (препаративна стадія 1H) (120 мг, 0,39 ммоль) та DIEA (152 мг, 1,18 ммоль). Отриманий в результаті розчин перемішували при 30 °C протягом ночі. Реакційну суміш концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Agela Durashell C18 150 мм x 25 мм x 5 мкм від 13 до 53 % CH₃CN в 0,05 % NH₄OH у воді, 25 мл/хв., 11 xi.), отримуючи 100 мг рацемічного продукту. Рацемічну суміш піддавали енантімерному розділенню, використовуючи умови хіральної SFC (REGIS (s, s) WHELK-O1 250 мм x 30 мм x 5 мкм 45 % 0,1 % NH₄OH в EtOH, 60 мл/хв.). Виділення першого ізомера елювання давало 33 мг (18 %) названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини та другого ізомера елювання давало 34 мг (19 %) відповідного енантімера у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС m/z 467,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,27 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,94 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 5,51 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,30–3,10 (м, 6H), 2,46–2,38 (м, 1H), 2,15–2,05 (м, 4H), 1,95–1,60 (м, 6H), 1,00(т, J=7,4, 3H). Хіральна SFC (SFC-спосіб I) RT=10,44 хв., 97,2 % е.н. (названа сполука) та RT=14,45 хв., 91,9 % е.н. (енантімер).

Приклад 36.

4-((2-(((S)-4,4-Дифтор-2-метилтетрагідрофуран-2-іл)(1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07059399, 00708276-0882-001, 00110513-2522)



Стадія 36A. Етил 2-гідрокси-2-метилпент-4-еноат (00708425-1078-001)

До розчину етил 2-оксипропаноату (76 г, 654,5 ммоль) в ДХМ (380 мл) при -78 °C додавали титану (IV) хлорид (124 г, 655 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували при тій самій температурі протягом 30 хв., за які вона перетворювалась в жовту суспензію. Потім додавали

алілтриметилсилан (97,2 г, 851 ммоль), та реакційну суміш перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш нагрівали до 0 °С та гасили насиченим водним розчином Na₂CO₃ (1,5 л) та екстрагували ДХМ (3,0 л x 2). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 5 до 10 % EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 134 г (63 %) названої сполуки у вигляді світло-жовтої олії. РХ-МС m/z 158,8 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,80–5,70 (м, 1H), 5,12 (с, 1H), 5,10–5,07 (м, 1H), 4,25–4,15 (м, 2H), 3,19 (с, 1H), 2,53–2,45 (м, 1H), 2,41–2,38 (м, 1H), 1,41 (с, 3H), 1,32–1,25 (м, 3H).

Стадія 36В. Етил 2-гідрокси-2-метил-3-(оксиран-2-іл)пропаноат (00708425-1084-001)

До розчину етил 2-гідрокси-2-метилпент-4-еноату (46 г, 290,8 ммоль) в ДХМ (1,45 л) при 0 °С додавали m-CPBA (81,5 г, 378 ммоль, 80 % чистоти) порціями протягом 20 хв. Реакційну суміш перемішували при 10 °С протягом 1 год., та потім нагрівали до 35 °С та перемішували протягом 16 год. Суміш охолоджували до 0 °С та гасили насиченим водним розчином Na₂S₂O₃. Органічний шар відокремлювали та промивали насиченим водним розчином Na₂CO₃, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії отримуючи 81 г (80 %) названої сполуки у вигляді світло-жовтої олії, яка складається з діастереомерної суміші. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,35–4,20 (м, 2H), 3,50 (с, 0,5H), 3,35 (с, 0,5H), 3,15–3,05 (м, 1H), 2,80–2,70 (м, 1H), 2,50–2,42 (м, 1H), 2,01–1,85 (м, 2H), 1,48 (с, 1,5H), 1,45 (с, 1,5H), 1,35–1,30 (м, 3H).

Стадія 36С. Етил 2-метил-4-оксотетрагідрофуран-2-карбоксилат (00708425-1094-001, 00708425-1096-001)

Магнію бромід (12 г, 65,4 ммоль) додавали до розчину етил 2-гідрокси-2-метил-3-(оксиран-2-іл)пропаноату (76 г, 436 ммоль) в ТГФ (957 мл). Суміш нагрівали при 80 °С протягом 16 год. Реакційну суміш потім концентрували в вакуумі. Залишок завантажували у воді (100 мл) та екстрагували ДХМ (500 мл x 2). Об'єднані органічні екстракти концентрували в вакуумі. Залишок розчиняли в ДХМ (2080 мл) та охолоджували до 0 °С. Додавали силікагель (78,6 г, 1310 ммоль) та PCC (122 г, 567 ммоль), та суміш перемішували при 10 °С протягом 16 год. Додавали додатковий PCC (18,8 г, 87,3 ммоль), та суміш перемішували при 30 °С протягом 4 год. Реакційну суміш фільтрували, та тверді речовини промивали ДХМ (500 мл x 2). Органічний фільтрат сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 10 до 15 % EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи 24,3 г (32 %) названої сполуки у вигляді світло-жовтої олії. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,26–4,20 (м, 2H), 4,14 (с, 2H), 2,90–2,85 (м, 1H), 2,47–2,41 (м, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,32–1,28 (м, 3H).

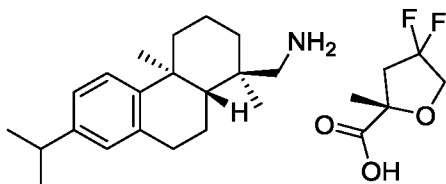
Стадія 36D. Етил 4,4-дифтор-2-метилтетрагідрофуран-2-карбоксилат (PF-06973103, 00708425-1097-002)

DAST (37,4 г, 232 ммоль) додавали по краплям до чистого зразку етил 2-метил-4-оксотетрагідрофуран-2-карбоксилату (20,0 г, 116,2 ммоль) при 10 °С. Отриману в результаті суміш перемішували при тій самій температурі протягом 15 год. Суміш потім розбавляли ДХМ (50 мл), та виливали в насичений водний розчин NaHCO₃ (500 мл) при 0 °С. Суміш екстрагували ДХМ (500 мл x 2), та об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували в вакуумі, отримуючи названу сполуку у вигляді жовтої олії. Сирий продукт використовували безпосередньо без додаткової очистки, припускаючи кількісний вихід. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,30–4,20 (м, 2H), 4,20–4,05 (м, 2H), 2,95–2,85 (м, 1H), 2,40–2,25 (м, 1H), 1,57 (с, 3H), 1,35–1,25 (м, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -101, -98,0.

Стадія 36Е. Бензил (S)-4,4-дифтор-2-метилтетрагідрофуран-2-карбоксилат (00708242-0878-001, 00708242-0882-009)

До розчину етил 4,4-дифтор-2-метилтетрагідрофуран-2-карбоксилату (36,5 г, 140 ммоль) в ТГФ (1,5 л) при 15 °С додавали 1,0 М водний розчин LiOH (214 мл, 214 ммоль). Суміш перемішували при 15 °С протягом 2 год., та потім концентрували в вакуумі. Залишок підкислювали 1,0 М водним HCl розчином, доки рН розчину не досягало 3, та потім екстрагували ДХМ (600 мл x 3) та ДХМ/MeOH (10/1, 600 мл x 2). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок розчиняли в ацетонітрилі (500 мл) та порціями додавали K₂CO₃ (25 г, 181 ммоль). Потім по краплям додавали бензилбромід (25 г, 146 ммоль). Отриману в результаті суспензію перемішували при 60 °С протягом 16 год. Реакційну суміш гасили водою (500 мл) та екстрагували EtOAc (500 мл x 3). Об'єднані органічні екстракти концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 0 до 25 % EtOAc в петролейному ефірі), отримуючи рацемічний продукт у вигляді жовтої олії (24,7 г, 80 %). Частину рацемічного

продукту (5,0 г) піддавали хіральному розділенню, використовуючи умови хіральної хроматографії з нормальною фазою (Phenomenex Lux 10 мкм Целюлоза-3 45 % EtOH в гексанах, 20 мл/хв., 12 хв.). Виділення другого піку елювання давало 2,56 г названої сполуки у вигляді безбарвної олії. РХ-МС m/z 274,2 [M+water]. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,39–7,34 (м, 5H), 5,21 (с, 2H), 4,15–4,04 (м, 2H), 2,96–2,84 (м, 1H), 2,40–2,24 (м, 1H), 1,59 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -101, -98,0.



10 Стадія 36F. (S)-4,4-дифтор-2-метилтетрагідрофуран-2-карбонової кислоти ((1R, 4aS, 10aR)-7-ізопропіл-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а, 9,10,10а-октагідрофенантрен-1-іл)метанамінова сіль

Абсолютна стереохімія названої сполуки визначалася за рентгенівською кристалографією монокрystalу (Фігура 3). Бензил (S)-4,4-дифтор-2-метилтетрагідрофуран-2-карбоксилат гідролізували у відповідній кислоті та кристалізували з ((1R, 4aS, 10aR)-7-ізопропіл-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а, 9,10,10а-октагідрофенантрен-1-іл)метанаміном з етанолу.

Стадія 36G. (S)-(4,4-Дифтор-2-метилтетрагідрофуран-2-іл)(1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)метанон (00708276-0880-001)

20 До розчину 3-йод-1,4-диметил-1H-піразолу (препаративна стадія 1D) (394 мг, 1,77 ммоль) в ТГФ (3,23 мл) при 0 °С додавали по краплям $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1,37 мл, 1,77 ммоль, 1,3 М розчин в ТГФ). Отриманий в результаті жовтий розчин перемішували при тій самій температурі протягом 2 год., та потім нагрівали до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 30 хв. Суміш охолоджували до 0 °С, та додавали бензил (S)-4,4-дифтор-2-метилтетрагідрофуран-2-карбоксилат (413 мг, 1,61 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С
25 протягом 30 хв., та потім нагрівали до температури навколишнього середовища та перемішували протягом >12 год. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH_4Cl , та суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (від 0 до 100 % EtOAc в ДХМ), отримуючи 351 мг (89 %) названої сполуки у вигляді олії. РХ-МС m/z 245,3 [M+H]⁺. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,16 (с, 1H), 4,20–4,05 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,34–3,23 (м, 1H), 2,62–2,51 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 1,78 (с, 3H).

Стадія 36H. (с, R)-((S)-4,4-дифтор-2-метилтетрагідрофуран-2-іл)(1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)метанамін (00708276-0881-001)

35 До розчину (S)-(4,4-дифтор-2-метилтетрагідрофуран-2-іл)(1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)метанону (352 мг, 1,44 ммоль) в метанольному амонію (1,23 г, 10,3 мл, 72,1 ммоль, 7,0 М in MeOH) додавали титану (IV) етоксид (1,97 г, 1,81 мл, 8,65 ммоль). Отриману в результаті суспензію герметизували та перемішували при 60 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С, та додавали NaBH_4 (224 мг, 5,91 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв., та потім при температурі навколишнього середовища протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували в вакуумі. HCl (1,0 н. водний розчин) додавали до залишку, доки суміш не підкислювалась, та потім екстрагували Et_2O . Водний шар нейтралізували NaOH (1,0 н. водний розчин), та потім екстрагували ДХМ (x 2). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок розчиняли в ДХМ (2 мл), та додавали HCl (4 мл, 4,0 М в MeOH). Розчин перемішували протягом 10 хв. та потім концентрували в вакуумі,
45 отримуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини у вигляді моно- HCl солі. Продукт виділяли у вигляді суміші з двох діастереомерів та використовували безпосередньо без додаткової очистки.

Стадія 36I. 4-((2-(((S)-((S)-4,4-дифтор-2-метилтетрагідрофуран-2-іл)(1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07059399, 00708276-0882-001, 00110513-2522-PK1)

50 DIEA (131 мг, 1,02 ммоль) та (с, R)-((S)-4,4-дифтор-2-метилтетрагідрофуран-2-іл)(1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)метанамін (292 мг, 1,19 ммоль) додавали до 4-((2-етокси-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (препаративна Стадія 1G) (330 мг, 1,08 ммоль) в EtOH (1,9 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом
55 18 год. та потім концентрували в вакуумі. Залишок чистили з використанням силікагелевої

колонкової хроматографії (від 0 до 10 % MeOH в ДХМ). Отриману в результаті діастереомерну суміш розділяли з використанням хіральної SFC хроматографії (Chiral Tech OD-H, 250 мм x 30 мм, 5 мкм, 25 % етанол, який містить 0,2 % 7н. амонію в метанолі, 80 мл/хв.). Виділення першого піка елюювання давало 299 мг (55 %) названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС m/z 505,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,48 (ш. с., 2 H), 9,23 (ш. с., 1H), 7,99 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,91 (ш. с., 1H), 7,49 (с, 1H), 5,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,10–3,96 (м, 1H), 3,93–3,82 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,14 (ш. с., 3H), 3,03 (ш. с., 3H), 2,55–2,45 (м, 1H), 2,34–2,22 (м, 1H), 1,99 (с, 3H), 1,49 (с, 3H). Хіральна SFC (SFC-спосіб А) RT=5,26 хв., 100 % е.н.

Приклади 37-38

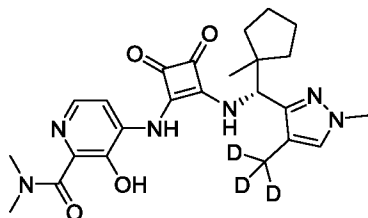
Названі сполуки в таблиці 3 were отримували за способом, подібним до 4-((2-(((S)-((S)-4,4-дифтор-2-метилтетрагідрофуран-2-іл)(1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (Приклад 36), використовуючи відповідний гетероарилгалогенід.

Таблиця 3

Пр.	Структура	Хімічна назва та аналітичні дані
37		4-((2-(((S)-((S)-4,4-Дифтор-2-метилтетрагідрофуран-2-іл)(4-етил-1-метил-1H-піразол-3-іл)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07086999, 00708242-1164-002). Жовта тверда речовина, 21,5 мг (15 %). РХ-МС m/z 519,3 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,24 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,95–7,90 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 4,10–3,88 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,23 (ш. с., 3H), 3,16 (ш. с., 3H), 2,75–2,65 (м, 1H), 2,60–2,45 (м, 2H), 2,35–2,20 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,20 (т, J=7,5 Гц, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CD ₃ OD) δ -104, -98,0. RT=3,86 хв., 100 % е.н. (SFC-спосіб D)
38		4-((2-(((S)-((S)-4,4-Дифтор-2-метилтетрагідрофуран-2-іл)(2,5-диметилтіазол-4-іл)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07092200, 00708242-1217-002). Жовта тверда речовина, 22,9 мг (9 %). РХ-МС m/z 522,3 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,24 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,92 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,02 (кв., J=10,9 Гц, 1H), 3,86 (dt, J=18,6, 10,3 Гц, 1H), 3,23 (ш. с., 3H), 3,16 (ш. с., 3H), 2,85–2,70 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,26 (ддд, J=17,7, 14,4, 8,0 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CD ₃ OD) δ -104, -98. RT=4,14 хв., 100,0 % е.н. (SFC-спосіб H)

Приклад 39

(R)-3-гідрокси-N, N-диметил-4-((2-(((1-метил-4-(метил-d₃)-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)піколінамід (PF-07090869, 00110596-4360)



Стадія 39А. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(метил-d₃)-1,3,2-діоксаборолан (VC-001147022, 00110596-4334)

До висушеної та заповненої азотом колби, оснащеної конденсатором та крапельною лійкою додавали металічний Mg (1,26 г, 51,7 ммоль) та кристалик йоду. Дно колби нагрівали тепловою гарматою, доки фіолетовий газ не розповсюдиться на поверхню Mg. Додавали Et₂O (5 мл). Розчин перемішували доки йодне забарвлення не зникало. Як тільки розчин ставав прозорим,

повільно додавали розчин йодметану-d₃ (5,0 г, 34,49 ммоль) в Et₂O (45 мл). Після того, як додавання завершилось, реакційну суміш нагрівали до кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 20 хв. Утворений реагент Грін'яра додавали по краплям до розчину 2-метокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (5,45 г, 5,65 ммоль) в Et₂O (20 мл) при -60 °С.

5 Реакційній суміші потім давали нагрітися до 20 °С та перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш гасили насиченого розчину NH₄Cl та шари розділяли. Органічний шар сушили (Na₂SO₄) та фільтрували. Фільтрат концентрували, отримуючи названу сполуку, яку використовували без додаткової очистки.

10 Стадія 39В. N-Метокси-N, 1-диметилциклопентан-1-карбоксамід (PF-07053398, 00708425-1464)

До розчину 1-метилциклопентан-1-карбонової кислоти (60 г, 470 ммоль) в ДХМ (1,5 л) додавали HN(Ме)(ОМе)·HCl (50,2 г, 515 ммоль), TEA (194 г, 1,92 моль) та HATU (267 г, 702 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 25 °С протягом 15 год. та потім концентрували. Залишок додавали до насиченого водного розчину Na₂CO₃ (1 л) та екстрагували EtOAc (2 × 1 л).

15 Об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄) та фільтрували. Фільтрат концентрували та залишок чистили шляхом дистиляції, отримуючи 62,1 г (77 %) названої сполуки у вигляді безбарвної олії. РХ-МС 193,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,69 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 2,15–2,01 (м, 2H), 1,73–1,54 (м, 6H), 1,26 (с, 3H).

20 Стадія 39С. (1-Метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанон (PF-07005481, 00110596-4325)

3-Йод-1-метил-1H-піразол (2,19 г, 10,5 ммоль) додавали по краплям до iPrMgCl·LiCl (10,8 мл, 14,0 ммоль, 1,3 М ТГФ розчин) та ТГФ (14 мл), охолоджували до 0 °С в атмосфері азоту. Суміші давали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 1 год. Потім по краплям додавали N-метокси-N, 1-диметилциклопентан-1-карбоксамід (1,2 г, 7,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. та потім гасили насиченим водним розчином NH₄Cl. Реакційну суміш екстрагували EtOAc. Органічний екстракт сушили (Na₂SO₄) та фільтрували. Фільтрат концентрували та залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (10-50 % EtOAc/гептан), отримуючи 992 мг (74 %) названої сполуки. РХ-МС 172,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,34 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,81 (д, J=2,3 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,46–2,33 (м, 2H), 1,79–1,63 (м, 6H), 1,49 (с, 3H).

30 Стадія 39D. (4-Йод-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанон (PF-0698569, 000110596-4329)

NIS (702 мг, 3,12 ммоль) додавали до розчину (1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанону (400 мг, 2,08 ммоль), оцтової кислоти (4,2 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували та залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (0-20 % EtOAc/гептан), отримуючи 595 мг (90 %) названої сполуки у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,47 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,43–2,32 (м, 2H), 1,80–1,60 (м, 6H), 1,47 (с, 3H).

40 Стадія 39E. (1-Метил-4-(метил-d₃)-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанон (VC-001146484, 00110596-4346)

Ємність, яка містить (4-йод-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанон (532 мг, 1,67 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(метил-d₃)-1,3,2-діоксаборолан (1,7 г, 11,7 ммоль), діоксан (8 мл) та водну K₃PO₄ (3,55 г, 16,7 ммоль, 8,36 мл, 2,0M) барботували газоподібним аргоном протягом 5 хв. P(tBu)₃ Pd-G2 (177 мг, 0,33 ммоль) додавали та суміш нагрівали до 100 °С протягом 4 год. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc. Органічний шар сушили (Na₂SO₄) та фільтрували. Фільтрат концентрували та залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (50 % ДХМ/гептан), отримуючи 185 мг (53 %) названої сполуки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,14 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,43-2,32 (м, 2H), 1,78-1,61, (м, 6H), 1,49 (с, 3H).

50 Стадія 39F. (1-Метил-4-(метил-d₃)-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанон оксим (VC-001146485, 00110596-4356)

Ємність, яка містить NaOAc (129 мг, 1,58 ммоль), гідроксиламіну гідрохлорид (219 мг, 3,15 ммоль), (1-метил-4-(метил-d₃)-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанон (165 мг, 0,788 ммоль), та EtOH (3,94 мл) нагрівали при 95 °С протягом 2 год. та потім охолоджували до кімнатної температури. Розчинник видаляли та залишок розподіляли між ДХМ та насиченим водним розчином NaCl. Шари розділяли, та водний шар екстрагували ДХМ (2 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄) та фільтрували. Фільтрат концентрували, отримуючи 212 мг названої сполуки у вигляді твердої речовини. РХ-МС m/z 225,2 [M+H]⁺.

60 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,21 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,11–1,99 (м, 2H), 1,77–1,60 (м, 4H), 1,53–

1,40 (м, 2H), 1,25 (с, 3H).

Стадія 39G. (1-Метил-4-(метил-d₃)-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанамін (VC-001146486, 00110596-4358)

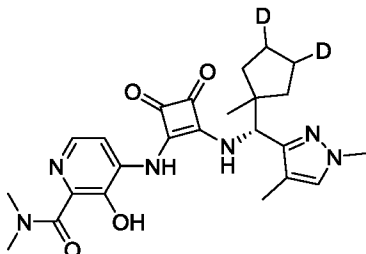
НОАс (3 мл), потім Zn (311 мг, 4,76 ммоль) додавали в колбу, яка містить (1-метил-4-(метил-d₃)-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанон оксим (178 мг, 0,79 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш фільтрували через целіт та промивали НОАс. Фільтрат концентрували та азеотропно дистилювали з толуолом (3 рази). Залишок розбавляли ДХМ та Et₂O, та рН регулювали до рН~14 50 % водним NaOH. Шари розділяли, та водний шар екстрагували двічі ДХМ/Et₂O (2:8). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄) та фільтрували. Фільтрат концентрували, отримуючи 145 мг (87 %) названої сполуки. РХ-МС m/z 194,2 [M-NH₂]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,05 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,55–3,47 (м, 1H), 1,81–1,14 (м, 8H), 1,05 (с, 3H).

Стадія 39H. (R)-3-Гідрокси-N, N-диметил-4-((2-(((1-метил-4-(метил-d₃)-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)піколінамід (PF-07090869, 00110596-4360, 00110749-2495)

EtOH (3,0 мл), 4-((2-етокси-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (препаративна стадія 1H) (842 мг, 0,7 ммоль) та DIEA (267 мг, 0,36 мл, 2,07 ммоль) додавали до колби, яка містить (1-метил-4-(метил-d₃)-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метанамін (145 мг, 0,69 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували, та фільтрат концентрували. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (6 % MeOH/ДХМ), отримуючи рацемічний продукт. Рацемат розділяли з використанням хіральної SFC-хроматографії (Chiralcel OD, 250 мм x 30 мм, 5 мкм, 80 мл/хв., 25 % MeOH яка містить 0,2 % 7n. амонію/MeOH). Виділення першого енантіомера елюювання давало 70 мг названої сполуки. РХ-МС m/z 470,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,70 (с, 1H), 9,92 (с, 1H), 9,13 (д, J=10,1 Гц, 1H), 8,02 (с, 2H), 7,44 (с, 1H), 5,35 (д, J=10,1 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,22–3,07 (м, 6H), 1,72–1,60 (м, 6H), 1,39–1,12 (м, 2H), 1,10 (с, 3H). Другий енантіомер елюювання виділяли, отримуючи 70 мг відповідного (S)-енантіомера.

Приклад 40

4-((2-(((1R)-(1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил-3,4-d₂)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07078443, 00708064-0853)



35

Стадія 40A. Циклопент-3-ен-1-карбонова кислота (PF-01043314, 00708425-1205)

До розчину метил 1-метилциклопент-3-ен-1-карбоксилату (50 г, 396 ммоль) в ТГФ:H₂O (500 мл:125 мл) при 25 °С додавали LiOH (19 г, 793 ммоль). Через 15 год., реакційну суміш екстрагували EtOAc. Водний шар потім підкислювали до рН=3 1н. HCl та екстрагували EtOAc (3 × 1 л). Об'єднані органічні екстракти об'єднували, сушили (Na₂SO₄) та фільтрували. Фільтрат концентрували, отримуючи 40 г (90 %) названої сполуки у вигляді жовтої олії. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,68 (с, 2H), 3,29–3,03 (м, 1H), 2,82–2,53 (м, 4H).

40

Стадія 40B. 1-Метилциклопент-3-ен-1-карбонова кислота (VC-001147011, 00708425-1207)

До розчину LDA (2M в ТГФ/гептан/етил бензол, 446 мл) в ТГФ (800 мл) додавали по краплям розчин циклопент-3-ен-1-карбонової кислоти (40 г, 357 ммоль) в ТГФ (200 мл), підтримуючи температуру -30 °С. Суміш нагрівали до 25 °С та перемішували протягом 15 год. Суміш потім охолоджували до -30 °С, та додавали йодметан (50,6 г, 22,2 мл, 357 ммоль). Через 2 год. при 25 °С, суміш гасили 3M HCl та екстрагували EtOAc (3 × 1л). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄) та фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc), отримуючи 45 г (100 %) названої сполуки у вигляді олії. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,64 (с, 2H), 2,98 (д, J=14,7 Гц, 2H), 2,28 (д, J=14,7 Гц, 2H), 1,36 (с, 3H).

50

Стадія 40C. N-Метокси-N, 1-диметилциклопент-3-ен-1-карбоксамід (PF-07066559, 00708425-

1209)

До розчину 1-метилциклопент-3-ен-1-карбонової кислоти (45 г, 357 ммоль) в ДХМ (1 л) при 0 °С додавали HN(Me)(OMe)·HCl (38,3 г, 392 ммоль), TEA (148 г, 1,46 моль) та HATU (203 г, 535 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 24 год., реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли EtOAc (1 л) та промивали насиченим водним розчином Na₂CO₃. Водний шар додатково екстрагували EtOAc (1 л). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄) та фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (PE:EtOAc, 20:1 to 5:1), отримуючи 23,4 г (39 %) названу сполуку у вигляді світло-жовтої олії. PX-МС m/z 170,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,59 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 2,88 (д, J=15,1 Гц, 2H), 2,23 (д, J=15,1 Гц, 2H), 1,27 (с, 3H).

Стадія 40D. (1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопент-3-ен-1-іл)метанон (PF-07218465, 00708064-0827)

В круглодонну колбу об'ємом 125 мл із магнітним стрижнем, та оснащену перегородкою, тричі продували азотом, після чого додавали ТГФ (7,0 мл) з наступним додаванням 3-йод-1,4-диметил-1H-піразолу (препаративна стадія 1D) (917 мг, 4,13 ммоль). До даного розчину по краплям додавали 1,3 М розчин iPrMgCl·LiCl в ТГФ (5,45 мл), та суміш перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. По краплям додавали N-метокси-N, 1-диметилциклопент-3-ен-1-карбоксамід (600 мг, 3,55 ммоль) в ТГФ (5 мл). Після перемішування протягом 2 год., реакційну суміш гасили насиченим водним розчином NH₄Cl (20 мл) та екстрагували ДХМ (3 × 25 мл). Об'єднані екстракти сушили (Na₂SO₄) та фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc в гептані, 0-100 %), отримуючи 500 мг (69 %) названої сполуки у вигляді безбарвної олії. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,14 (с, 1H), 5,70–5,64 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,20–3,12 (м, 2H), 2,44–2,36 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,52 (с, 3H).

Стадія 40E. N-((1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопент-3-ен-1-іл)метил)формамід (VC-001147232, 00709843-1687)

Формамід (10,5 мл) та мурашину кислоту (6 мл) додавали до колби, яка містить (1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопент-3-ен-1-іл)метанон (1,1 г, 5,4 ммоль). Суміш нагрівали при 135 °С протягом 20 год. та потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали воду (60 мл), та суміш екстрагували MTBE (3 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄) та фільтрували. Фільтрат концентрували, отримуючи названу сполуку, яку використовували на наступній стадії без очистки. PX-МС m/z=234,0 [M+H]⁺.

Стадія 40F. (1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопент-3-ен-1-іл)метанамін (VC-001146714, 00709843-1696)

Водний 1N. HCl (24 мл) додавали до колби, яка містить N-((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопент-3-ен-1-іл)метил)формамід (1,26 г, 5,4 ммоль). Суміш нагрівали при 100 °С протягом 2 год. та потім охолоджували до кімнатної температури. рН розчину регулювали до рН ~11 твердим NaOH. Суміш екстрагували MTBE (3 × 30 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄) та фільтрували. Фільтрат концентрували, отримуючи 1,1 г (100 %) названої сполуки. PX-МС m/z 189,1 [M-NH₂]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,27 (с, 1H), 5,66–5,58 (м, 2H), 3,86 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,67–2,51 (м, 2H), 2,09–1,97 (м, 4H), 1,93–1,83 (м, 1H), 1,10 (с, 3H).

Стадія 40G. 4-((2-(((R)-(1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопент-3-ен-1-іл)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (PF-07076174, 00708064-0829)

Суміш з 4-((2-етокси-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (препаративна стадія 1H) (300 мг, 0,983 ммоль), (1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопент-3-ен-1-іл)метанаміну (242 мг, 1,18 ммоль), етанолу (9,83 мл) та діізопропілетиламін (2,65 мл, 14,7 ммоль) перемішували при 40 °С протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (0–20 % MeOH в ДХМ), отримуючи 450 мг рацемічного продукту. Енантіомери розділяли з використанням хіральної SFC (Chiral Tech OD-H, 250 мм x 21,2 мм, 5 мкм, 22,5 % метанолу, який містить 0,2 % 7n. амонію/MeOH, 80 мл/хв.). Виділення першого енантіомера елюювання давало 80 мг названої сполуки. PX-МС m/z 465,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12,84 (ш. с., 1H), 8,27 (ш. с., 1H), 8,02 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,97 (ш. с., 1H), 7,22 (ш. с., 1H), 7,11 (ш. с., 1H), 5,63 (ш. с., 2H), 5,50 (ш. с., 1H), 3,81 (с, 3H), 3,61 (ш. с., 3H), 3,19 (ш. с., 3H), 2,78–2,64 (м, 2H), 2,15–2,02 (м, 5H), 1,21 (с, 3H). Другий енантіомер елюювання виділяли отримуючи 100 мг відповідного (S)-енантіомера.

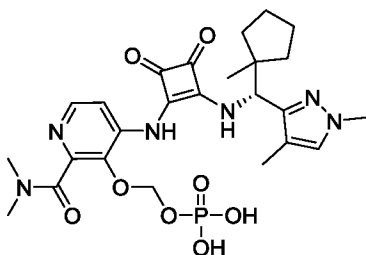
Стадія 40H. 4-((2-(((R)-(1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил-3,4-d₂)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід

(PF-07078443, 00708064-0853)

До реактора Парра із магнітним стрижнем додавали 4-((2-(((R)-(1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопент-3-ен-1-іл)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід (20 мг, 0,043 ммоль), 10 % Pd/C (6,05 мг) та MeOH (10 мл). Реактор дегазували азотом та потім завантажували газоподібний D₂ до 10 фунт/кв. дюйм. Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. та потім фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (0-20 % MeOH/ДХМ), отримуючи 16 мг (80 %) названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС m/z 469,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO d₆) δ 11,75 (ш. с., 1H), 9,96 (ш. с., 1H), 9,17 (ш. с., 1H), 8,05–7,89 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 5,35 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,20 (ш. с., 3H), 3,07 (ш. с., 3H), 2,00 (с, 3H), 1,72–1,55 (м, 4H), 1,37–1,31 (м, 1H), 1,25–1,19 (м, 1H), 1,10 (с, 3H).

Приклад 41

(R)-((4-((2-(((1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-2-(диметилкарбамоїл)піридин-3-іл)окси)метил дигідрофосфат (PF-07209689)



20 Стадія 41A. (R)-Ди-трет-бутил(((4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-2-(диметилкарбамоїл)піридин-3-іл)окси)метил) фосфат (VC-001141204, 00710773-0777)

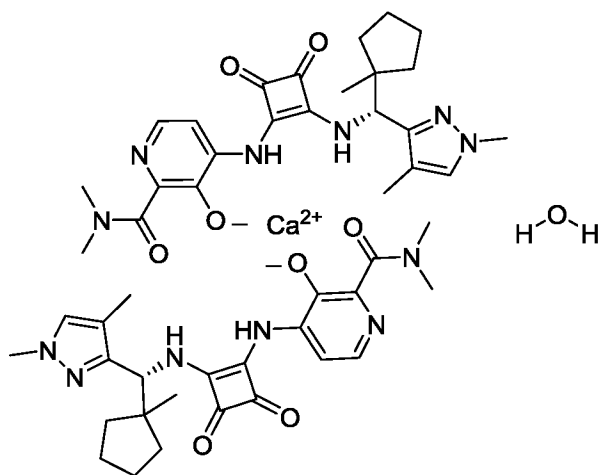
K₂CO₃ (89мг, 0,643 ммоль), TBAI (119 мг, 0,322 ммоль) та ди-трет-бутил(хлорметил)фосфат (0,65 мл, 0,75 ммоль) додавали до розчину кімнатної температури (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамиду (Приклад 1) (250 мг, 0,536 ммоль)) в ДМФ. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів, та потім додавали толуол:H₂O (4 мл: 2 мл). Шари розділяли, та органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, H₃PO₄ (1 М розчин) та 10 % Na₂CO₃. Органічний шар концентрували. Залишок завантажували в толуол:MTBE (1 мл:20 мл), та ставили в холодильник. Твердий осад збирали, та фільтрат концентрували. Гептан додавали до фільтрату для того, щоб ефективно осадити тверду речовину, яку відфільтровували, збирали та сушили в високому вакуумі, отримуючи 140 мг (38 %) названої сполуки. РХ-МС 689,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,08 (с, 1H), 8,43–8,08 (м, 3H), 6,95 (с, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,39 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,82–1,53 (м, 6H), 1,45 (с, 9H), 1,43 (с, 9H), 1,41–1,18 (м, 2H), 1,09 (с, 3H).

35 Стадія 41B. (R)-((4-((2-(((1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-2-(диметилкарбамоїл)піридин-3-іл)окси)метил дигідрофосфат (PF-07209689, 00710773-0783)

40 До розчину (R)-ди-трет-бутил(((4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-2-(диметилкарбамоїл)піридин-3-іл)окси)метил)фосфату (80 мг, 0,12 ммоль) в діоксані (1 мл) додавали 4н. HCl в діоксані (3 мл). Після перемішування протягом 45 год., розчинник видаляли, отримуючи 73 мг (100 %) названої сполуки у вигляді HCl-солі. РХ-МС 577,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,86 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,49 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 5,75–5,63 (м, 1H), 5,52–5,40 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,84–1,74 (м, 6H), 1,66–1,60 (м, 1H), 1,50–1,41 (м, 1H), 1,22 (с, 3H).

Приклад 42

45 (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамиду, 0,5 кальцієвої солі, моногідрат (PF-07054894, 00708064-1075)



Спосіб А. Кальцію гідроксид (7,94 мг, 0,107 ммоль) додавали до 7 мл ємності із магнітним стрижнем, яка містить (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N,N-диметилпіколінамід (Приклад 1) (100 мг, 0,214 ммоль) та MeOH (0,75 мл). Суміш нагрівали при 55 °C протягом 2 год., та потім охолоджували до кімнатної температури, та перемішували протягом 72 год. Отриману в результаті суспензію фільтрували, отримуючи названу сполуку у вигляді жовтих кристалів, який має картину порошкової рентгенівської дифракції (PXRD), яка узгоджується з тією, яка показана на фігурі 12. Коли бажана картина PXRD не була отримана, отриману в результаті сіль завантажували в MeOH (1 г матеріалу/10 мл MeOH) та суспендували доки картина PXRD не узгоджувалась з тією, яка була показана на фігурі 12.

Спосіб В. (R)-4-((2-(((1,4-Диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N,N-диметилпіколінамід (Приклад 1) (6,0 г, 12,86 ммоль), MeOH (45 мл), та воду (3,6 мл), після чого кальцію гідроксид (476 мг, 6,43 ммоль) додавали в 250 мл круглодонну колбу із магнітним стрижнем. Суспензію перемішували при 45 °C протягом 4 год. та потім при кімнатній температурі протягом 4 днів. Суспензію фільтрували. Тверді речовини потім додавали в 125 мл круглодонну колбу із магнітним стрижнем та суспендували в MeOH (50 мл). Суміш герметизували з ~1 мг названої сполуки, яка має картину PXRD, яка узгоджується з тією, яка показана на фігурі 12. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 год. та потім фільтрували, отримуючи 4,21 г названої сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини, яка, як було визначено, має картину PXRD на фігурі 12. PX-MS m/z 467,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,19 (br. d., J=8,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,35 (м, 1H), 5,37 (д, J=9,8 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,72–1,59 (м, 6H), 1,22–1,20 (м, 1H), 1,19–1,18 (м, 1H), 1,09 (с, 3H).

Рентгенівський аналіз монокристалу кристалічного (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N,N-диметилпіколінамиду моногідрату

Кристал, прийнятний для рентгенівського аналізу, отримували шляхом перекристалізації з етанолу.

Збір даних здійснювали на дифрактометрі Bruker D8 Venture при кімнатній температурі. Збір даних складався з омега- та фі-сканів. Структуру визначали прямими способами, використовуючи набір SHELX програмного забезпечення в просторовій групі P4(3) тетрагональної системи. Структуру потім оптимізували, застосовуючи спосіб найменших квадратів в повноматричному наближенні. Всі неводневі атоми знаходили та оптимізували, використовуючи анізотропні параметри заміщення. Атоми водню, розташовані на азоті та кисні, розраховували з карти відмінностей Фур'є та уточнювали за обмеженими відстанями. Атоми водню, які залишились, розташовували в розраховані положення та давали насакувати на їх атоми носії. Кінцеве уточнення включало ізотропні параметри заміщення для всіх атомів водню.

Аналіз абсолютної структури, застосовуючи вірогідні способи (Hoofit 2008), здійснювали, використовуючи PLATON (Spek 2010). Припускаючи, що поданий зразок є енантіочистим, Результати показують, що абсолютна структура була коректно встановлена. Кінцеву R-індекс становив 4,3 %. Остаточна відмінність Фур'є не виявила ні відсутності, ні зсуву електронної густини.

Фігура 1 являє собою отриману рентгенівську структуру (графічне зображення ORTEP) кристалічного (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-

діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамідю моногідрату. Дані кристалічної структури є наведеними в таблиці 4.

Таблиця 4

Дані кристалу та уточнення структури.

Емпірична формула	C ₂₄ H ₃₂ N ₆ O ₅
Маса за формулою	484,55
Температура	296(2) K
Довжина хвилі	1,54178 Å
Кристалічна система	Тетрагональна
Просторова група	P43
Параметри елементарної комірки	a=10,6580(2) Å α = 90°.
	b=10,6580(2) Å β = 90°.
	c=22,9487(6) Å γ = 90°.
Об'єм	2606,81(12) Å ³
Z	4
Густина (розрахована)	1,235 Мг/м ³
Коефіцієнт поглинання	0,727 мм ⁻¹
F(000)	1032
Розмір кристалу	0,140 × 0,080 × 0,040 мм ³
Тета діапазон для збору даних	від 5,871 до 70,212°.
Діапазони індексу	-12<=h<=12, -12<=k<=12, -28<=l<=25
Зібрані відбиття	72157
Незалежні відбиття	4856 [R(int) = 0,0500]
Заповненість до тета = 67,679°	99,3 %
Корегування поглинання	Емпіричний
Спосіб уточнення	Найменших квадратів в повноматричному наближенні F ²
Дані / обмеження / параметри	4856 / 6 / 336
Критерій узгодженості на F ²	1,200
Кінцеві R індекси [I>2σ(I)]	R1=0,0426, wR2=0,1240
R-індекси (всі дані)	R1=0,0445, wR2=0,1259
Коефіцієнт екстинції	n/a
Найбільший диф. пік та яма	0,254 та -0,280 е.Å ⁻³

5 Рентгенівський аналіз монокристалу кристалічного (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамідю моногідрату

Кристал, прийнятий для рентгенівського аналізу вирощували із суміші з гептану, етилацетату, ацетону та ДХМ шляхом повільного випаровування протягом 48 годин.

10 Збір даних здійснювали на дифрактометрі Bruker D8 Venture при кімнатній температурі. Збір даних складався з омега- та фі-сканів. Структуру визначали прямими способами, використовуючи набір SHELX програмного забезпечення тетрагональної системи в просторовій групі P43. Структуру потім оптимізували, застосовуючи спосіб найменших квадратів в повноматричному наближенні. Всі неводневі атоми знаходили та оптимізували, використовуючи анізотропні параметри заміщення. Воду було знайдено з карти різниць під час уточнення, змодельованого з 0,33 зайнітістю. Атоми водню, зв'язані з водою не були включеними в уточнення. Атоми водню, розташовані на азоті та кисні, розраховували з карти відмінностей Фур'є та уточнювали за обмеженими відстанями. Атоми водню, які залишились, розташовували в розраховані положення та давали насакувати на їх атоми носії. Кінцеве уточнення включало

15 ізотропні параметри заміщення для всіх атомів водню.

20 Аналіз абсолютної структури, застосовуючи вірогідні способи (Hooft 2008), здійснювали, використовуючи PLATON (Spek 2010). Припускаючи, що поданий зразок є енантіочистим, Результати показують, що абсолютна структура була коректно встановлена. Кінцеву R-індекс становив 6,4 %. Остаточна відмінність Фур'є не виявила ні відсутності, ні зсуву електронної

25 густини.

Фігура 2 являє собою отриману рентгенівську структуру (графічне зображення ORTEP)

кристалічного (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамідуму моногідрату. Дані кристалічної структури є наведеними в таблиці 5.

Таблиця 5

Дані кристалу та уточнення структури.

Емпірична формула	C ₂₃ H _{26,67} Cl N ₆ O
Маса за формулою	438,62
Температуру	296(2) K
Довжина хвилі	1,54178 Å
Кристалічна система	Тетрагональна
Просторова група	P43
Параметри елементарної комірки	a=10,5851(2) Å α = 90°.
	b=10,5851(2) Å β = 90°.
	c=22,9584(5) Å γ = 90°.
Об'єм	2572,36(11) Å ³
Z	4
Густина (розрахована)	1,133 мг/м ³
Коефіцієнт поглинання	1,503 мм ⁻¹
F(000)	927
Розмір кристалу	0,140 × 0,040 × 0,020 мм ³
Тета діапазон для збору даних	від 4,600 до 65,219°.
Діапазони індексу	-12<=h<=12, -12<=k<=10, -24<=l<=27
Зібрані відбиття	20312
Незалежні відбиття	4250 [R(int) = 0,0845]
Заповненість до тета = 65,219°	99,2 %
Корегування поглинання	відсутнє
Спосіб уточнення	Найменших квадратів в повноматричному наближенні F ²
Дані / обмеження / параметри	4250 / 214 / 329
Критерій узгодженості на F ²	1,045
Кінцеві R індекси [I>2σ(I)]	R1=0,0637, wR2=0,1550
R-індекси (всі дані)	R1=0,0872, wR2=0,1686
Коефіцієнт екстинції	н/а
Найбільший диф. пік та яма	0,238 та -0,261 е.Å ⁻³

5

Рентгенівський аналіз монокристалу кристалічного (S)-4,4-дифтор-2-метилтетрагідрофуран-2-карбонової кислоти ((1R, 4aS, 10aR)-7-ізопропіл-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а, 9,10,10а-октагідрофенантрен-1-іл)метанамінової солі (Приклад 36F)

10

Кристал, прийнятний для рентгенівського аналізу, отримували шляхом перекристалізації з етанолу.

15

Збір даних здійснювали на дифрактометрі Bruker D8 Venture при кімнатній температурі. Збір даних складався з омега- та фі-сканів. Структуру визначали прямими способами, використовуючи набір SHELX програмного забезпечення в просторовій групі P21 моноклінної системи. Структуру потім оптимізували, застосовуючи спосіб найменших квадратів в повноматричному наближенні. Всі неводневі атоми знаходили та оптимізували, використовуючи анізотропні параметри заміщення. Атоми водню, розташовані на азоті, були знайдені з карти різниць Фур'є та уточнені з обмеженими відстанями. Атоми водню, які залишились, розташовували в розраховані положення та давали насакувати на їх атоми носії. Кінцеве уточнення включало ізотропні параметри заміщення для всіх атомів водню.

20

Стереохімія визначалась на основі відомих хіральних конфігурацій від центрів C4(-R), C7(-R), та C8(-S) основи. Кінцевий R-індекс становив 7,6 %. Остаточна відмінність Фур'є не виявила ні відсутності, ні зсуву електронної густини.

25

Фігура 3 являє собою отриману рентгенівську структуру (графічне зображення ORTEP) кристалічної (S)-4,4-дифтор-2-метилтетрагідрофуран-2-карбонової кислоти ((1R, 4aS, 10aR)-7-ізопропіл-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а, 9,10,10а-октагідрофенантрен-1-іл)метанамінової солі. Дані кристалічної структури є наведеними в таблиці 6.

Дані кристалу та уточнення структури.

Емпірична формула	C ₅₂ H ₇₈ F ₄ N ₂ O ₆
Маса за формулою	903,16
Температуру	296(2) K
Довжина хвилі	1,54178 Å
Кристалічна система	Моноклінна
В просторовій групі	P21
Параметри елементарної комірки	a=10,8650(6) Å α = 90°.
	b=6,0384(4) Å β = 91,899(5)°.
	c=37,758(3) Å γ = 90°.
Об'єм	2475,8(3) Å ³
Z	2
Густина (розрахована)	1,211 мг/м ³
Коефіцієнт поглинання	0,718 мм ⁻¹
F(000)	976
Розмір кристалу	0,280 × 0,060 × 0,020 мм ³
Тета діапазон для збору даних	від 3,513 до 70,682°.
Діапазони індексу	-11 ≤ h ≤ 13, -6 ≤ k ≤ 6, -46 ≤ l ≤ 39
Зібрані відбиття	22232
Незалежні відбиття	7301 [R(int) = 0,0683]
Заповненість до тета = 67,679°	88,6 %
Корегування поглинання	Емпіричний
Спосіб уточнення	Найменших квадратів в повноматричному наближенні F ²
Дані / обмеження / параметри	7301 / 7 / 607
Критерій узгодженості на F ²	1,038
Кінцеві R індекси [I > 2σ(I)]	R1=0,0762, wR2=0,1915
R-індекси (всі дані)	R1=0,1089, wR2=0,2102
Абсолютні структурні параметри	0,04(15)
Коефіцієнт екстинції	0,0032(8)
Найбільший диф. пік та яма	0,253 та -0,209 е.Å ⁻³

Порошковий рентгенівський дифракційний аналіз кристалічного (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N,N-диметилпіколінамідату моногідрату

Порошковий рентгенівський дифракційний аналіз здійснювали, використовуючи дифрактометр Bruker AXS D8 Advance, обладнаний Cu джерелом випромінювання. Дифракційне випромінювання було виявлено детектором LYNXEYE_EX з моторизованими щілинами. Обидва первинний та вторинний детектори були обладнані щілинами Соллера 2,5. Напруга та сила струму рентгенівської трубки були встановлені на 40 кВ та 40 мА, відповідно. Дані збирали в тета-тета гоніометрі в заблокованому скануванні пари на довжина хвилі Cu K-альфа від 3,0 до 40,0 градусів 2-тета, використовуючи розмір кроку 0,01 градусів, з використанням швидкості скану 1,0 секунд на стадію. Зразки отримували, поміщаючи їх у кремнієвий низькофоновий тримач зразків (частина номеру Bruker: C79298A3244B261). Дані збирали та аналізували, застосовуючи програмне забезпечення Bruker DIFFRAC Plus, та аналіз здійснювали, застосовуючи програмне забезпечення EVA Diffrac Plus (v4.2.1.10). Загалом порогове значення 1 значення ширини 0,3 використовувались для попереднього призначення піків. Для забезпечення достовірності коригування проводились вручну; результат автоматичного призначення перевірявся візуально, та положення піків регулювали за максимумом піка. Загалом були вибрані піки з відносною інтенсивністю ≥ 3 %. Піки, які не були вирішені або були узгоджені з шумом, не були відібраними. Типова помилка, пов'язана з положенням піку кристалічного матеріалу з PXRD, вказана в USP, знаходиться в межах +/- 0,2° 2-Тета (USP-941).

Фігура 4 являє собою отриману порошкову рентгенівську дифракційну картину кристалічного (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-

1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамідну моногідрату та Таблиця 7 наводить дифракційні піки з точки зору значень 2-тета.

Таблиця 7

Кут 2-тета (градуси)	Відносна інтенсивність (%)
8,3	7,8
8,4	9,4
9,3	6,8
11,4	19,9
12,4	31,2
15,5	23,3
16,7	12,9
17,1	6,5
17,6	25,4
18,4	46,7
18,7	82,4
19,1	78,3
19,5	5,2
20,2	100,0
21,1	7,3
22,0	10,2
22,8	6,5
23,7	16,9
24,0	7,4
24,3	32,4
24,9	13,2
26,4	21,9
26,8	20,2
27,0	17,4
27,6	7,5
28,5	9,4
28,8	7,7
29,0	3,2
29,7	13,2
30,0	10,5
30,3	10,8
30,5	26,8
30,8	6,0
31,3	4,8
32,5	10,5
33,0	5,0
33,2	3,9
33,7	4,7
34,2	5,6
34,5	6,0
34,8	7,5
34,9	8,4
35,6	13,1
36,2	8,7
36,6	7,0
37,2	3,5
38,0	11,9
38,3	7,0
38,6	9,9

5 Диференційний скануючий калориметричний аналіз кристалічного (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-

гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату

Диференційні скануючі калориметричні (ДСК) вимірювання проводили за допомогою ДСК обладнання Discovery (TA Instruments), оснащеного охолоджуваним аксесуаром для охолодження. Всі експерименти проводились у стандартних/Tzero алюмінієвих тиглях. Константу комірки визначали з використанням індію та калібрування температури проводили з використанням індію та олова як стандартів. Всі вимірювання проводили при безперервному продуванні сухим азотом (50 мл/хв.). Приблизно 1-5 мг твердого зразка зважували в алюмінієвому тиглі Tzero, негерметично закривали та нагрівали від 25 °С до щонайменше 250 °С зі швидкістю нагрівання 10 °С/хв. Експериментальні дані аналізували з використанням комерційно доступного програмного забезпечення (програмне забезпечення TA Universal Analysis 2000/Trios software, TA Instruments).

Фігура 5 являє собою отриманий диференційний скануючий калориметричний аналіз кристалічного (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату.

Термогравіметричний аналіз кристалічного (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату

Термогравіметричний аналіз проводили з використанням термогравіметричного аналізатора Discovery TGA (TA instruments). Зразки приблизно 10 мг зважували в алюмінієві тиглі та нагрівали від температури навколишнього середовища до щонайменше 250 °С зі швидкістю нагрівання 10 °С/хвилину в атмосфері азоту purge (10 мл/хв. як для камери для зразків, так і для вагів).

Фігура 6 являє собою отриманий термогравіметричний аналіз кристалічного (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату.

Порошковий рентгенівський дифракційний аналіз кристалічного (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрат

Порошковий рентгенівський дифракційний аналіз проводили, як описується вище. Фігура 7 являє собою отриману порошкову рентгенівську дифракційну картину кристалічного (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід у моногідрату, та Таблиця 8 наводить дифракційні піки з точки зору значень 2-тета.

Таблиця 8

Кут 2-тета (градуси)	Відносна інтенсивність (%)
8,4	71,2
9,3	24,1
11,5	52,0
12,5	36,7
15,5	7,9
16,8	11,1
17,6	13,6
18,5	39,8
18,8	100,0
19,2	65,3
20,4	68,8
21,1	5,3
22,2	7,4
23,9	9,7
24,2	6,8
24,5	16,8
25,1	16,0
26,6	13,5
26,7	17,8
27,0	14,0
27,9	4,9
29,8	3,3

Кут 2-тета (градуси)	Відносна інтенсивність (%)
30,6	3,2
30,8	12,4
31,0	3,0
32,8	7,7
35,1	3,1
36,0	3,1
36,4	3,3

Диференційний скануючий калориметричний аналіз кристалічного (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамідну моногідрату

5 Вимірювання ДСК здійснювали, як описується вище.

Фігура 8 являє собою отриманий диференційний скануючий калориметричний аналіз кристалічного (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамідну моногідрату.

10 Термогравіметричний аналіз кристалічного (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамідну моногідрату

Термогравіметричний аналіз здійснювали, як описується вище.

15 Фігура 9 являє собою отриманий термогравіметричний аналіз кристалічного (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамідну моногідрату.

Рентгенівський аналіз монокристалу кристалічного (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамідну, 0,5 кальцієвої солі, моногідрату

20 Твердий кальцію гідроксид (0,978 мг, 0,0132 ммоль, 0,50 екв.) додавали до ємності ВЕРХ з магнітним стрижнем. Розчин (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамідну (Приклад 1) (0,504 мл, 0,0265 ммоль, 1,00 екв., 25,4 мг/мл) в метанолі додавали піпеткою до ємності. Суміш перемішували при 60 °С протягом 3 год. Протягом даного часу, утворювалась жовта тверда речовина. Перемішування припиняли та суміш повільно охолоджували до 21 °С зі швидкістю -0,1 °С/хв. Жовта тверда речовина (порошок) все ще була присутньою після охолодження до 21 °С. Твердій речовині давали осідати з маточного розчину протягом декількох тижнів при кімнатній температурі доки не утворились прийнятні кристали.

30 Збір даних здійснювали на дифрактометрі Bruker APEX при кімнатній температурі. Збір даних складався з омега- та фі-сканів. Структуру визначали прямими способами, використовуючи набір SHELX програмного забезпечення в просторовій групі P21212. Структуру потім оптимізували, застосовуючи спосіб найменших квадратів в повноматричному наближенні. Всі неводневі атоми знаходили та оптимізували, використовуючи анізотропні параметри заміщення. Атоми водню, розташовані на азоті та кисні, розраховували з карти відмінностей Фур'є та уточнювали за обмеженими відстанями. Атоми водню, які залишились, розташовували в розраховані положення та давали насакаувати на їх атоми носії. Кінцеве уточнення включало параметри ізотропного переміщення для всіх атомів водню.

40 Аналіз абсолютної структури, застосовуючи вірогідні способи (Hoof 2008), здійснювали, використовуючи PLATON (Spek 2010). Припускаючи, що наданий зразок є енантіочистим, результати показують, що абсолютна структура була коректно встановлена. Кінцеву R-індекс становив 6,92 %. Остаточна відмінність Фур'є не виявила ні відсутності, ні зсуву електронної густини.

45 Фігура 10 являє собою отриману рентгенівську структуру (графічне зображення ORTEP) кристалічного (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамідну, 0,5 кальцієвої солі, моногідрату. Фігура 11 являє собою рентгенівську структуру (графічне зображення ORTEP) відповідної елементарної комірки. Дані кристалічної структури є наведеними в таблиці 9.

Дані кристалу та уточнення структури.

Емпірична формула	C ₄₈ H ₆₂ Ca N ₁₂ O ₁₀
Маса за формулою	1007,17
Температуру	296(2) K
Довжина хвилі	1,54178 Å
Кристалічна система	Орторомбічна
В просторовій групі	P21212
Параметри елементарної комірки	a=13,2412(15) Å α = 90°.
	b=22,094(3) Å β = 90°.
	c=8,7809(9) Å γ = 90°.
Об'єм	2568,8(5) Å ³
Z	2
Густина (розрахована)	1,302 мг/м ³
Коефіцієнт поглинання	1,617 мм ⁻¹
F(000)	1068
Розмір кристалу	0,205 × 0,127 × 0,046 мм ³
Тета діапазон для збору даних	3,892 to 51,384°.
Діапазони індексу	-9<=h<=13, -21<=k<=22, -8<=l<=8
Зібрані відбиття	10761
Незалежні відбиття	2654 [R(int) = 0,0553]
Заповненість до тета = 51,384°	95,3 %
Корегування поглинання	мульти-скан
Max. та min. коефіцієнт пропускання	0,7533 та 0,5516
Спосіб уточнення	Найменших квадратів в повноматричному наближенні F2
Дані / обмеження / параметри	2654 / 299 / 338
Критерій узгодженості на F2	1,218
Кінцеві R індекси [I>2σ(I)]	R1=0,0697, wR2=0,1588
R-індекси (всі дані)	R1=0,0828, wR2=0,1644
Абсолютні структурні параметри	0,183(12)
Найбільший диф. пік та яма	0,330 та -0,254 е.Å ⁻³

Порошковий рентгенівський дифракційний аналіз кристалічного (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрат

5 Порошковий рентгенівський дифракційний аналіз здійснювали, використовуючи дифрактометр Bruker AXS D4 Endeavor, обладнаний Cu джерелом випромінювання. Щільна розходження була встановлена на 0,6 мм, тоді як вторинна оптика використовувала зміщені щілини. Дифраговане випромінювання детектували, застосовуючи PSD-Lynx Eye детектор.

10 Напруга та сила струму рентгенівської трубки були встановлені на 40 кВ та 40 mA, відповідно. Дані збирали в тета-2тета гоніометрі на Cu (к-альфа середньому значенні) від 3,0 до 40,0 градусів 2-тета, використовуючи розмір кроку 0,01 градусів та час кроку 1,0 секунда. Екран проти розсіювання був встановлений на фіксовану відстань 1,5 мм. Зразки отримували, поміщаючи їх у кремнієвий низькофононий тримач зразків, та обертали під час збору. Дані збирали, застосовуючи програмне забезпечення Bruker DIFFRAC Plus Commander (версія 2.6.1) та аналіз здійснювали, застосовуючи програмне забезпечення EVA дифракція плюс (версія 3.1). Файл даних PXRД не обробляли перед пошуком піків. Застосовуючи алгоритм пошуку піків в програмному забезпеченні EVA, піки, вибрані з пороговим значенням 1, використовувались для попереднього призначення піків. Для забезпечення достовірності коригування проводились вручну. Результат автоматичного призначення перевірявся візуально, та положення піків регулювали за максимумом піка. Загалом були вибрані піки з відносною інтенсивністю ≥ 3 %. Піки, які не були вирішені або були узгоджені з шумом, не були відібраними. Типова помилка, пов'язана з положенням піку кристалічного матеріалу з PXRД, вказана в USP, знаходиться в межах +/- 0,2° 2-Тета (USP-941).

25 Фігура 12 являє собою отриману порошкову рентгенівську дифракційну картину

кристалічного (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N, N-диметилпіколінамід, 0,5 кальцієвої солі, моногідрату та Таблиця 10 наводить дифракційні піки з точки зору значень 2-тета.

Таблиця 10

Кут 2-тета (градуси)	Відносна інтенсивність (%)
7,7	43,0
7,8	100,0
10,3	35,3
10,7	22,2
11,9	18,6
12,6	8,6
13,2	11,0
13,6	26,0
14,4	11,8
15,5	24,2
16,6	25,3
17,0	52,5
18,4	15,1
20,0	11,2
20,5	25,7
20,8	43,1
21,0	47,9
21,5	3,8
22,3	43,4
22,6	9,3
23,3	15,9
24,0	61,2
24,5	10,2
24,9	21,7
25,6	34,4
26,1	24,6
27,0	10,4
27,6	13,3
28,4	15,5
28,9	13,5
29,3	14,6
29,6	6,5
30,2	8,1
31,3	22,6
31,4	22,2
32,2	5,5
32,9	12,0
34,3	14,3
35,0	13,8
35,5	5,6
35,9	3,6
36,3	7,2
37,6	5,1
38,9	2,7
39,6	5,7

5

Біологічні дані

Аналіз Т-клітинного хемотаксису CCR6 +.

Людські CD4+CCR6+CXCR3-Т-клітини були виділені з лейкопаку у здорових донорів з використанням набору для збагачення клітин людини Th17 EasySep™. (StemCell Technologies, 18162). Для отримання великої кількості клітин, CCR6+ Т-клітини were активували за допомогою

10

людського Т-активатора Dynabeads (каталог No. 11132D, Gibco) зі щільністю 1×10^6 клітин/мл в середовищі для росту (RPMI1640 середовище з 10 % сироватки, 4 нг/мл IL-2) зі співвідношенням 1:1,5 клітин до намистин. На день 4 після активації, Dynabeads видаляли з культури. Активовані Т-клітини підтримували в концентрації $1-2 \times 10^6$ клітин/мл протягом 15 днів, подаючи свіжі середовища для росту, коли це було потрібно.

Аналіз Т-клітинного хемотаксису CCR6+ здійснювали на 12 – 15 день після активації Т-клітин з використанням 96-лункової одноразової системи хемотаксису ChemoTx® (Neuroprobe 101-5) відповідно до протоколу виробника. Після одного промивання буфером для аналізу (1X HBSS, яка містить 20мМ HEPES та 0,25 %BSA), клітини інкубували з досліджуваними сполуками протягом 30 хв. при кімнатній температурі перед початком хемотаксису. Для визначення IC₅₀, зверху та знизу камери для хемотаксису містили однакову концентрацію сполуки. ДМСО підтримували постійним на рівні 0,1 % (об./об.) в усіх лунках. Кінцеву концентрацію CCL20 (Peprotech 300-29A) внизу камера дорівнює 0,5 нМ. Повністю зібраний планшет для хемотаксису поміщали в інкубатор для культури клітин при 37 °С, 5 % CO₂ протягом 1 год. Після інкубування верхній фільтр видаляли, з наступним швидким заморожуванням нижньої камери при -80 °С протягом 1 год. Мігровані клітини в нижній частині камери фарбували барвником CyQUANT (Life Technologies, C7026) для визначення кількості клітин.

Значення IC₅₀ для сполук за представленим винаходом (Таблиця 11) визначалася за допомогою нелінійного регресійного аналізу кривих реакції на дозу.

Таблиця 11

Приклад	IC ₅₀ (нМ)	Приклад	IC ₅₀ (нМ)
1	5,8	21	102
2	186	22	7,4
3	2,3	23	16,5
4	6,3	24	3,1
5	922	25	1,2
6	11,6	26	3,3
7	29,8	27	13,2
8	3,0	28	36,7
9	59,7	29	12,0
10	8,7	30	96,1
11	1,9	31	45,4
12	1,7	32	2,7
13	5,4	33	4,4
14	12,5	34	24,0
15	10,6	35	30,0
16	41,7	36	32,3
17	5,9	37	5,2
18	3,3	38	12,6
19	70,6	39	6,5
20	271	40	ND*

*Дані відсутні

Аналіз хемотаксису нейтрофілів людини.

Нейтрофіли людини очищали від свіжовиділеної цільної крові людини за допомогою імунно-магнітного негативного відбору з використанням набору для прямого виділення нейтрофілів EasySep™ (StemCell Technologies, № 19666) відповідно до інструкцій виробника.

Аналіз хемотаксису нейтрофілів людини проводили з використанням 96-лункової системи введення клітин Corning FluoroBlok (Corning № 351164). Очищені нейтрофіли повторно суспендували в буфері для хемотаксису (1X HBSS, який містить 25мМ HEPES, рН 7,4 та 0,25 % BSA) до робочої концентрації 2×10^6 клітин/мл та інкубували протягом 30 хв. при 37 °С з кальцеїном-АМ для фарбування клітин. Через 30 хв. мічені нейтрофіли двічі промивали буфером для хемотаксису, повторно суспендували, як і раніше, та одразу використовували. Для аналізу досліджувані сполуки досліджували в форматі доза-відповідь для визначення IC₅₀. Помічені нейтрофіли (50 мкл) попередньо інкубували з розбавленою досліджуваною сполукою

(50 мкл) протягом 30 хв. у 96-лунковому планшеті (Greiner). Далі, 100 мкл розбавленої сполуки змішували зі 100 мкл GRO α (Perotecth #300-11, 2 нМ) в нижній частині камери для хемотаксису. Потім верхню частину (вставку) системи для хемотаксису, яка містить пористу мембрану FluoroBlok, потім збирали разом. 50 мкл попередньо інкубованих нейтрофілів додавали до вставки FluoroBlok (верхня частина), та хемотаксис вимірювали за здатністю нейтрофілів мігрувати через мембрану до конкретного ліганду CXCR2, GRO α . Багатомітковий зчитувач Envision (Perkin Elmer) та/або флуоресцентний знімок Турphoon (GE) використовували для оцінки змін флуоресцентного сигналу (кальцеїн-AM флуорофор) при 485/535 нм, який генерується міченими нейтрофілами, які пройшли через пористу мембрану.

Значення IC₅₀ для сполук за представленим винаходом (Таблиця 12) визначалися за допомогою нелінійного регресійного аналізу кривих реакції на дозу. Навариксин ((R)-2-гідрокси-N, N-диметил-3-((2-((1-(5-метилфуран-2-іл)пропіл)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)бензамід) використовувалися як контрольне посилення в аналізі (IC₅₀=16,8, n=52).

Таблиця 12

Приклад	IC ₅₀ (нМ)	Приклад	IC ₅₀ (нМ)
1	524	21	293
2	7,310	22	141
3	1,530	23	248
4	886	24	1,010
5	ND*	25	355
6	586	26	142
7	2,160	27	52,6
8	103	28	2,190
9	2,750	29	4,410
10	175	30	4,030
11	210	31	2,750
12	107	32	332
13	328	33	69,9
14	272	34	2,510
15	735	35	255
16	4,350	36	7,130
17	3,160	37	3,630
18	1,010	38	3,460
19	197	39	502
20	167	40	ND*

*Дані відсутні

Модель in vivo на мишах IL-23-індукованого псоріазоподібного запалення шкіри.

Ефективність антагоніста CCR6 за представленим винаходом оцінюють в моделі in vivo на мишах псоріазоподібного запалення шкіри. Рекомбінантний мишачий IL-23 вводять за допомогою внутрішньошкірних ін'єкцій у ліві вуха самкам мишей C57BL/6 у віці 8-10 тижнів. Це призводить до посилення псоріазоподібних симптомів захворювання, включаючи потовщення та еритему в шкірі лівих вух. Мишей, яким давали IL-23, обробляють з дня 0 до дня 11 або щоденно (QD) пероральними дозами антагоніста CCR6 або дозами двічі на день (BID) антагоніста CCR6. Крім того, групу мишей обробляють анти-IL-17 Ab як позитивний контроль ефективності. Ілюстративні групи дозування для дослідження складаються з наступних:

- група, яка отримувала перорально двічі на день (BID) носій, позитивна контрольна група,
- група, яка отримувала внутрішньочеревну ін'єкцію двічі на тиждень анти-IL-17 Ab (5 мг/кг), позитивна контрольна група,
- група, яка отримувала перорально сполуку А в кількості 3-100 мг/кг або один раз на день (QD) або двічі на день (BID),
- необроблена, наївна контрольна група.

В кожну групу лікування включають десять мишей, за винятком наївної контрольної групи, яка містить п'ять мишей. День дослідження 0 є призначеним першим днем лікування, та вимірювання товщини вух проводиться щодня за допомогою інженерного мікрометра (Mitutoyo, Aurora, IL, USA). Вимірювання набряклості вух для кожної миші порівнювали з вихідним рівнем

та виражали в мікронах.

5 Сполуки за представленим винаходом селективно інгібують Т-клітинний хемотаксис в порівнянні з нейтрофільним хемотаксису (дивіться Таблицю 13). Дана селективність робить сполуки за представленим винаходом життєздатними терапевтичними засобами для лікування запальних, імунних, аутоімунних, нейродегенеративних та нейрозапальних захворювань, станів або розладів у людей зі зниженим ризиком нейтропенії.

Таблиця 13

Приклад	Т-клітинний Хемотаксис Селективність	Приклад	Т-клітинний Хемотаксис Селективність
1	90	21	3
2	39	22	19
3	665	23	15
4	140	24	325
5	ND*	25	296
6	51	26	43
7	72	27	4
8	34	28	60
9	46	29	367
10	20	30	42
11	110	31	60
12	63	32	123
13	60	33	16
14	22	34	104
15	69	35	8
16	104	36	220
17	535	37	698
18	306	38	274
19	3	39	77
20	NS**	40	ND*

*Дані відсутні

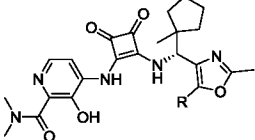
**Не селективний щодо Т-клітинного хемотаксису порівняно з нейтрофільним хемотаксису

10 Заявник несподівано виявив, що інгібуння Т-клітинного хемотаксису у порівнянні з інгібунням нейтрофільного хемотаксису посилюється за рахунок заміщення водню метильною групою альфа в точці приєднання гетероарильного кільця "А" (дивіться Таблицю 14).

Таблиця 14

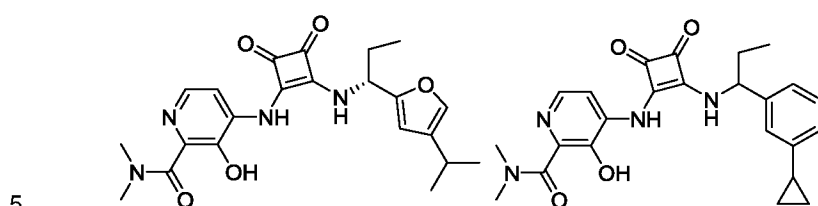
Сполука за представленим винаходом	R=H, IC ₅₀ (нМ)			R=CH ₃ , IC ₅₀ (нМ)		
	CCR6 Т-клітина, CCL20 Хемотаксис	CXCR2 Нейтрофіл, GROα Хемотаксис	Т-клітина Хемотаксис Селективність	CCR6 Т-клітина, CCL20 Хемотаксис	CXCR2 Нейтрофіл, GROα Хемотаксис	Т-клітина Хемотаксис Селективність
	19,2	42,1	2,2	5,8	524	90,3
	32,1	346	10,8	2,7	332	123

Таблиця 14

Сполука за представленим винаходом	R=H, IC ₅₀ (нМ)			R=CH ₃ , IC ₅₀ (нМ)		
	CCR6 Т-клітина, CCL20 Хемотаксис	CXCR2 Нейтрофіл, GRO α Хемотаксис	Т-клітина Хемотаксис Селективність	CCR6 Т-клітина, CCL20 Хемотаксис	CXCR2 Нейтрофіл, GRO α Хемотаксис	Т-клітина Хемотаксис Селективність
	64,5	12,2	NS*	24,0	2510	104

* Не селективний щодо Т-клітинного хемотаксису порівняно з нейтрофільним хемотаксису

Дані порівняння
WO 2010/131145 розкриває Приклади 112 та 120.



Приклад 112 Приклад 120

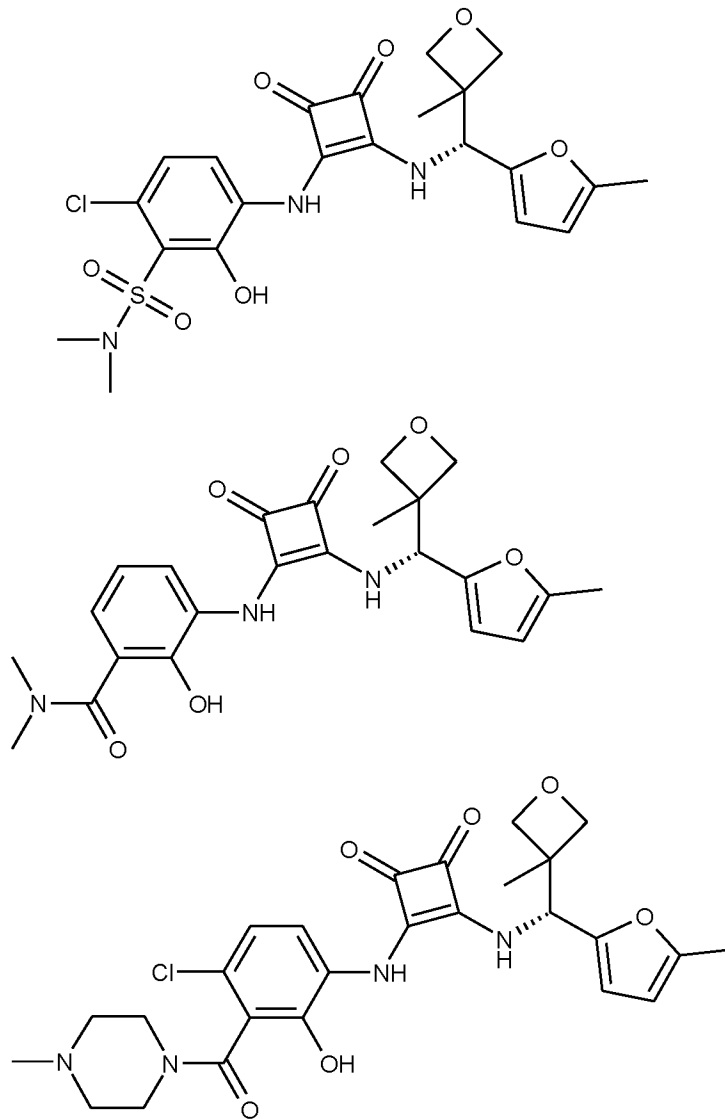
Заявник надає порівняльні дані хемотаксису в таблиці 15 для сполук WO 2010/131145. Дані, наведені в таблиці 15, демонструють, що приклади 112 та 120 ефективніше інгібують міграцію нейтрофілів, ніж сполуки за представленим винаходом та менш потужні при інгібуванні міграції Т-клітин, ніж сполуки за представленим винаходом. Сполуки за WO 2010/131145 є функціонально селективними щодо CXCR2 в порівнянні з CCR6 на протипагу сполукам за представленим винаходом. Ці дані свідчать про те, що сполуки WO 2010/131145 є менш привабливими як засоби для лікування захворювань, станів або розладів, які покращуються за рахунок зниження Т-клітинного хемотаксису за рахунок інгібування CCR6, та що сполуки WO 2010/131145 також мають більший ризик нейтропенії для пацієнтів у порівнянні зі сполуками за представленим винаходом.

Таблиця 15

Приклад	IC ₅₀ (нМ)		Т-клітина Хемотаксису Селективність
	CCR6 Т-клітина, CCL20 Хемотаксису	CXCR2 Нейтрофіл, GRO α Хемотаксису	
112	267	23,2	NS*
120	388	5,7	NS*

*Не селективний щодо Т-клітинного хемотаксису в порівнянні з нейтрофільним хемотаксису

WO 2013/061005 розкриває приклади 22, 50 та 53 та надає функціональні дані CXCR2 та CCR6 для кожної сполуки, яка є відтвореною з WO 2013/061005 в таблиці 16 нижче. Активність антагоніста CXCR2 визначалася шляхом інгібування рекрутингу β -арестину після активації CXCL8 в клітинах HEK293 Path-Hunter. Активність антагоніста CCR6 визначалася шляхом інгібування потоку Ca²⁺ в клітинах після активації CCR6 на платформі FLIPR TETRA®. Про агент, який активує CCR6, не повідомлялося.



5 Приклад 22 Приклад 50 Приклад 53

Таблиця 16*

Сполука	CXCR2 IC ₅₀ (нМ)	CCR6 IC ₅₀ (нМ)
22	31	3,4
50	72	1,4
53	30	1,9

*Дані розкриті в WO 2013/061005

Заявник надає наступні порівняльні дані хемотаксису в таблиці 17 для сполук
 10 WO 2013/061005. Дані в таблиці 17 демонструють, що Приклад 22 є ефективним як при
 інгібуванні Т-клітинного, так і нейтрофільного хемотаксису з трохи більшою ефективністю (1,5X)
 щодо інгібування CCR6. Висока афінність до обох рецепторів у поєднанні з поганою
 селективністю щодо CCR6 робить дану сполуку менш привабливою як протизапальний засіб зі
 15 зниженою ефективністю щодо нейтропенії, ніж сполуки за представленим винаходом. Приклад
 50 має низьку афінність щодо CCR6 та інгібує нейтрофільний хемотаксис краще, ніж Т-
 клітинний хемотаксис. Профіль хемотаксису прикладу 50 є менш привабливим для розробки як
 протизапального агента, ніж сполуки за представленим винаходом. Приклад 53 не є
 ефективним інгібітором ні Т-клітинного хемотаксису, ні нейтрофільного хемотаксису. Відсутність
 функціональної ефективності щодо CCR6 робить Приклад 53 менш привабливим для лікування

запальних захворювань, ніж сполуки за представленим винаходом.

Таблиця 17

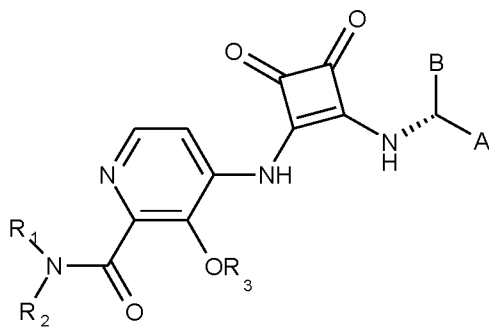
Приклад	IC ₅₀ (нМ)		Т-клітина Хемотаксис Селективність
	CCR6 Т-клітина, CCL20 Хемотаксис	CXCR2 Нейтрофіл, GROα Хемотаксису	
22	22,6	35,2	1,5
50	330	121	NS*
53	390	1143	3

* Не селективний щодо Т-клітинного хемотаксису в порівнянні з нейтрофільним хемотаксису

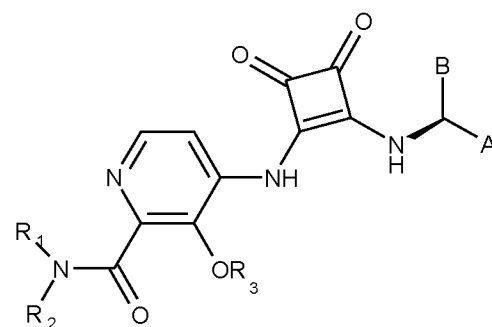
5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (IA) або (IB)



формула (IA)



формула (IB)

10

або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат, в якій:

R₁ являє собою метил;

R₂ являє собою метил, етил або ізопропіл,

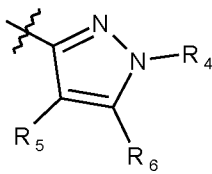
або R₁ та R₂, взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють 4-, 5- або 6-членний гетероцикл, який містить один N-гетероатом та необов'язково 1 або 2 додаткових гетероатомів, вибрані з групи, яка складається з O, N та S, при цьому гетероцикл є необов'язково заміщений 1, 2 або 3 (C₁-C₄)алкільними групами;

15

R₃ являє собою H;

A являє собою

20



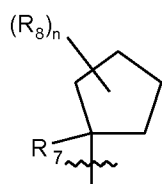
R₄ являє собою метил;

R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано або циклопропіл;

R₆ являє собою H;

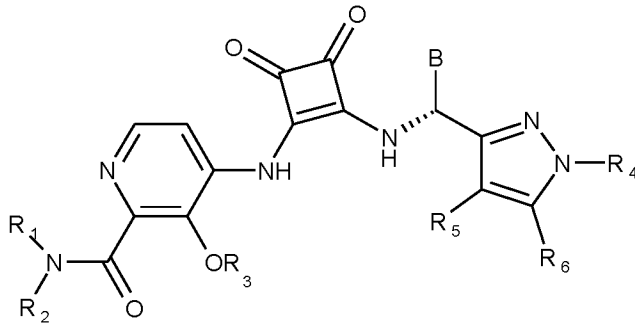
25

V являє собою



R₇ являє собою метил; та
 n дорівнює 0.
 2. Сполука за п. 1 формули (IIA)

5



формула (IIA)

або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат, при цьому R₁ являє собою метил;
 R₂ являє собою метил, етил або ізопропіл;

10 або R₁ та R₂, взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють 4-, 5-, або 6-членний гетероцикл, який містить один N-гетероатом та необов'язково 1 або 2 додаткових гетероатомів, вибрані з групи, яка складається з O, N, та S, необов'язково заміщений (C₁-C₄)алкілом;

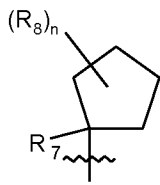
R₃ являє собою H;

15 R₄ являє собою метил;

R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано або циклопропіл;

R₆ являє собою H;

B являє собою



20

R₇ являє собою метил; та
 n дорівнює 0.

3. Сполука за п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат, при цьому

25 R₁ та R₂, взяті разом з атомом азоту, до якого вони є приєднаними, утворюють морфолін або 4-метилпіперазин;

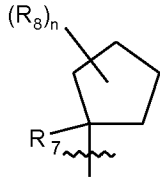
R₃ являє собою H;

R₄ являє собою метил;

R₅ являє собою метил, етил, метокси, Cl, дифторметокси, ціано або циклопропіл;

30 R₆ являє собою H;

B являє собою



35

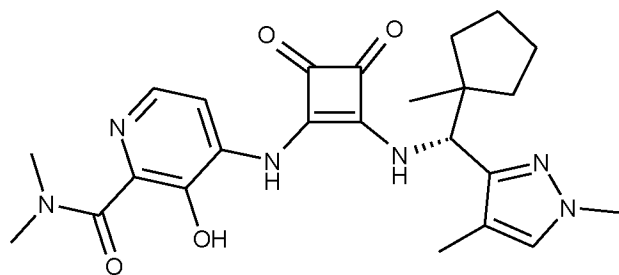
R₇ являє собою метил; та
 n дорівнює 0.

4. Сполука, вибрана з групи, яка складається з:

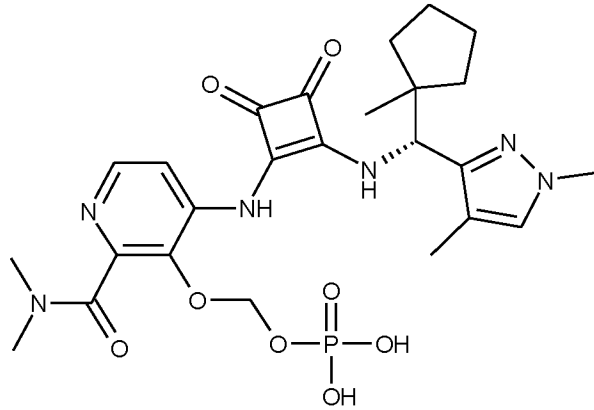
(R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N,N-диметилпіколінамід;

(R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-

- 1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N-ізопропіл-N-метилпіколінамід;
- (S)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N,N-диметилпіколінамід;
- (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-N-етил-3-гідрокси-N-метилпіколінамід;
- (S)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-N-етил-3-гідрокси-N-метилпіколінамід;
- (R)-3-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-4-((3-гідрокси-2-(морфолін-4-карбоніл)піридин-4-іл)аміно)циклобут-3-ен-1,2-діону;
- (R)-3-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-4-((3-гідрокси-2-(4-метилпіперазин-1-карбоніл)піридин-4-іл)аміно)циклобут-3-ен-1,2-діону;
- (S)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N,N-диметилпіколінамід;
- (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N-ізопропіл-N-метилпіколінамід;
- (R)-3-гідрокси-N-ізопропіл-4-((2-(((4-метокси-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-N-метилпіколінамід; (R)-3-гідрокси-4-((2-(((4-метокси-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-N,N-диметилпіколінамід;
- (R)-4-((2-(((4-(дифторметокси)-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N,N-диметилпіколінамід;
- (R)-4-((2-(((4-ціано-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N,N-диметилпіколінамід;
- (R)-4-((2-(((4-циклопропіл-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N,N-диметилпіколінамід;
- (R)-4-((2-(((4-ціано-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-N-етил-3-гідрокси-N-метилпіколінамід;
- (R)-4-((2-(((4-ціано-1-метил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N-ізопропіл-N-метилпіколінамід;
- або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат.
5. (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N,N-диметилпіколінамід або його фармацевтично прийнятна сіль або гідрат.
6. Сполука структури



7. Кристалічний (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-3-гідрокси-N,N-диметилпіколінамід моногідрат, який має рентгєнівську дифракційну картину, яка містить дифракційні піки 11,4±0,2, 12,4±0,2, 15,5±0,2, 17,6±0,2, 18,4±0,2, 18,7±0,2, 19,1±0,2, 20,2±0,2, 24,3±0,2, 26,8±0,2, 30,5±0,2 градуса два тета.
8. (R)-((4-((2-(((1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)(1-метилциклопентил)метил)аміно)-3,4-діоксоциклобут-1-ен-1-іл)аміно)-2-(диметилкарбамоїл)піридин-3-іл)окси)метилу дигідрофосфат або його фармацевтично прийнятна сіль.
9. Сполука структури



10. Застосування сполуки за будь-яким одним з пп. 1-6, 8 або 9 або кристалічної сполуки за п. 7,
 5 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, або її фармацевтично прийнятної солі
 моногідрату для отримання лікарського засобу для лікування ревматоїдного артриту,
 ювеніального артриту, ювеніального ревматоїдного артриту, ревматоїдного артриту з
 системним початком, олігоартикулярного ревматоїдного артриту, олігоартикулярного
 ювеніального ревматоїдного артриту, ревматоїдного поліартриту, ентеропатичного артриту,
 ювеніального синдрому Рейтера, анкілозуючого спондилоартриту, ювеніального анкілозуючого
 10 спондилоартриту, синдрому SEA, реактивного артриту (реактивної артропатії), псоріатичної
 артропатії, ювеніального ентеропатичного артриту, ревматичної поліміалгії, ентеропатичного
 спондиліту, ювеніального ідіопатичного артриту (JIA), ювеніального псоріатичного артриту,
 ювеніального ревматоїдного артриту, ювеніального ревматоїдного артриту з системним
 початком, гігантоклітинного артеріїту або вторинного остеоартриту із запальним
 15 захворюванням у людини.

11. Застосування сполуки за будь-яким одним з пп. 1-6, 8 або 9 або кристалічної сполуки за п. 7,
 або її фармацевтично прийнятної солі, моногідрату, або фармацевтично прийнятної солі гідрату
 для лікування запального захворювання кишечника, хвороби Крона або неспецифічного
 виразкового коліту у людини.

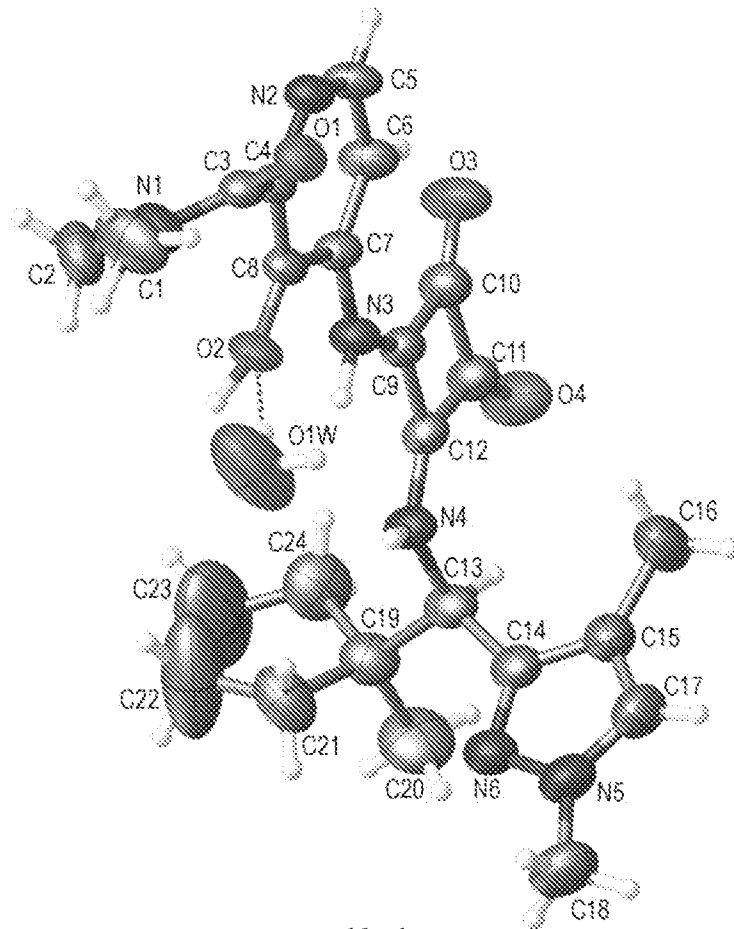


Fig. 1

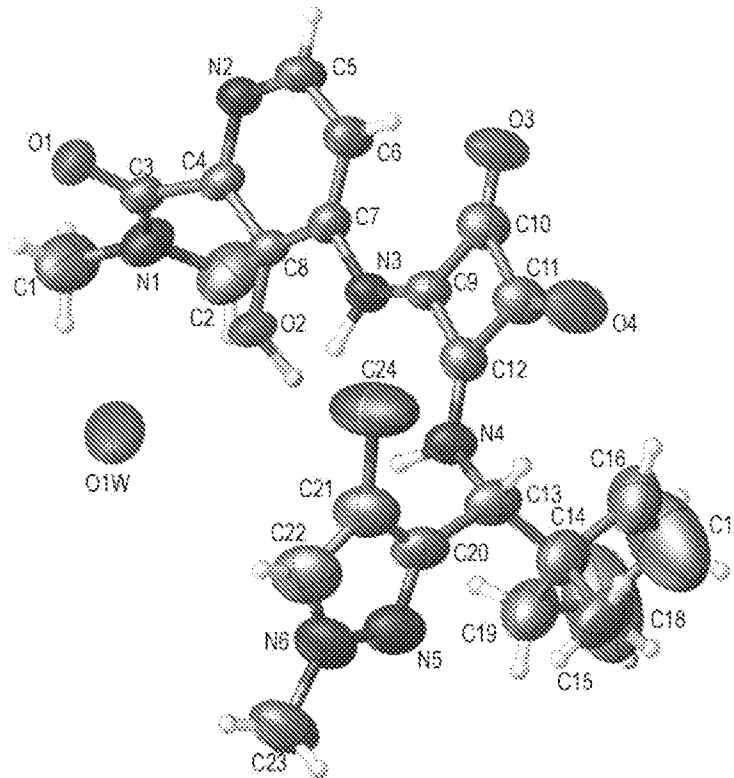
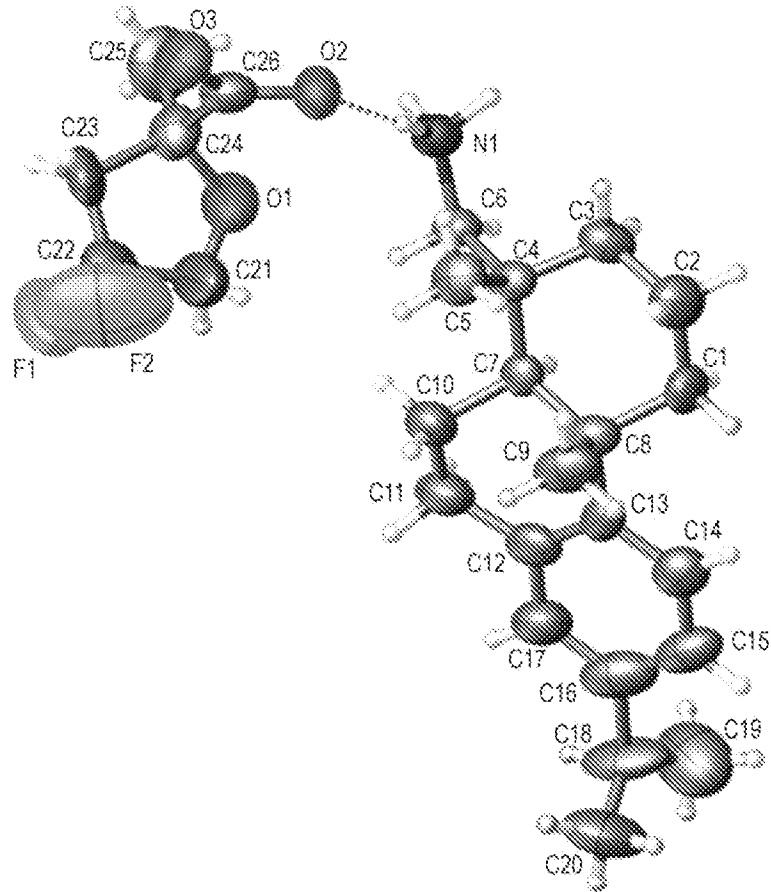
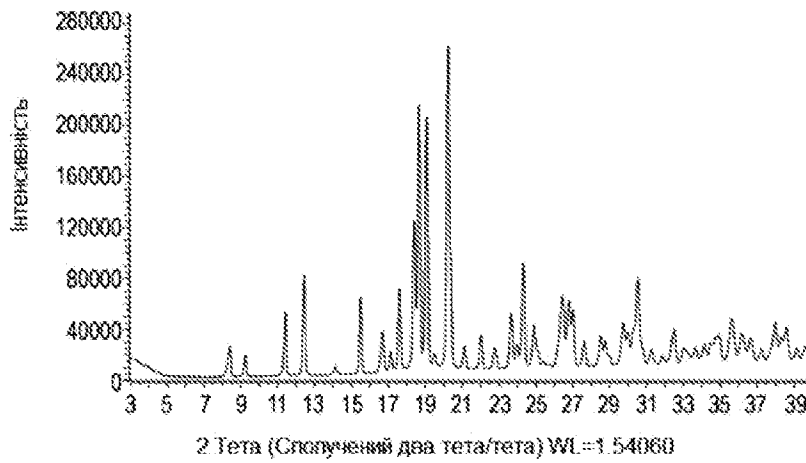


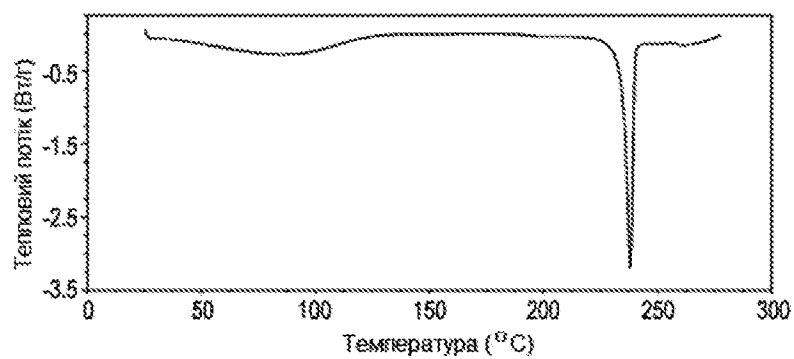
Fig. 2



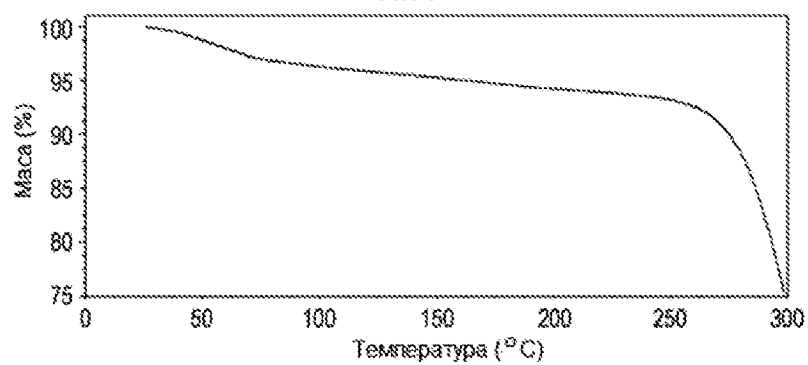
Фиг. 3



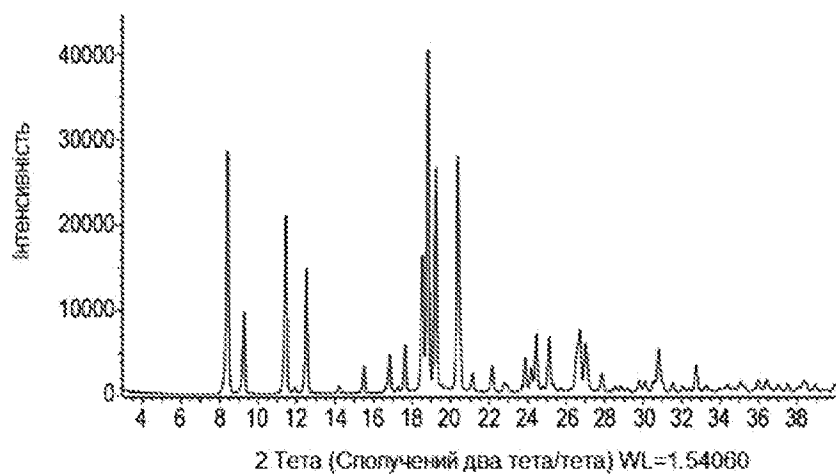
Фиг. 4



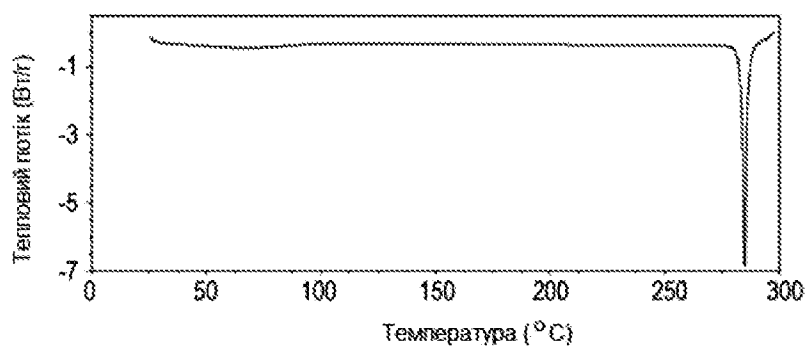
Фіг. 5



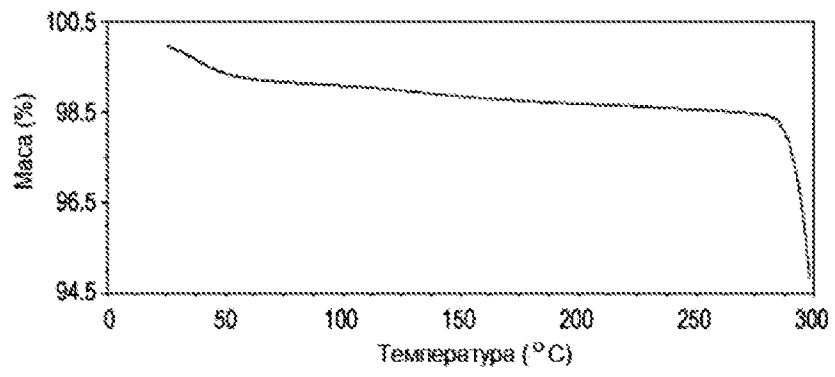
Фіг. 6



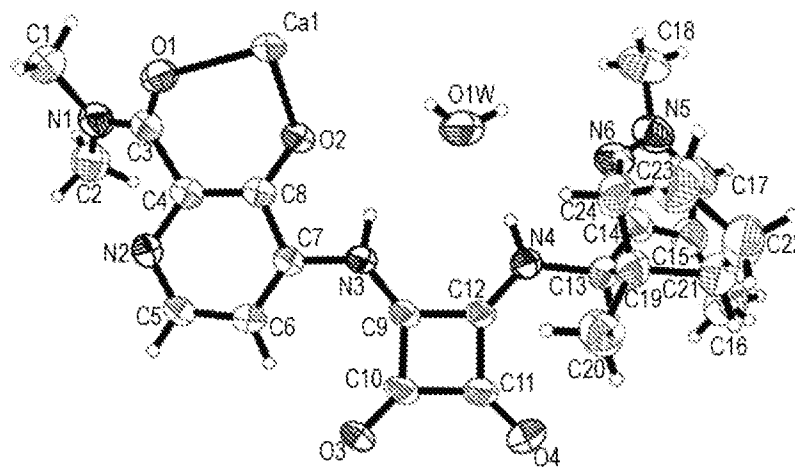
Фіг. 7



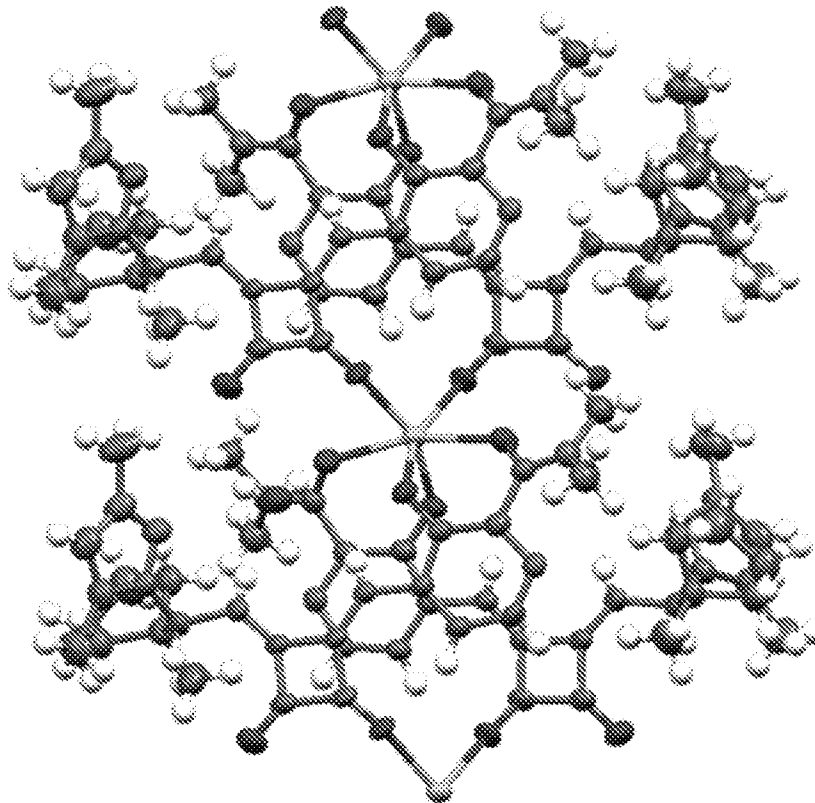
Фіг. 8



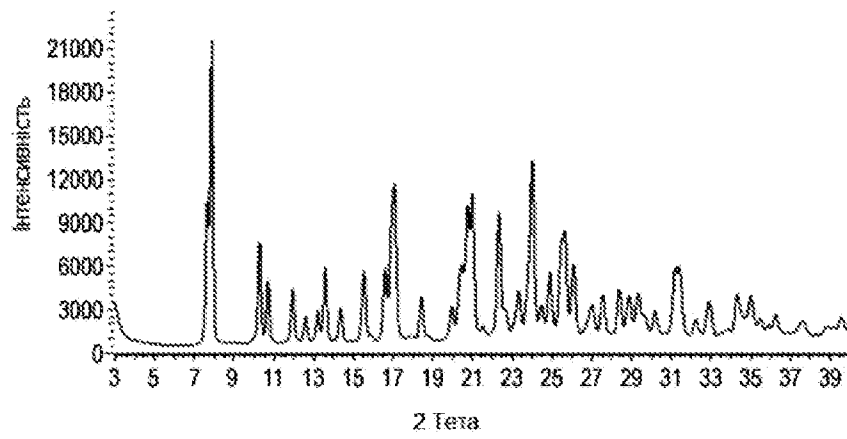
Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11



Фіг. 12