



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010116182/04, 25.09.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.09.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
25.09.2007 US 60/995,148

(43) Дата публикации заявки: 10.11.2011 Бюл. № 31

(45) Опубликовано: 10.05.2013 Бюл. № 13

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 2005/0267146 A1, 01.12.2005. US
2007/0032526 A1, 08.02.2007. US 2005/0192302,
01.09.2005. RU 2230060 C2, 10.06.2004.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 26.04.2010(86) Заявка РСТ:
US 2008/011146 (25.09.2008)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/042193 (02.04.2009)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мишу, рег.№ 364

(72) Автор(ы):

ДЖОРЖ Дон М. (US),

ВАН Лу (US),

ЛИ Бицинъ (US),

ЭРИКССОН Анна М. (US),

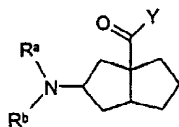
ЭНСЕЛЛ Грэхем К. (US)

(73) Патентообладатель(и):

ЭББОТТ ЛЭБОРЕТРИЗ (US)

(54) ОКТАГИДРОПЕНТАЛЕНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ
ХЕМОКИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к новым
соединениям формулы (I)

Формула (I)

или к его стереоизомеру, или
фармацевтически приемлемой соли, где R^aпредставляет собой H или (C₁-C₆)₂алкил; R^b
выбран из необязательно замещенной группы,
состоящей из -(CH₂)_n-арила, -CH(CH₃)-
арила, -(CH₂)_n-ариларила, -(CH₂)_n-
арилгетероарила, -(CH₂)_n-(C₃-C₈)циклоалкила,
-(CH₂)_n-гетероарила, -(CH₂)_n-гетероциклила
и -(C₃-C₈) циклоалкиларила; или R^a и R^b,
взятые вместе с атомом азота, образуют 2,3-
дигидро-1H-изоиндолил,
декагидроизохинолинил, необязательно
замещенный пиперидинил или необязательно

замещенный пирролидинил; Y выбран из необязательно замещенной группы, состоящей из 5,6,7,8-тетрагидро[1,6]нафтиридины, -NH-(CH₂)_n-гетероцикла, где NH присоединен к карбонилу, и -гетероцикларила, где гетероцикл присоединен к карбонилу; и n равно 0, 1 или 2; где каждый гетероцикл представляет собой независимо неароматическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 12 кольцевых атомов и, по меньшей мере, один кольцевой атом, выбранный из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; где каждый гетероарил представляет собой независимо ароматическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 12 кольцевых атомов и, по меньшей мере, один кольцевой атом, выбранный из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; и где необязательные заместители независимо выбраны из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, галогена, CN, CF₃,

OCF₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, гидрокси, циклогексила, фенила, пирролидинила, -C(O)-пиперидинила, -N(H)-C(O)-C₁-C₆-алкила и N(H)-S(O)₂-C₁-C₆-алкила. Также изобретение описывает фармацевтическую композицию, обладающую антагонистической активностью в отношении хемокиновых рецепторов и способ лечения таких заболеваний, как, например, ревматоидный артрит, псориаз, волчанки и т.д. Технический результат: получены и описаны новые химические соединения, которые могут применяться в качестве антагонистов хемокиновых рецепторов и как таковые могли бы применяться при лечении определенных патологических состояний и заболеваний, в особенности воспалительных патологических состояний и заболеваний и пролиферативных нарушений и состояний, например, ревматоидного артрита, остеоартрита рассеянного склероза и астмы. 5 н. и 18 з.п. ф-лы, 59 пр., 2 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 211/14 (2006.01)*A61K 31/497* (2006.01)*C07D 295/185* (2006.01)*A61P 29/00* (2006.01)*C07D 309/14* (2006.01)*C07D 405/12* (2006.01)*C07D 471/04* (2006.01)*A61K 31/4025* (2006.01)*A61K 31/4375* (2006.01)*A61K 31/451* (2006.01)*A61K 31/495* (2006.01)*A61K 31/496* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2010116182/04, 25.09.2008**(24) Effective date for property rights:
25.09.2008

Priority:

(30) Convention priority:
25.09.2007 US 60/995,148(43) Application published: **10.11.2011 Bull. 31**(45) Date of publication: **10.05.2013 Bull. 13**(85) Commencement of national phase: **26.04.2010**(86) PCT application:
US 2008/011146 (25.09.2008)(87) PCT publication:
WO 2009/042193 (02.04.2009)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. A.V.Mitsu, reg.№ 364

(72) Inventor(s):

**DZhORZh Don M. (US),
VAN Lu (US),
LI Bitsin' (US),
EhRIKSSON Anna M. (US),
EhNSELL Grehkhem K. (US)**

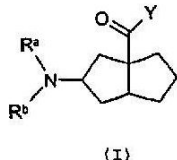
(73) Proprietor(s):

EhBBOTT LEhBORETRIZ (US)**(54) OCTAHYDROPENTALENE COMPOUNDS AS CHEMOKINE RECEPTOR ANTAGONISTS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: present invention refers to new compounds of formula (I) or to



its stereoisomers, or to a pharmaceutically acceptable salt, wherein R^a represents H or (C_1-C_6) alkyl; R^b is specified in an optionally substituted group consisting of $-(CH_2)_n$ -aryl, $-CH(CH_3)$ -aryl, $-(CH_2)_n$ -arylaryl, $-(CH_2)_n$ -arylheteroaryl, $-(CH_2)_n$ -(C_3-C_8) cycloalkyl, $-(CH_2)_n$ -heteroaryl, $-(CH_2)_n$ -heterocyclyl and $-(C_3-C_8)$ cycloalkylaryl; or R^a and R^b taken together with a nitrogen atom form 2,3-dihydro-1H-

isindolyl, decahydroisoquinolyl, optionally substituted piperidinyl or optionally substituted pyrrolidinyl; Y is specified in an optionally substituted group consisting of 5,6,7,8-tetrahydro [1,6]naphthyridinyl, $-NH-(CH_2)_n$ -heterocyclyl, wherein NH is attached to carbonyl, and $-heterocyclylaryl$, wherein heterocyclyl is attached to carbonyl; and n is equal to 0, 1 or 2; wherein each heterocyclyl represents an independent non-aromatic ring system containing 3 to 12 ring atoms, and at least one ring atom specified in a group consisting of nitrogen, oxygen and sulphur; wherein each heteroaryl represents an independent non-aromatic ring system containing 3 to 12 ring atoms and at least one ring atom specified in a group consisting of nitrogen, oxygen and sulphur; and wherein the optional substitutes are independently specified in a group consisting of C_1-C_6 -alkyl, C_1 -

C₆-alkoxy, halogen, CN, CF₃, OCF₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, hydroxy, cyclohexyl, phenyl, pyrrolidinyl, -C(O)-piperidinyl, -N(H)-C(O)-C₁-C₆-alkyl and N(H)-S(O)₂-C₁-C₆-alkyl. The invention also describes a pharmaceutical composition having chemokine receptor antagonist activity and a method of treating such diseases, such as rheumatoid arthritis, psoriasis, lupus, etc.

EFFECT: there are prepared and described new chemical compounds that can be used as chemokine receptor antagonists and, as such, may be used in treating certain pathological conditions and diseases, particularly inflammatory pathological conditions and diseases and proliferative disorders and conditions, eg rheumatoid arthritis, osteoarthritis, multiple sclerosis and asthma.

23 cl, 59 ex, 2 tbl

R U 2 4 8 1 3 3 2 C 2

R U 2 4 8 1 3 3 2 C 2

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США серийный № 60/995148, поданной 25 сентября 2007 года, содержание которой включено в настоящее описание.

ПРЕДПОСЫЛКИ К СОЗДАНИЮ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Хемокины представляют собой хемотактические цитокины, которые высвобождаются целым рядом клеток для привлечения лейкоцитов, как, например, макрофагов, Т-клеток, В-клеток, эозинофилов, базофилов и нейтрофилов, в места и из мест воспаления, или в пределах особых компартментов, например, лимфатических узлов (обзор представлен у Schall, Cytokine, 3:165-183 (1991), Schall, et al., Curr. Opin. Immunol., 6:865- 873 (1994) и Murphy, Rev. Immun., 12:593-633 (1994)). Помимо стимулирующего хемотаксиса другие изменения могут быть селективно индуцированы хемокинами в чувствительных клетках, в том числе изменения формы клеток, транзиторные повышения концентрации внутриклеточных свободных ионов кальция ($[Ca^{2+}]$), гранулярный экзоцитоз, положительная регуляция интегринов, образование биоактивных липидов (например, лейкотриенов), и окислительный взрыв, связанный с активацией лейкоцитов. Таким образом, хемокины являются ранними модуляторами воспалительного ответа, осуществляя высвобождение медиаторов воспаления, хемотаксис и трансудацию в места инфекции или воспаления.

Существует четыре класса хемокинов, CXC (α), CC (β), C (γ), и CX₃C (δ), в зависимости от того, разделены ли первые два цистеина одной аминокислотой (C-X-C), являются смежными (C-C), имеют пропущенную цистеиновую пару (C) или разделены тремя аминокислотами (CX₃C). α -хемокины, такие как интерлейкин-8 (IL-8), белок стимулятор активности роста меланомы (MGSА) и фактор 1 стромальных клеток (SDF-1) являются хемотаксичными прежде всего для нейтрофилов и лимфоцитов, тогда как β -хемокины, такие как RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), MCP-2, MCP-3 и эотаксин являются хемотаксическими для макрофагов, Т-клеток, эозинофилов и базофилов (Deng, et al., Nature, 381:661-666 (1996)). Хемокиновый лимфотактин C демонстрирует специфичность в отношении лимфоцитов (Kelner, et al., Science, 266:1395-1399 (1994)), тогда как CX₃C хемокин фракталкин проявляет специфичность в отношении лимфоцитов и моноцитов (Bazan, et al., Nature, 385:640-644 (1997)).

Хемокины связываются со специфичными рецепторами клеточной поверхности, принадлежащими семейству белков, сопряженных с G-белком, с семью трансмембранными доменами (обзор представлен у Horuk, Trends Pharm. Sci., 15:159-165 (1994)), называемыми «хемокиновыми рецепторами». При связывании родственных им лигандов хемокиновые рецепторы трансдуцируют внутриклеточный сигнал через сопряженный гетеротримерный G белок, что в результате приводит к быстрому повышению концентрации внутриклеточного кальция. Существует по меньшей мере двенадцать хемокиновых рецепторов человека, которые связываются или отвечают на β -хемокины следующим характерным профилем: CCR1 (или «CKR-1» или «CC-CKR-1») MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-3, RANTES (Ben-Barruch, et al., J. Biol. Chem., 270:22123-22128 (1995); Neote, et al., Cell, 72:415425 (1993)); CCR2A и CCR2B (или «CKR-2A»/«CKR-2A» или «CC-CKR-2A»/«CC-CKR2A») MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4; CCR3 (или «CKR-3» или «CC-CKR-3») эотаксин, RANTES, MCP; (Ponath, et al., J. Exp. Med., 183: 2437-2448 (1996)); CCR4 (или «CKR-4» или «CC-CKR-4») TARC, MDC (Imai, et al., J. Biol. Chem., 273:1764-1768 (1998)); CCR5 (или «CKR-5» или «CC-CKR-5») MIP-1 α , RANTES, MIP-1 β ; (Sanson, et al., Biochemistry, 35:3362-3367 (1996)); CCR6 MIP-3 α (Greaves, et al.,

J. Exp. Med., 186:837-844 (1997)); CCR7 MIP-3 β и 6CKine (Campbell, et al., J. Cell. Biol., 141:1053-1059 (1998)); CCR8 I-309, HHV8 vMIP-I, HHV-8 vMIP-II, MCV vMCC-I (Dairaghi, et al., J. Biol. Chem., 274:21569-21574 (1999)); CCR9 TECK (Zaballos, et al., J. Immunol., 162: 5671-5675 (1999)), D6 MIP-1 бета, RANTES, и MCP-3 (Nibbs, et al., J. Biol. Chem., 272: 32078-32083 (1997)), и антиген группы крови Даффи RANTES, MCP-1 (Chaudhun, et al., J. Biol. Chem., 269:7835-7838 (1994)).

Подразумевалось, что хемокиновые рецепторы, такие как CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CX₃CR1 и XCR1, являются важными медиаторами воспалительных и иммунорегуляторных нарушений и заболеваний, в том числе астмы и аллергических заболеваний, а также аутоиммунных патологий, таких как ревматоидный артрит и атеросклероз.

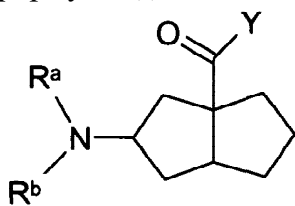
Хемокиновый рецептор CCR2 экспрессируется, прежде всего, в моноцитах и активированных Т-лимфоцитах, и его функциональная активность может быть измерена по повышению цитозольного кальция или хемотаксису. CCR2 существует в двух изоформах, CCR2A и CCR2B. Эти две изоформы являются вариантами альтернативного сплайсинга единичного гена рецептора MCP-1 и отличаются только карбоксиконцевыми хвостами. Хромосомная локализация гена CCR2 расположена в 3p21. Лиганды, которые были идентифицированы как селективные и высокоаффинные, представляют собой CC хемокины, MCP-1, MCP-2, MCP-3 и MCP-4.

Высокоселективная экспрессия CCR2 делает его идеальной мишенью для воздействия для прерывания неадекватной направленной миграции моноцитов и Т-клеток. Клинические показания для такого воздействия имеют место при воспалительных заболеваниях и опосредованных Т-клетками аутоиммунных заболеваниях, таких как рассеянный склероз, ревматоидный артрит, астма, аллергические реакции, хроническая обструктивная болезнь легких, атеросклероз, рестеноз, диабет I и II типов, метаболический синдром и нейропатическая боль. Эктопическая экспрессия MCP-1 и CCR2 в определенных опухолях указывает на то, что селективные антагонисты CCR2 будут иметь важность в иммунотерапии опухолей, особенно в ослаблении метастазирования.

С точки зрения клинической важности CCR2 идентификация соединений, которые модулируют функцию CCR2, представляет привлекательное направление в развитии новых терапевтических средств. Такие соединения представлены в настоящей заявке.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



Формула (I)

его фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, биологически активным метаболитам или изомерам, где

R^a представляет собой H или необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил;

R^b выбран из необязательно замещенной группы, состоящей из -(CH₂)_n-арила, -CH(CH₃)-арила, -(CH₂)_n-ариларила, -(CH₂)_n-арилгетероарила, -(CH₂)_n-(C₃-C₈)циклоалкила, -(CH₂)_n-гетероарила, -(CH₂)_n-гетероциклила и -(C₃-

C₈)циклоалкиларила; или

R^a и R^b, взятые вместе с атомом азота, образуют 2,3-дигидро-1H-изоиндолил, декагидроизохинолинил, необязательно замещенный пиперидинил или необязательно замещенный пирролидинил;

Y выбран из необязательно замещенной группы, состоящей из 5,6,7,8-тетрагидро[1,6]нафтридинила, -NH-(CH₂)_n-гетероциклила, где NH присоединен к карбонилу и -гетероциклиларилу, где гетероциклил присоединен к карбонилу; и n равно 0, 1 или 2.

Во втором варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, соответствующему приведенному выше варианту осуществления, где Y выбран из необязательно замещенной группы, состоящей из 5,6,7,8-тетрагидро[1,6]нафтридинила, -NH-(CH₂)₂-пирролидинила и -пиперазинилфенила.

В третьем варианте осуществления изобретение относится к соединению в соответствии с любым из приведенных выше вариантов осуществления, где R^a представляет собой H или метил.

В четвертом варианте осуществления изобретение относится к соединению в соответствии с любым из представленных выше вариантов осуществления, где R^b выбран из необязательно замещенной группы, состоящей из -CH₂-фенила, -CH₂-фенилфенила, -(CH₂)₂-фенила, -CH(CH₃)-фенила, -CH₂CH₂-фенилфенила, -CH₂-фенилпиразолила, фенилпиразолила, инданила, -(CH₂)₂-индолила, 1,2,3,4-тетрагидронафтила, -(CH₂)-пиразинила, -(CH₂)-пиридинила, -(CH₂)₂-пиридинила, -(CH₂)₂-пирролидинила, -(CH₂)₂-тиенила, тетрагидротиенил-1,1-диоксида, -(CH₂)₂-пиперидинила, тетрагидропиранила и -циклогексилфенила.

В пятом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с любым из представленных выше вариантов осуществления, где R^b выбран из необязательно замещенной группы, состоящей из -CH₂-фенила, -(CH₂)₂-фенила, -CH₂-фенилпиразолила, инданила, -(CH₂)₂-индолила, 1,2,3,4-тетрагидронафтила, -(CH₂)₂-пиридинила и -циклогексилфенила.

В шестом варианте осуществления изобретение относится к соединению в соответствии с любым из представленных выше вариантов осуществления, где Y выбран из необязательно замещенной группы, состоящей из 5,6,7,8-тетрагидро[1,6]нафтридинила и -пиперазинилфенила.

В седьмом варианте осуществления изобретение относится к соединению в соответствии с любым из представленных выше вариантов осуществления, где R^b выбран из необязательно замещенной группы, состоящей из -CH₂-фенила, -(CH₂)₂-фенила, 1,2,3,4-тетрагидронафтила, -CH₂-фенилпиразолила, инданила, -(CH₂)₂-пиридинила и -циклогексилфенила.

В восьмом варианте осуществления изобретение относится к соединению в соответствии с любым из представленных выше вариантов осуществления, где R^b выбран из необязательно замещенной группы, состоящей из -CH₂-фенила, 1,2,3,4-тетрагидронафтила и -циклогексилфенила.

В девятом варианте осуществления изобретение относится к соединению в соответствии с любым из представленных выше вариантов осуществления, где R^b необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, галогена, CN, OH, CF₃, OCF₃, NH₂, NH(CH₃) и N(CH₃)₂.

В десятом варианте осуществления изобретение относится к соединению в

соответствии с любым из представленных выше вариантов осуществления, где Y необязательно замещен CF₃.

В одиннадцатом варианте осуществления изобретение относится к соединению в соответствии с любым из представленных выше вариантов осуществления, где R^a и R^b,
5 взятые вместе с атомом азота, образуют 2,3-дигидро-1H-изоиндолил, 5,6,7,8-тетрагидро[1,6]нафтиридирил, необязательно замещенный пиперидинил или необязательно замещенный пирролидинил.

В двенадцатом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с одиннадцатым вариантом осуществления, где
10 необязательно замещенный пиперидинил или необязательно замещенный пирролидинил необязательно замещен заместителями, выбранными из группы, состоящей из необязательно замещенного циклогексила и необязательно замещенного фенила.

В тринадцатом варианте осуществления изобретение относится к соединению в соответствии с любым из представленных выше вариантов осуществления, где Y
15 необязательно замещен 5,6,7,8-тетрагидро[1,6]нафтиридирином.

В четырнадцатом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с тринадцатым вариантом осуществления, где
20 необязательно замещенный пиперидинил замещен необязательно замещенным фенилом или необязательно замещенным пирролидинилом.

В пятнадцатом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с четырнадцатым вариантом осуществления, где
25 необязательно замещенный пиперидинил замещен необязательно замещенным пирролидинилом.

В шестнадцатом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с четырнадцатым вариантом осуществления, где
30 необязательно замещенный пиперидинил замещен необязательно замещенным фенилом.

В семнадцатом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с двенадцатым вариантом осуществления, где
35 необязательно замещенный пирролидинил замещен необязательно замещенным циклогексолом.

В восемнадцатом варианте осуществления изобретение относится к способу лечения состояния у пациента, предусматривающему введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по пункту 1 или его
40 физиологически приемлемой соли, где указанное состояние выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, остеоартрита, астмы, хронической обструктивной болезни легких, сепсиса, псориаза, псориатического артрита, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, волчанки, рассеянного склероза, ювенильного хронического артрита, артрита Лайма, реактивного артрита,
45 септического артрита, спондилоартропатии, системной красной волчанки, заболевания глаз, злокачественного новообразования, солидной опухоли, фибросаркомы, остеомы, меланомы, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, глиобластомы, нейробластомы, тератокарциномы, злокачественных опухолей, например, легких, груди, желудка, мочевого пузыря, толстой кишки, поджелудочной
50 железы, яичников, предстательной железы и прямой кишки и злокачественных заболеваний кроветворной системы (лейкоза и лимфомы), абеталипопротеинемии, акроцианоза, острых и хронических паразитарных или инфекционных процессов,

острого лейкоза, острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого
 миелолейкоза (AML), острой или хронической бактериальной инфекции, острого
 панкреатита, острой почечной недостаточности, аденокарциномы, воздушных
 эктопических систол, комплекса СПИД-деменция, алкогольного гепатита,
 5 аллергического конъюнктивита, аллергического контактного дерматита,
 аллергического ринита, недостаточности альфа-1 антитрипсина, бокового
 амиотрофического склероза, анемии, стенокардии, клеточной дистрофии переднего
 рога спинного мозга, анти cd3 терапии, антифосфолипидного синдрома,
 10 антирецепторных реакций гиперчувствительности, реакций гиперчувствительности,
 нарушения движений по типу гиперкинеза, экзогенного аллергического альвеолита,
 гипертензии, нарушения движений по типу гипокинеза, аортальной и периферической
 аневризмы, оценки гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, расслоения аорты,
 15 артериальной гипертензии, артериосклероза, артериовенозной фистулы, атаксии,
 спинномозжечковой дегенерации, стрептококкового миозита, структурных поражений
 мозжечка, подострого склерозирующего панэнцефалита, обморока, сифилитического
 поражения сердечно-сосудистой системы, системной анафилаксии, синдрома
 системного воспалительного ответа, системного проявления ювенильного
 20 ревматоидного артрита, Т-клеточного или FAB ALL, телеангиоэктазии,
 облитерирующего тромбоангиита, трансплантатов, травмы/геморрагии, реакций
 гиперчувствительности III типа, гиперчувствительности IV типа, нестабильной
 стенокардии, уремии, уросепсиса, крапивницы, порока сердца, варикозного
 расширения вен, васкулита, заболевания вен, тромбоза вен, фибрилляции желудочков,
 25 вирусных и грибковых инфекций, витального энцефалита/асептического менингита,
 гемофагоцитарного синдрома, связанного с жизненно важными функциями, синдрома
 Вернике-Корсакова, болезни Вильсона, отторжения трансплантата любого органа или
 ткани, фибрилляции предсердий (стабильной или пароксизмальной), трепетания
 30 предсердий, предсердно-желудочковой блокады, В-клеточной лимфомы, отторжения
 костного трансплантата, отторжения трансплантата костного мозга (ВМТ),
 отторжения трансплантата тонкой кишки, спинальной атаксии, блокады ножки пучка
 Гисса, лимфомы Беркитта, ожогов, сердечных аритмий, синдрома постишемического
 нарушения сократительной функции миокарда, опухолей сердца, кардиомиопатии,
 35 воспалительной реакции на сердечно-легочное шунтирование, отторжения хрящевого
 трансплантата, мозжечковой кортикальной дегенерации, нарушений функций
 мозжечка, хаотической или многоочаговой предсердной тахикардии, нарушений,
 связанных с химиотерапией, хронического миелолейкоза, хронического алкоголизма,
 40 хронических воспалительных патологий, хронического лимфолейкоза, хронической
 интоксикации салицилатами, колоректальной карциномы, застойной сердечной
 недостаточности, конъюнктивита, легочного сердца, заболевания коронарных
 артерий, болезни Крейтцфельда-Якоба, культурально-негативного сепсиса,
 кистозного фиброза, нарушений, связанных с терапией цитокинами, деменции
 45 боксеров, демиелинизирующих заболеваний, гемолитической лихорадки денге,
 дерматита, патологических состояний кожи, диабетического атеросклеротического
 заболевания, заболевания диффузных телец Леви, дилатационной застойной
 кардиомиопатии, нарушений базальных ганглиев, синдрома Дауна в зрелом возрасте,
 50 индуцированных лекарственными средствами нарушений движения, индуцированных
 лекарственными средствами, которые блокируют дофаминовые рецепторы ЦНС,
 чувствительности к лекарственному средству, экземы, энцефаломиелита, эндокардита,
 эндокринопатии, эпиглоттита, инфекции вирусом Эпштейна-Барра, эритро мелалгии,

экстрапирамидальных и мозжечковых нарушений, семейного гематофагоцитарного лимфоцитарного гистиоцитоза, отторжения имплантата эмбрионального тимуса, атаксии Фридрейха, нарушений функций периферических артерий, грибкового сепсиса, газовой гангрены, язвы желудка, гломерулонефрита, грамотрицательного сепсиса, 5 грамположительного сепсиса, гранулом вследствие внутриклеточных организмов, волосато-клеточного лейкоза, болезни Галлерворден-Шпаца, сенной лихорадки, отторжения сердечного трансплантата, гемахроматоза, гемодиализа, гемолитического уремического синдрома/тромболитической тромбоцитопенической пурпуры, 10 геморрагии, идиопатического легочного фиброза, опосредованной антителами цитотоксичности, астении, детской спинальной мышечной атрофии, воспаления аорты, гриппа А, воздействия ионизирующего излучения, иридоциклита/увеита/неврита зрительного нерва, ювенильного ревматоидного артрита, ювенильной спинальной мышечной атрофии, отторжения почечного трансплантата, легионеллы, лейшманиоза, 15 липедемы, отторжения печеночного трансплантата, лимфедемы, малярии, злокачественной лимфомы, злокачественного гистиоцитоза, злокачественной меланомы, минингококкемии, метаболической/идиопатической, головной боли при мигрени, митохондриального многосистемного нарушения, моноклональной гаммопатии, множественной миеломы, многосистемных дегенераций (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager и Machado-Joseph), миастении гравис, внутриклеточной микобактерии авиум, микобактерий туберкулеза, синдрома миелодисплазии, ишемических нарушений миокарда, карциномы носоглотки, хронической болезни 20 легких новорожденных, нефрита, нефроза, нейродегенеративных заболеваний, нейрогенных мышечных дистрофий I, нейропенической лихорадки, неходжкинской лимфомы, окклюзии брюшной аорты и ее ветвей, окклюзионных артериальных нарушений, терапии окт3, орхита/эпидимита, орхита/процедур обратной вазэктомии, органомегалии, остеопороза, отторжения панкреатического трансплантата, 30 карциномы поджелудочной железы, паранеопластического синдрома/злокачественной гиперкальциемии, отторжения трансплантата парашитовидной железы, воспалительного заболевания тазовых органов, хронического ринита, заболевания перикарда, саркомы Капоши, болезни Ходжкина, лимфомы, миеломы, лейкоза, злокачественного асцита, злокачественных заболеваний гематопоэтической системы, 35 синдрома Crow-Fukase (POEMS) (полинейропатии, органомегалии, эндокринопатии, моноклональной гаммопатии, и синдрома изменений кожи), диабетической патологии, такой как глаукома при инсулинзависимом сахарном диабете, диабетическая ретинопатия или микроангиопатия, серповидно-клеточной анемии, хронического 40 воспаления, синовита, гломерулонефрита, отторжения трансплантата, болезни Лайма, болезни Гиппеля-Линдау, пемфигоида, болезни Педжета, фиброза, саркоидоза, цирроза, тиреоидита, синдрома повышенной вязкости крови, болезни Рандю-Вебера-Ослера, хронического окклюзионного заболевания легких, астмы или отека после ожогов, травмы, излучения, инсульта, гипоксии, ишемии, синдрома гиперстимуляции 45 яичников, постперфузионного синдрома, постинфузионного синдрома, пост-МІ кардиотомного синдрома, преэклампсии, менометроррагии, эндометриоза, легочной гипертензии, гемангиомы детей младшего возраста, или инфицирования Herpes simplex, Herpes Zoster, вирусом иммунодефицита человека, парапоксвирусами, простейшими 50 или токсоплазмой, прогрессирующего супрануклеарного паралича, первичной легочной гипертензии, лучевой терапии, феномена и болезни Рейно, болезни Рефсума, привычной тахикардии с узкими комплексами QRS, почечнососудистой гипертензии, рестриктивной кардиомиопатии, саркомы, сенильной хорей, сенильной деменции типа

телец Леви, шока, кожного аллотрансплантата, синдрома изменений кожи, отека зрительного нерва или макулярного отека, неоваскулярного заболевания глаз, склерита, радиальной кератотомии, увеита, воспаления стекловидного тела, миопии, врожденных ямок в диске зрительного нерва, хронического отслоения сетчатки,

5 осложнений после лечения лазером, конъюнктивита, болезни Штаргардта, болезни Илза, ретинопатии, дегенерации желтого пятна, рестеноза, ишемии/реперфузионного повреждения, ишемического инсульта, окклюзии сосудов, обструкции сонных артерий, язвенного колита, воспалительного заболевания кишечника, диабета, сахарного

10 диабета, инсулинзависимого сахарного диабета, аллергических заболеваний, дерматита склеродермии, заболевания «трансплантат против хозяина», отторжения органного трансплантата (в том числе, но не ограничиваясь перечисленным, отторжения трансплантата костного мозга и солидных органов), острого или

15 хронического иммунологического заболевания, связанного с трансплантацией органов, саркоидоза, диссеминированного внутрисосудистого свертывания, болезни Кавасаки, нефротического синдрома, синдрома хронической усталости, гранулематоза Вегенера, пурпуры Геноха-Шенлейна, микроскопического васкулита почек, хронического активного гепатита, септического шока, синдрома токсического

20 шока, септического синдрома, кахексии, инфекционных заболеваний, паразитарных заболеваний, синдрома приобретенного иммунодефицита, острого поперечного миелита, хореи Хантингтона, инсульта, первичного билиарного цирроза, гемолитической анемии, злокачественных заболеваний, болезни Аддисона, идиопатической болезни Аддисона, спорадической, полигландулярной

25 недостаточности I типа и полигландулярной недостаточности II типа, синдрома Шмидта, (острого) респираторного дистресс синдрома взрослых, алопеции, очаговой алопеции, серонегативной артропатии, артропатии, болезни Рейтера, псоариатической артропатии, артропатии при язвенном колите, энтеропатического синовита,

30 хламидийной, йерсиниозной и сальмонеллезной артропатии, атероматозного заболевания/артериосклероза, атопической аллергии, аутоиммунной буллезной болезни, обыкновенной пузырчатки, листовидной пузырчатки, пемфигоида, болезни линейных IgA, аутоиммунной гемолитической анемии, Кумбс позитивной гемолитической анемии, приобретенной пернициозной анемии, ювенильной

35 пернициозной анемии, нарушений периферических сосудов, перитонита, пернициозной анемии, миалгического энцефалита/синдрома хронической усталости, хронического кандидоза кожи и слизистых, гигантоклеточного артериита, первичного склерозирующего гепатита, криптогенного аутоиммунного гепатита, синдрома

40 приобретенного иммунодефицита, заболеваний, связанных с синдромом приобретенного иммунодефицита, гепатита А, гепатита В, гепатита С, аритмии, связанной с блокадой ножки пучка Гиса, ВИЧ инфекции/ВИЧ нейропатии, общего изменчивого иммунодефицита (общей вариабельной гипогаммаглобулинемии), дилатационной кардиомиопатии, женского бесплодия, угасания функции яичников,

45 преждевременного угасания функции яичников, фиброзного заболевания легких, затяжного заживления ран, криптогенного фиброзирующего альвеолита, постинфекционной интерстициальной болезни легких, интерстициального пневмонита, пневмоцистной пневмонии, пневмонии, интерстициальной болезни легких, связанной с

50 заболеванием соединительной ткани, заболевания легких, связанного со смешанным заболеванием соединительной ткани, интерстициальной болезни легких, связанной с системным склерозом, интерстициальной болезни легких, связанной с ревматоидным артритом, болезни легких, связанной с системной красной волчанкой, болезни легких,

связанной с дерматомиозитом/полимиозитом, болезни легких, связанной с болезнью Шегрена, болезни легких, связанной с анкилозирующим спондилитом, васкулитного диффузного поражения легких, болезни легких, связанной с гемосидерозом,

5 интерстициальной болезни легких, индуцированной лекарственными средствами, лучевого фиброза, облитерирующего бронхиолита, хронической эозинофильной пневмонии, лимфоцитарной инфильтрирующей болезни легких, постинфекционной интерстициальной болезни легких, подагрического артрита, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного гепатита (классический аутоиммунный или волчаночный гепатит)

10 типа-1, аутоиммунного гепатита (анти-LKM антительного гепатита) типа-2, аутоиммунной гипогликемии, инсулиновой резистентности В типа с акантокератодермией, гипопаратиреоза, острого иммунологического заболевания, связанного с трансплантацией органов, хронического иммунологического

15 заболевания, связанного с трансплантацией органов, остеоартроза, первичного склерозирующего холангита, псориаза 1 типа, псориаза 2 типа, идиопатической лейкопении, аутоиммунной нейтропении, NOS почечной недостаточности, гломерулонефрита, микроскопического васкулита почек, болезни Лайма, дискоидной красной волчанки, мужского бесплодия идиопатического или NOS, аутоиммунных

20 реакций на сперматозоиды, рассеянного склероза (всех подтипов), симпатической офтальмии, вторичной легочной гипертензии вследствие заболевания соединительной ткани, острой и хронической боли (различных форм боли), синдрома Гудпасчера, легочного проявления узелкового периартериита, острой ревматической лихорадки, ревматоидного спондилита, болезни Стилла, системного склероза, синдрома Шегрена,

25 болезни Такаэсу/артерита, аутоиммунной тромбоцитопении, токсичности, трансплантатов, идиопатической тромбоцитопении, аутоиммунного заболевания щитовидной железы, гипертиреоза, зобного аутоиммунного гипотиреоза (болезни Хашимото), атрофического аутоиммунного гипотиреоза, первичной микседемы,

30 факогенного увеита, первичного васкулита, витилиго, острого заболевания печени, хронических заболеваний печени, алкогольного цирроза, индуцированного алкоголем поражения печени, холестаза, аллергического заболевания печени, лекарственного гепатита, неалкогольного стеатогепатита, аллергии и астмы, стрептококковой

35 инфекции группы В, психических заболеваний (например, депрессии и шизофрении), заболеваний, опосредованных Th2 и Th1, и заболеваний, приводящих к неадекватной васкуляризации, например диабетической ретинопатии, ретинопатии недоношенных, хороидальной неоваскуляризации вследствие возрастной дегенерации желтого пятна, и гемангиомы детей младшего возраста у людей. Кроме того, такие соединения могут

40 быть использованы при лечении таких нарушений, как асцит, выпоты, и экссудаты, включая, например, макулярный отек, отек мозга, острое поражение легких, респираторный дистресс синдром взрослых, пролиферативных нарушений, таких как рестеноз, фиброзных заболеваний, таких как цирроз печени и атеросклероз, мезангиальных клеточных пролиферативных нарушений, таких как диабетическая

45 нефропатия, злокачественный нефросклероз, синдромов тромботической микроангиопатии, и гломерулопатий, миокардиального ангиогенеза, коронарных и церебральных коллатералей, ангиогенеза ишемизированных конечностей, ишемии/реперфузионного повреждения, пептидной язвы, заболеваний, связанных с *Helicobacter*, ангиогенных нарушений, индуцированных вирусами, преэклампсии, менометроррагии, болезни кошачьих царапин, покраснения, неоваскулярной

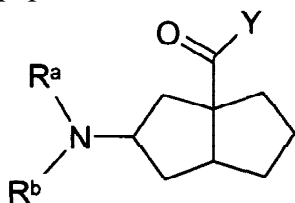
50 глаукомы и ретинопатий, например, связанных с диабетической ретинопатией, ретинопатии недоношенных, возрастной дегенерации желтого пятна, острого

идиопатического полиневрита, острого или хронического иммунологического заболевания, связанного с трансплантацией органов, острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии, острой ишемии, болезни Стилла у взрослых, аллергии, анафилаксии, синдрома антифосфолипидных антител, апластической анемии, атопической экземы, атопического дерматита, аутоиммунного дерматита, аутоиммунного диабета, аутоиммунного нарушения, связанного со стрептококковой инфекцией, аутоиммунной энтеропатии, аутоиммунного гепатита, аутоиммунной потери слуха, аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома, аутоиммунного миокардита, аутоиммунной нейтропении, аутоиммунного преждевременного угасания функции яичников, аутоиммунной тромбоцитопении, аутоиммунного увеита, болезни Бехчета, блефарита, бронхоэктазии, буллезного пемфигоида, катастрофического антифосфолипидного синдрома, целиакии, шейного спондилеза, хронической ишемии, рубцового пемфигоида, клинического выделенного синдрома с риском развития рассеянного склероза, проявляющихся в детстве психических расстройств, дакроцистита, дерматомиозита, грыжи межпозвонкового диска, выпадения межпозвонкового диска, индуцированной лекарственными средствами иммунной гемолитической анемии, эндофтальмита, эписклерита, полиморфной эритемы, большой полиморфной эритемы, гестационного пемфигоида, синдрома Гийена-Барра, сердечной недостаточности, синдрома Хьюза, идиопатической болезни Паркинсона, идиопатической интерстициальной пневмонии, IgE-опосредованной аллергии, иммунологической гемолитической анемии, миозита с включенными тельцами, инфекционного воспалительного заболевания глаз, инфекционного демиелинизирующего заболевания, воспалительного заболевания сердца, воспалительного заболевания почек, IPF/UIP, воспаления радужной оболочки глаза, кератита, сухого кератоконъюнктивита, болезни Куссмауля или болезни Куссмауля-Мейера, паралича Ландри, гистиоцитоза клеток Лангерганса, сетчатой мраморной кожи, микроскопического полиангиита, болезни Бехтерева, нарушений двигательных нейронов, пемфигоида слизистой оболочки, первичного прогрессирующего рассеянного склероза, вторичного прогрессирующего рассеянного склероза, возвратно-ремиттирующего рассеянного склероза, полиорганной недостаточности, миелодиспластического синдрома, нарушений нервных корешков, нейропатии, гепатита ни А, ни В, остеолита, рака яичников, олигосуставного JRA, окклюзионного заболевания периферических артерий (PAOD), заболевания периферических сосудов (PVD), заболевания периферических артерий, флебита, полихондрии, ревматической полимиалгии, поседения, полисуставного JRA, синдрома полиэндокринной недостаточности, полимиозита, постперфузионного синдрома, первичного паркинсонизма, простатита, псориазической артропатии, истинной эритроцитарной аплазии, первичной недостаточности надпочечников, болезни Рейтера, рецидивирующего оптиконейромиелита, ревматического заболевания сердца, SAPHO (синовит, акне, гнойничковые высыпания, гиперостоз и остеоит), склеродермии, вторичного амилоидоза, шокового легкого, воспаления седалищного нерва, вторичной недостаточности надпочечников, септического артрита, серонегативной артропатии, болезней соединительной ткани, связанных с кремнийсодержащими веществами, дерматоза Снеддона-Уилкинсона, анкилозирующего спондилита, синдрома Стивенса-Джонсона, синдрома системного воспалительного ответа, височного артерита, токсоплазмозного ретинита, токсического эпидермального некролиза, TRAPS (рецептор фактора некроза опухоли), аллергической реакции 1 типа, диабета II типа, крапивницы, обычной интерстициальной пневмонии, весеннего

конъюнктивита, весеннего ретинита, синдрома Фогта-Коянаги-Харада (VKH синдром) и влажной макулодистрофии.

В девятнадцатом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу в соответствии с девятнадцатым вариантом осуществления, где патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, остеоартрита, астмы и рассеянного склероза.

В двадцатом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I)



Формула (I)

и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент, где

R^a представляет собой H или необязательно замещенный (C_1 - C_6)алкил;

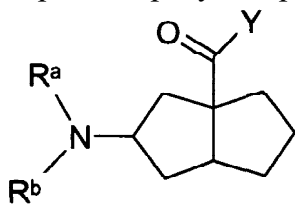
R^b выбран из необязательно замещенной группы, состоящей из $-(CH_2)_n$ -арила, $-CH(CH_3)$ -арила, $-(CH_2)_n$ -ариларила, $-(CH_2)_n$ -арилгетероарила, $-(CH_2)_n$ -(C_3 - C_8)циклоалкила, $-(CH_2)_n$ -гетероарила, $-(CH_2)_n$ -гетероциклила и $-(C_3$ - C_8)циклоалкиларила; или

R^a и R^b , взятые вместе с атомом азота, образуют 2,3-дигидро-1H-изоиндолил, декагидроизохинолинил, необязательно замещенный пиперидинил или необязательно замещенный пирролидинил;

Y выбран из необязательно замещенной группы, состоящей из 5,6,7,8-тетрагидро[1,6]нафтридинила, $-NH-(CH_2)_n$ -гетероциклила, где NH присоединен к карбонилу и -гетероциклиларилу, где гетероциклил присоединен к карбонилу; и n равно 0, 1 или 2.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В соответствующем аспекте настоящее изобретение относится к способу антагонистического воздействия на CCR2 у пациента человека, страдающего нарушением, при котором активность CCR2 оказывает вредное воздействие на здоровье, предусматривающему введение пациенту человеку соединения формулы (I)



Формула (I)

таким образом, чтобы ингибировать активность CCR2 у пациента человека и осуществить лечение.

Многие аутоиммунные заболевания и заболевания, связанные с хроническим воспалением, а также острые реакции были связаны с активацией CCR2. Настоящие соединения подходят для лечения воспалительных заболеваний, включающих ревматоидный артрит, остеоартрит, астму, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), сепсис, псориаз, псориатический артрит, воспалительное заболевание кишечника, Болезнь Крона, волчанку, рассеянный склероз, ювенильный хронический артрит, артрит Лайма, реактивный артрит, септический артрит, спондилоартропатию

и системную красную волчанку, но не ограниченных ими.

Соединения по изобретению также подходят для лечения сердечно-сосудистых нарушений, таких как острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз, вирусный миокардит, отторжение сердечного аллотрансплантата и ассоциированного с сепсисом нарушения функции сердца. Более того, соединения по настоящему изобретению также применимы для лечения нарушений центральной нервной системы, таких как менингококковый менингит, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона.

Соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемые соли или фармацевтические композиции, содержащие их терапевтически эффективное количество, применимы для лечения нарушения, выбранного из группы, включающей нарушения ЦНС, артрит, ревматоидный артрит, остеоартрит, ювенильный хронический артрит, артрит Лайма, псориазический артрит, реактивный артрит, и септический артрит, спондилоартропатию, системную красную волчанку, болезнь Крона, язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника, инсулинзависимый сахарный диабет, тиреоидит, астму, аллергические заболевания, псориаз, дерматит склеродермию, заболевание «трансплантат против хозяина», отторжение органного трансплантата (в том числе, но не ограничиваясь перечисленным, отторжение трансплантата костного мозга и солидных органов), острое или хроническое иммунологическое заболевание, связанное с трансплантацией органов, саркоидоз, атеросклероз, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, болезнь Кавасаки, болезнь Грейвса, нефротический синдром, синдром хронической усталости, гранулематоз Вегенера, пурпuru Геноха-Шенлейна, микроскопический васкулит почек, хронический активный гепатит, увеит, септический шок, синдром токсического шока, септический синдром, кахексию, инфекционные заболевания, паразитарные заболевания, синдром приобретенного иммунодефицита, острый поперечный миелит, хорею Хантингтона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, инсульт, первичный билиарный цирроз, гемолитическую анемию, злокачественные заболевания, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, болезнь Аддисона, спорадическую, полигландулярную недостаточность I типа и полигландулярную недостаточность II типа, синдром Шмидта, (острого) респираторный дистресс синдром взрослых, алопецию, очаговую алопецию, серонегативную артропатию, артропатии, болезнь Рейтера, псориазическую артропатию, артропатию при язвенном колите, энтеропатический синовит, хламидийную, йерсиниозную и сальмонеллезную артропатию, атероматозное заболевание/артериосклероз, atopическую аллергию, аутоиммунную буллезную болезнь, обыкновенную пузырчатку, листовидную пузырчатку, пемфигоид, болезнь линейных IgA, аутоиммунную гемолитическую анемию, Кумбс позитивную гемолитическую анемию, приобретенную пернициозную анемию, ювенильную пернициозную анемию, миалгический энцефалит/синдром хронической усталости, хронический кандидоз кожи и слизистых, гигантоклеточный артериит, первичный склерозирующий гепатит, криптогенный аутоиммунный гепатит, синдром приобретенного иммунодефицита, заболевания, связанные с синдромом приобретенного иммунодефицита, гепатит В, гепатит С, общий изменчивый иммунодефицит (общая вариабельная гипогаммаглобулинемия), дилатационную кардиомиопатию, женское бесплодие, угасание функции яичников, преждевременное угасание функции яичников, фиброзное заболевание легких, затяжное заживление ран, криптогенный фиброзирующий альвеолит, постинфекционную интерстициальную болезнь легких, интерстициальный пневмонит, интерстициальную болезнь легких,

связанную с заболеванием соединительной ткани, заболевание легких, связанное со
 смешанным заболеванием соединительной ткани, интерстициальную болезнь легких,
 связанную с системным склерозом, интерстициальную болезнь легких, связанную с
 ревматоидным артритом, интерстициальную болезнь легких, связанную с системной
 5 красной волчанкой, интерстициальную болезнь легких, связанную с
 дерматомиозитом/полимиозитом, интерстициальную болезнь легких, связанную с
 болезнью Шегрена, болезнь легких, связанную с анкилозирующим спондилитом,
 васкулитное диффузное поражение легких, болезнь легких, связанную с
 10 гемосидерозом, интерстициальную болезнь легких, индуцированную лекарственными
 средствами, лучевой фиброз, облитерирующий бронхиолит, хроническую
 эозинофильную пневмонию, лимфоцитарную инфильтрирующую болезнь легких,
 постинфекционную интерстициальную болезнь легких, подагрический артрит,
 аутоиммунный гепатит, типа-1 аутоиммунный гепатит (классический аутоиммунный
 15 или волчаночный гепатит), типа-2 аутоиммунный гепатит (анти-LKM антительный
 гепатит), аутоиммунную гипогликемию, инсулиновую резистентность В типа с
 акантокератодермией, гипопаратиреоз, острое иммунологическое заболевание,
 связанное с трансплантацией органов, хроническое иммунологическое заболевание,
 20 связанное с трансплантацией органов, остеоартроз, первичный склерозирующий
 холангит, псориаз 1 типа, псориаз 2 типа, идиопатическую лейкопению,
 аутоиммунную нейтропению, NOS почечную недостаточность, гломерулонефрит,
 микроскопический васкулит почек, болезнь Лайма, дискоидную красную волчанку,
 мужское бесплодие идиопатическое или NOS, аутоиммунные реакции на
 25 сперматозоиды, рассеянный склероз (всех подтипов), симпатическую офтальмию,
 легочную гипертензию вторичную вследствие заболевания соединительной ткани,
 синдром Гудпасчера, легочное проявление узелкового периартериита, острую
 ревматическую лихорадку, ревматоидный спондилит, болезнь Стилла, системный
 30 склероз, синдром Шегрена, болезнь Такаясу/артерит, аутоиммунную
 тромбоцитопению, идиопатическую тромбоцитопению, аутоиммунное заболевание
 щитовидной железы, гипертиреоз, зобный аутоиммунный гипотиреоз (болезнь
 Хашимото), атрофический аутоиммунный гипотиреоз, первичную микседему,
 факогенный увеит, первичный васкулит, витилиго, острое заболевание печени,
 35 хроническое заболевание печени, алкогольный цирроз, индуцированное алкоголем
 поражение печени, холестаз, аллергическое заболевание печени, лекарственный
 гепатит, неалкогольный стеатогепатит, аллергию и астму, стрептококковую инфекцию
 группы В (GBS), психические заболевания (например, депрессию и шизофрению),
 40 заболевания, опосредованные Th2 и Th1, острую и хроническую боль (различные
 формы боли), и злокачественные новообразования, например, легких, груди, желудка,
 мочевого пузыря, кишечника, поджелудочной железы, яичников, предстательной
 железы и прямой кишки, и гематопозитические заболевания (лейкоз и лимфому), и
 гематопозитические злокачественные заболевания (лейкоз и лимфому),
 45 абетапопротеинемия, акроцианоз, острые и хронические паразитарные или
 инфекционные процессы, острый лейкоз, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый
 миелолейкоз (AML), острую или хроническую бактериальную инфекцию, острый
 панкреатит, острую почечную недостаточность, аденокарциному, воздушные
 50 эктопические систолы, комплекс СПИД-деменция, алкогольный гепатит,
 аллергический конъюнктивит, аллергический контактный дерматит, аллергический
 ринит, отторжение аллотрансплантата, недостаточность альфа-1-антитрипсина,
 боковой амиотрофический склероз, анемию, стенокардию, клеточную дистрофию

переднего рога спинного мозга, анти cd3 терапию, антифосфолипидный синдром, антирецепторные реакции гиперчувствительности, аневризму аорты и периферических сосудов, расслоение аорты, артериальную гипертензию, артериосклероз,

5 пароксизмальную), трепетание предсердий, предсердно-желудочковую блокаду, В клеточную лимфому, отторжение костного трансплантата, отторжение трансплантата костного мозга (ВМТ), блокаду ножки пучка Гисса, лимфому Беркитта, ожоги,

10 сердечные аритмии, синдром постишемического нарушения сократительной функции миокарда, опухоли сердца, кардиомиопатию, воспалительную реакцию на сердечно-легочное шунтирование, отторжение хрящевого трансплантата, мозжечковую кортикальную дегенерацию, нарушение функций мозжечка, хаотическую или

15 многоочаговую предсердную тахикардию, нарушения, связанные с химиотерапией, хронический миелолейкоз (СМЛ), хронический алкоголизм, хронические воспалительные патологии, хронический лимфолейкоз (СLL), хроническую

обструктивную болезнь легких (COPD), хроническую интоксикацию салицилатами, колоректальную карциному, застойную сердечную недостаточность, конъюнктивит,

20 контактный дерматит, легочное сердце, заболевание коронарных артерий, болезнь Крейтцфельда-Якоба, культурально-негативный сепсис, кистозный фиброз, нарушения, связанные с терапией цитокинами, деменцию боксеров,

демиелинизирующие заболевания, гемолитическую лихорадку денге, дерматит, патологические состояния кожи, диабет, сахарный диабет, диабетическое

25 атеросклеротическое заболевание, болезнь диффузных телец Леви, дилатационную застойную кардиомиопатию, нарушения базальных ганглиев, синдром Дауна в зрелом

возрасте, индуцированные лекарственными средствами нарушения движения, индуцированные лекарственными средствами, которые блокируют дофаминовые

рецепторы ЦНС, чувствительность к лекарственному средству, экзему,

30 энцефаломиелит, эндокардит, эндокринопатию, эпиглоттит, инфицирование вирусом Эпштейна-Барра, эритромералгию, экстрапирамидальные и мозжечковые нарушения,

семейный гематофагоцитарный лимфоцитарный гистиоцитоз, отторжение имплантата эмбрионального тимуса, атаксии Фридрейха, нарушения функций периферических

35 артерий, грибковый сепсис, газовую гангрену, язву желудка, гломерулонефрит, отторжение трансплантата любого органа или ткани, грамотрицательный сепсис,

грамположительный сепсис, гранулы вследствие внутриклеточных организмов, волосато-клеточный лейкоз, болезнь Галлерворден-Шпаца, тиреоидит Хашимото,

сенную лихорадку, отторжение сердечного трансплантата, гемахроматоз, гемодиализ,

40 гемолитический уремический синдром/тромболитическую тромбоцитопеническую пурпуру, геморрагию, гепатит (А), аритмию, связанную с блокадой ножки пучка Гиса,

ВИЧ инфекцию/ВИЧ нейропатию, болезнь Ходжкина, нарушения движений по типу гиперкинеза, реакции гиперчувствительности, экзогенный аллергический альвеолит,

гипертензию, нарушения движений по типу гипокинеза, оценку гипоталамо-

45 гипофизарно-надпочечниковой оси, идиопатическую болезнь Аддисона, идиопатический легочный фиброз, опосредованную антителами цитотоксичность,

астению, детскую спинальную мышечную атрофию, воспаление аорты, грипп А, воздействие ионизирующего излучения, иридоциклит/увеита/неврит зрительного

50 нерва, ишемию-реперфузионное повреждение, ишемический инсульт, ювенильный ревматоидный артрит, ювенильную спинальную мышечную атрофию, саркому

Капоши, отторжение почечного трансплантата, легионеллу, лейшманиоз, лепру, поражение кортикоспинальной системы, липедему, отторжение печеночного

трансплантата, лимфедему, малярию, злокачественную лимфому, злокачественный
 гистиоцитоз, злокачественную меланому, менингит, минингококкемию,
 метаболическую/идиопатическую головную боль при мигрени, митохондриальное
 мультисистемное нарушение, смешанное заболевание соединительной ткани,
 5 моноклональную гаммопатию, множественную миелому, многосистемные
 дегенерации (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager и Machado-Joseph), миастению гравис,
 внутриклеточные микобактерии авиум, микобактерии туберкулеза, синдром
 миелодисплазии, инфаркт миокарда, ишемические нарушения миокарда, карциному
 10 носоглотки, хроническую болезнь легких у новорожденных, нефрит, нефроз,
 нейродегенеративные заболевания, нейрогенную мышечную дистрофию I,
 нейропеническую лихорадку, неходжкинскую лимфому, окклюзию брюшной аорты и
 ее ветвей, окклюзионные артериальные нарушения, терапию okt3, орхит/эпидимит,
 15 орхит/процедуру обратной вазэктомии, органомегалию, остеопороз, отторжение
 панкреатического трансплантата, карциному поджелудочной железы,
 паранеопластический синдром/злокачественной гиперкальциемии, отторжение
 трансплантата паращитовидной железы, воспалительное заболевание тазовых
 органов, хронический ринит, заболевание перикарда, периферическое
 20 атеросклеротическое заболевание, нарушение периферических сосудов, перитонит,
 пернициозную анемию, пневмоцистную пневмонию, пневмонию, POEMS синдром
 (полинейропатию, органомегалию, эндокринопатию, моноклональную гаммопатию,
 и синдром изменений кожи), постперфузионный синдром, пост-МІ кардиотомный
 синдром, преэклампсию, прогрессирующий супрануклеарный паралич, первичную
 25 легочную гипертензию, лучевую терапию, феномен и болезнь Рейно, болезнь Рейно,
 болезнь Рефсума, привычную тахикардию с узкими комплексами QRS,
 почечнососудистую гипертензию, реперфузионное повреждение, рестриктивную
 кардиомиопатию, саркомы, склеродермию, сенильную хорею, сенильную деменцию
 30 типа телец Леви, серонегативные артропатии, шок, серповидно-клеточную анемию,
 отторжение кожного аллотрансплантата, синдром изменений кожи, отторжение
 трансплантата тонкой кишки, солидные опухоли, специфические аритмии, спинальную
 атаксию, спинномозжечковую дегенерацию, стрептококковый миозит, структурные
 поражения мозжечка, подострый склерозирующий панэнцефалит, обморок,
 35 сифилитическое поражение сердечно-сосудистой системы, системную анафилаксию,
 синдром системного воспалительного ответа, системные проявления ювенильного
 ревматоидного артрита, Т-клеточный или FAB ALL, телеангиоэктазии,
 облитерирующий тромбоангиит, тромбоцитопению, токсичность трансплантатов,
 40 травмы/геморрагии, реакции гиперчувствительности III типа,
 гиперчувствительность IV типа, нестабильную стенокардию, уремию, уросепсис,
 крапивницу, порок сердца, варикозное расширение вен, васкулит, заболевание вен,
 тромбоз вен, фибрилляцию желудочков, вирусные и грибковые инфекции, витальный
 энцефалит/асептический менингит, гемафагоцитарный синдром, связанный с
 45 жизненноважными функциями, синдром Вернике-Корсакова, болезнь Вильсона,
 отторжение трансплантата любого органа или ткани, и заболевания, приводящие к
 неадекватной васкуляризации, например диабетическую ретинопатию, ретинопатию
 недоношенных, хороидальную неоваскуляризацию вследствие возрастной дегенерации
 50 желтого пятна, и гемангиому детей младшего возраста у людей. Кроме того, такие
 соединения могут применяться при лечении таких нарушений, как отек, асцит,
 выпоты, и экссудаты, в том числе, например, макулярный отек, отек мозга, острое
 поражение легких, респираторный дистресс синдром взрослых (ARDS),

пролиферативных нарушений, таких как рестеноза, фиброзных заболеваний, таких как цирроз печени и атеросклероз, мезангиальных клеточных пролиферативных нарушений, таких как гломерулонефрит, диабетическая нефропатия, злокачественный нефросклероз, синдромов тромботической микроангиопатии, гломерулопатий, миокардиального ангиогенеза, коронарных и церебральных коллатералей, ангиогенеза ишемизированных конечностей, ишемии/реперфузионного повреждения, пептидной язвы, заболеваний, связанных с *Helicobacter*, ангиогенных нарушений, индуцированных вирусами, синдрома Crow-Fukase (POEMS), преэклампсии, менометроррагии, болезни кошачьих царапин, покраснения, неоваскулярной глаукомы и ретинопатий, например, связанных с диабетической ретинопатией, ретинопатии недоношенных, возрастной дегенерации желтого пятна нарушений центральной нервной системы. Кроме того, эти соединения могут быть использованы в качестве активных средств против солидных опухолей, злокачественного асцита, болезни Гиппеля-Линдау, злокачественных заболеваний гематопоетической системы и гиперпролиферативных нарушений, таких как гиперплазия щитовидной железы (особенно болезни Грейвса), и кист (например, гиперваскуляризации стромы яичников, характерной для синдрома поликистозных яичников (синдром Штейна-Левентала) и поликистоза почек, поскольку такие заболевания нуждаются в пролиферации клеток кровеносных сосудов для роста и/или метастазирования.

Соединения формулы (I) по изобретению могут быть использованы отдельно или в сочетании с другим терапевтическим средством для лечения таких заболеваний, указанное дополнительно средство выбирается опытным специалистом для назначенной цели. Например, дополнительное средство может представлять собой терапевтическое средство, известное в данной области, как подходящее для лечения этого заболевания или состояния, которое лечат соединением по настоящему изобретению. Дополнительное средство может представлять собой средство, которое придает благоприятное свойство терапевтической композиции, например средство, которое влияет на вязкость композиции.

Далее должно быть понятно, что комбинации, которые включены в настоящее изобретение, представляют собой комбинации, подходящие для назначенной цели. Средства, представленные ниже, иллюстрируют эти цели и не предназначены для ограничения. Комбинации, которые являются частью настоящего изобретения, могут представлять собой соединения по настоящему изобретению и по меньшей мере одно дополнительное средство, выбранное из представленного ниже списка. Эта комбинация может также включать более одного дополнительного средства, например два или три дополнительных средства, если это сочетание такое, что полученная композиция может выполнять заданную функцию.

Например, при лечении или профилактике воспаления соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в сочетании или в комбинации с противовоспалительным или анальгезирующим средством, таким как агонист опиатов, ингибитором липоксигеназы, таким как ингибитор 5-липоксигеназы, ингибитором циклооксигеназы, таким как ингибитор циклооксигеназы-2, ингибитором интерлейкинов, таким как ингибитор интерлейкина 1, антагонистом NMDA, ингибитором оксида азота или ингибитором синтеза оксида азота, нестероидным противовоспалительным средством или цитокин-супрессирующим противовоспалительным средством, например, с соединением, таким как ацетаминофен, аспирин, кодеин, фентанил, ибупрофен, индометацин, кеторолак, морфин, напроксен, фенацетин, пироксикам, стероидный анальгетик, суфентанил,

сунлиндак, тенидап и подобные. Аналогично соединения по настоящему изобретению можно вводить с обезболивающим; потенцирующим средством, таким как кофеин, антагонист H₂, симетикон, гидроксид алюминия или магния; противоотечным, таким как фенилэфрин, фенилпропаноламин, псевдоэфедрин, оксиметазолин, эпинефрин, нафазолин, ксилометазолин, пропилгекседрин или лево-дезокс-эфедрин; средством против кашля, таким как кодеин, гидрокодон, карамифен, карбетапентан или декстрометорфан; диуретиком; и седативным или неседативным антигистаминным средством. Подобным образом, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в сочетании с другими лекарственными средствами, которые используются в лечении/профилактике/супрессии или улучшении состояния при заболеваниях или патологических состояниях, для которых применимы соединения по настоящему изобретению. Такие другие лекарственные средства можно вводить путем и в количестве, обычно используемым для этого, одновременно или последовательно с соединением по настоящему изобретению. В тех случаях, когда соединение по настоящему изобретению используют одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами, предпочтительной является фармацевтическая композиция, содержащая такие другие лекарственные средства помимо соединения по настоящему изобретению. Соответственно, фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают те, которые также содержат один или более других активных ингредиентов в дополнение к соединению по настоящему изобретению. Примеры других активных ингредиентов, которые могут быть объединены с соединением по настоящему изобретению, либо введены отдельно, либо в тех же фармацевтических композициях, включают, но не только: (а) антагонисты VLA-4, (б) стероиды, такие как беклометазон, метилпреднизолон, бетаметазон, преднизон, дексаметазон и гидрокортизон; (с) иммуносупрессанты, такие как циклоспорин (циклоспорин А, Sandimmune®, Neoral®), такролимус (FK-506, Prograf®), рапамицин (сиролимус, Rapamune®) и другие иммуносупрессанты типа FK-506, и микофенолат, например микофенолат мофетил (CellCept®); (d) антигистаминные средства (антагонисты H₁-гистамина), такие как бромфенирамин, хлорфенирамин, дексхлорфенирамин, трипролидин, клемастин, дифенгидрамин, дифенилпиралин, трипеленнамин, гидроксизин, метдилазин, прометазин, тримепразин, азатадин, ципрогептадин, антазолин, фенирамин пириамин, астемизол, терфенадин, лоратадин, цетиризин, фексофенадин, дескарбоэтоксилоратадин и подобные; (е) нестероидные противоастматические средства, такие как бета 2-агонисты (тербуталин, метапротеренол, фенотерол, изоэтарин, албутерол, битолтерол и пирбутерол), теофиллин, кромолин натрия, атропин, ипратропия бромид, антагонисты лейкотриенов (зафирлукаст, монтелукаст, пранлукаст, иралукаст, побилукаст, SKB-106,203), ингибиторы биосинтеза лейкотриенов (зилеутон, BAY-1005); (f) нестероидные противовоспалительные средства (NSAID), такие как производные пропионовой кислоты (алминопрофен, беноксапрофен, буклоксовая кислота, карпрофен, фенбуфен, фенопрофен, флупрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индопрофен, кетопрофен, миропрофен, напроксен, оксапрозин, пирпрофен, пранопррофен, супрофен, тиапрофеновая кислота и тиоксапрофен), производные уксусной кислоты (индометацин, ацemetацин, алклофенак, клиданак, диклофенак, фенклофенак, фенклозиновая кислота, фентиазак, фурофенак, ибуфенак, изоксепак, окспинак, сулиндак, тиопинак, толметин, зидометацин и зомепирак), производные фенаминовой кислоты (флуфенаминовая кислота, меклофенаминовая кислота, мефенаминовая кислота, нифлуминовая кислота и толфенаминовая кислота), производные

бифенилкарбоновой кислоты (дифлунизал и флуфенизал), оксикамы (изоксикам, пироксикам, судоксикам и теноксикан), салицилаты (ацетилсалициловая кислота, сульфасалазин) и пиразолоны (апазон, безпиперилон, фепразон, мофебутазон, оксифенбутазон, фенилбутазон); (g) ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2), такие как целекоксиб (Celebrex®) и рофекоксиб (Vioxx®); (h) ингибиторы фосфодиэстеразы IV типа (PDE-IV); (i) соединения золота, такие как ауранофин и ауротиоглюкоза, (j) ингибиторы фосфодиэстеразы IV типа (PDE-IV); (k) другие антагонисты хемокиновых рецепторов, в особенности CCR1, CCR2, CCR3, CCR5, CCR6, CCR8 и CCR10; (l) средства, снижающие холестерин, такие как ингибиторы HMG-CoA редуктазы (ловастатин, симвастатин и правастатин, флувастатин, аторвастатин и другие статины), секвестранты (холестирамин и колестипол), никотиновая кислота, производные фенофибриновой кислоты (гемфиброзил, клофибрат, фенофибрат и бензафибрат) и пробукол; (m) противодиабетические средства, такие как инсулин, сульфонилмочевины, бигуаниды (метформин), ингибиторы α -глюкозидазы (акарбозы) и глитазоны (троглитазон и пиоглитазон); (n) препараты интерферона бета (интерферон β 1a; интерферон β 1b); (o) этанерсепт (Enbrel®); (p) антительные лекарственные средства, такие как ортоклон (ОКТ3), даклизумаб (Zenarax®), инфликсимаб (Remicade®), базиликсимаб (Simulect®) и антитела против лиганда CD40 (например, MRP-1); и (q) другие соединения, такие как 5-аминосалициловая кислота и ее пролекарства, гидроксихлорохин, D-пеницилламин, антимераболизиты, такие как азатиопрен и 6-меркаптопурин, и цитотоксические противоопухолевые химиотерапевтические средства. Массовое отношение соединения по настоящему изобретению ко второму активному ингредиенту может варьировать и будет зависеть от эффективной дозы каждого ингредиента. В основном будет использована эффективная доза каждого. Таким образом, например, в тех случаях, когда соединение по настоящему изобретению объединяют с NSAID, массовое отношение соединения по настоящему изобретению к NSAID будет в основном находиться в интервале от приблизительно 1000:1 до приблизительно 1:1000, предпочтительно от приблизительно 200:1 до приблизительно 1:200. Сочетания соединения по настоящему изобретению и других активных ингредиентов в основном также будут находиться в указанном выше интервале, но в каждом случае следует использовать эффективную дозу каждого ингредиента.

Иммуносупрессанты в объеме настоящего изобретения дополнительно включают, но не ограничиваясь перечисленным, лефлуномид, RAD001, ERL080, FTY720, CTLA-4, антительные лекарственные средства, такие как ортоклон (ОКТ3), даклизумаб (Zenarax®) и базиликсимаб (Simulect®), и глобулины против тимоцитов, такие как тимоглобулины.

В особенно предпочтительных вариантах осуществления настоящие способы направлены на лечение или профилактику рассеянного склероза, используя соединение по изобретению либо отдельно, либо в сочетании со вторым терапевтическим средством, выбранным из бетасерона, авонекса, азатиопрена (Imurek®, Imuran®), капоксона, преднизолона и циклофосфамида. При использовании в сочетании практикующий специалист может вводить сочетание терапевтических средств или введение может быть последовательным.

Еще в одних особенно предпочтительных вариантах осуществления настоящие способы направлены на лечение или профилактику ревматоидного артрита, где соединение по изобретению вводят либо отдельно, либо в сочетании со вторым терапевтическим средством, выбранным из группы, состоящей из метотрексата,

сульфасалазина, гидроксихлорохина, циклоспорина А, D-пеницилламина, инфликсимаба (Remicade®), этанэрцепта (Enbrel®), адалимумаба (Humira®), ауранофина и ауротиоглюкозы.

5 Еще в одних особенно предпочтительных вариантах осуществления настоящие способы направлены на лечение или профилактику патологического состояния, связанного с трансплантацией органов, где соединение по настоящему изобретению используют отдельно или в сочетании со вторым терапевтическим средством, выбранным из группы, состоящей из циклоспорина А, FK-506, рапамицина, 10 микофенолата, преднизолона, азатиопрена, циклофосфамида и антилимфоцитарного глобулина.

Предпочтительными сочетаниями являются нестероидное противовоспалительное лекарственное средство(а), также называемые NSAID, которые включают 15 лекарственные средства наподобие ибупрофена. Другими предпочтительными сочетаниями являются кортикостероиды, включающие преднизолон; хорошо известные побочные эффекты применения стероидов могут быть снижены или даже устранены путем снижения дозы стероида, необходимой при лечении пациентов, в сочетании с антагонистами CCR2 по настоящему изобретению. Неограничивающие 20 примеры терапевтических средств для лечения ревматоидного артрита, с которыми соединение формулы (I) по настоящему изобретению может быть объединено, включают следующие: цитокиновые супрессирующие противовоспалительные средства (CSAID); антитела к, или антагонисты других цитокинов человека или факторов роста, например TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, 25 IL-15, IL-16, IL-21, IL-23, интерферонов, EMAP-II, GM-CSF, FGF и PDGF. Ингибиторы S/T киназы по настоящему изобретению могут быть объединены с антителами к молекулам клеточной поверхности, таким как CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), CD90, CTLA или их 30 лигандам, в том числе CD154 (gp39 или CD40L).

Предпочтительные сочетания терапевтических средств могут вмешиваться в различных точках в аутоиммунный и последующий воспалительный каскад; предпочтительные примеры включают антагонисты TNF наподобие химерных, гуманизированных антител или антител человека против TNF, D2E7 (HUMIRA®), 35 (патент США № US 6090382), CA2 (REMICADE™), CDP 571, и растворимых p55 или p75 TNF рецепторов, их производные, (p75TNFR1gG (ENBREL™) или p55TNFR1gG (Lenercept), а также ингибиторы TNFα превращающего фермента (TACE); аналогично ингибиторы IL-1 (ингибиторы интерлейкин-1-превращающего фермента, IL-1RA и т.д.) 40 могут быть эффективными по той же причине. Другие предпочтительные сочетания включают интерлейкин 11. Еще другими предпочтительными сочетаниями являются другие ключевые участники аутоиммунного ответа, которые могут действовать параллельно, зависимо или совместно с функцией IL-18; особенно предпочтительными являются антагонисты IL-12, включающие IL-12 антитела или растворимые IL-12 45 рецепторы, или IL-12 связывающие белки. Было показано, что IL-12 и IL-18 имеют перекрывающиеся, но различные функции и сочетание антагонистов к каждому из них может быть наиболее эффективным. Еще одни предпочтительные сочетания представляют собой неистощающие анти-CD4 ингибиторы. Еще одни 50 предпочтительные сочетания включают антагонисты костимулирующего пути CD80 (B7.1) или CD86 (B7.2), в том числе антитела, растворимые рецепторы или антагонистические лиганды.

Соединение формулы (I) по изобретению также можно объединить с такими

средствами, как метотрексат, 6-МР, азатиоприн, сульфасалазин, мезалазин, олсалазин
 хлорхинин/гидроксихлорохин, пенцилламин, ауротиомалат (внутримышечно и
 перорально), азатиоприн, кохицин, кортикостероиды (перорально, ингаляционно или
 местной инъекцией), агонисты бета-2 адренорецепторов (сальбутамол, тербуталин,
 5 салметерал), ксантины (теофиллин, аминофиллин), кромогликат, недокромил,
 кетотифен, ипратропий и окситропий, циклоспорин, FK506, рапамицин, микофенолят
 мофетил, лефлуномид, NSAID, например ибупрофен, кортикостероиды, такие как
 преднизолон, ингибиторы фосфодиэстеразы, агонисты аденозина,
 10 антитромботические средства, ингибиторы комплемента, адренергические средства,
 средства, которые нарушают передачу сигнала провоспалительными цитокинами,
 такими как TNF α или IL-1 (например, IRAK, NIK, IKK, p38 или ингибиторы MAP
 киназы), ингибиторы IL-1 β превращающего фермента, ингибиторы передачи сигнала
 Т-клеток, такие как ингибиторы киназы, ингибиторы металлопротеиназы,
 15 сульфасалазин, 6-меркаптопурины, ингибиторы ангиотензин превращающего
 фермента, растворимые цитокиновые рецепторы и их производные (например,
 растворимые p55 или p75 TNF рецепторы и производные p75TNFRlgG (EnbrelTM
 и p55TNFRlgG (Lenercept)), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), противовоспалительные
 20 цитокины (например, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 и TGF β), целекоксиб, фолиевая кислота,
 гидроксихлорохин сульфат, рофекоксиб, этанэрцепт, инфликсимаб, напроксен,
 валдекоксиб, сульфасалазин, метилпреднизолон, мелоксикам, метилпреднизолон
 ацетат, ауротимолат натрия, аспирин, триамцинолон ацетонид, пропоксифен
 25 напизлат/апап, фолат, набуметон, диклофенак, пироксикам, этодолак, диклофенак
 натрия, оксапрозин, оксикодон HCl, гидрокодон битартрат/ацетаминофен,
 диклофенак натрия/мисопростол, фентанил, анакинра, трамадол HCl, салсалат,
 сулиндак, цианокобаламин/фа/пиридоксин, ацетаминофен, алендонат натрия,
 преднизолон, сульфат морфина, лидокаина гидрохлорид, индометацин, глюкозамин
 30 сульф/хондроитин, амитриптилин HCl, сульфадиазин, оксикодон HCl/ацетаминофен,
 олопатадин HCl мизопростол, напроксен натрия, омепразол, циклофосфамид,
 ритуксимаб, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, анти-IL-12, анти-IL15, BIRB-796,
 SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, рофлумиласт, IC-485, CDC-801 и мезопрам.
 Предпочтительные сочетания включают метотрексат или лефлуномид и в случаях
 35 умеренного или тяжелого ревматоидного артрита циклоспорин и анти-TNF антитела,
 как указано выше.

Неограничивающие примеры терапевтических средств для лечения
 воспалительного заболевания кишечника, с которыми соединение формулы (I) по
 40 настоящему изобретению могут быть объединены, включают следующие: буденозид;
 эпидермальный фактор роста; кортикостероиды; циклоспорин, сульфасалазин;
 аминосалицилаты; 6-меркаптопурин; азатиоприн; метронидазол; ингибиторы
 липоксигеназы; мезаламин; олсалазин; балсалазид; антиоксиданты; ингибиторы
 45 тромбосана; антагонисты рецептора IL-1; анти-IL-1 β моноклональные антитела;
 анти-IL-6 моноклональные антитела; факторы роста; ингибиторы эластазы;
 соединения пиридинил-имидазола; антитела к или антагонисты других цитокинов
 человека или факторов роста, например TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-
 15, IL-16, EMAP-II, GM-CSF, FGF и PDGF; молекулы клеточной поверхности, такие
 50 как CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 или их лиганды;
 метотрексат; циклоспорин; FK506; рапамицин; микофенолят мофетил; лефлуномид;
 NSAID, например ибупрофен; кортикостероиды, такие как преднизолон; ингибиторы
 фосфодиэстеразы; агонисты аденозина; антитромботические средства; ингибиторы

комплемента; адренергические средства; средства, которые препятствуют передаче сигнала провоспалительными цитокинами, такими как TNF α или IL-1 (например, ингибиторы IRAK, NIK, IKK или MAP киназы); ингибиторы IL-1 β превращающего фермента; ингибиторы TNF α превращающего фермента; ингибиторы Т-клеточной передачи сигнала, такие как ингибиторы киназы; ингибиторы металлопротеиназы; сульфасалазин; азатиоприн; 6-меркаптопурины; ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; растворимые цитокиновые рецепторы и их производные (например, растворимые p55 или p75 TNF рецепторы, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) и противовоспалительные цитокины (например, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 и TGF β).

Предпочтительные примеры терапевтических средств для лечения болезни Крона, с которыми соединение формулы (I) может быть объединено, включают следующие: антагонисты TNF, например анти-TNF антитела, D2E7 (патент США № 6090382;

HUMIRA®), CA2 (REMICADE™), CDP 571, конструкции TNFR-Ig, (p75TNFRIgG (ENBREL™) и p55TNFRIgG (LENERCEPT™)) ингибиторы, и ингибиторы PDE4.

Соединение формулы (I) может быть объединено с кортикостероидами, например буденозидом и дексаметазоном; сульфасалазином, 5-аминосалициловой кислотой; олсалазином; и средствами, которые препятствуют синтезу или действию

провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, например ингибиторы IL-1 β превращающего фермента и IL-1 α ; ингибиторы Т-клеточной передачи сигнала, например ингибиторы тирозинкиназы 6-меркаптопуринов; IL-11; мезаламин; преднизон; азатиоприн; меркаптопурин; инфликсимаб; метилпреднизолон сукцинат натрия; дифеноксилат/атропсульфат; лоперамида гидрохлорид; метотрексат; омепразол; фолат; цiproфлоксацин/декстроза-вода; гидрокодон битартрат/ацетаминофен; тетрациклина гидрохлорид; флуоцинонид; метронидазол; тимеросал/борная кислота; холестирамин/сахароза; цiproфлоксацина гидрохлорид; гиосциамина сульфат; меперидина гидрохлорид; мидазолама гидрохлорид; оксикодона HCl/ацетаминофен; прометазина гидрохлорид; фосфат натрия; сульфаметоксазол/триметоприм; цефекоксид; поликарбофил; пропоксифен напзилат; гидрокортизон; мультивитамины; балсалазида динатрий; кодеинфосфат/ацетаминофен; колесевалам HCl; цианокобаламин; фолиевая кислота; левофлоксацин; метилпреднизолон; натализумаб и интерферон-гамма.

Неограничивающие примеры терапевтических средств для лечения рассеянного склероза, с которыми соединения формулы (I) могут быть объединены, включают следующие: кортикостероиды; преднизолон; метилпреднизолон; азатиоприн; циклофосфамид; циклоспорин; метотрексат; 4-аминопиридин; тизанидин; интерферон- β 1a (AVONEX®; Biogen Idec); анти- α 4 антитело (Tysabri®; Biogen Idec); интерферон- β 1b (BETASERON®; Chiron/Berlex); интерферон α -n3 (Interferon Sciences/Fujimoto), интерферон- α (Alfa Wassermann/J&J), интерферон β 1A-IF (Serono/Inhale Therapeutics), ПЭГинтерферон α 2b (Enzon/Schering-Plough), Сополимер 1 (Cop-1; COPAXONE®; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); гипербарический кислород; внутривенный иммуноглобулин; клабрибин; антитела к или антагонисты других цитокинов человека или факторов роста или их рецепторов, например TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-23, IL-15, IL-16, EMAP-II, GM-CSF, FGF и PDGF. Соединение формулы (I) может быть объединено с антителами к молекулам клеточной поверхности, таким как CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80, CD86, CD90 или их лигандам. Соединение формулы (I) также можно объединить с такими средствами, как метотрексат, циклоспорин, FK506, рапамицин, микофенолят мофетил, лефлуномид, NSAID, например ибупрофен, кортикостероиды, такие как

преднизолон, ингибиторы фосфодиэстеразы, агонисты аденозина, антитиротические средства, ингибиторы комплемента, адренергические средства, средства, которые препятствуют передаче сигнала провоспалительными цитокинами, такими как TNF α или IL-1 (например, ингибиторы IRAK, NIK, IKK, p38 или MAP киназы), ингибиторы IL-1 β превращающего фермента, ингибиторы TACE, ингибиторы Т-клеточной передачи сигнала, такие как ингибиторы киназы, ингибиторы металлопротеиназы, сульфасалазин, азатиоприн, 6-меркаптопурины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, растворимые цитокиновые рецепторы и их производные (например, растворимые p55 или p75 TNF рецепторы, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) и противовоспалительные цитокины (например, IL-4, IL-10, IL-13 и TGF β).

Предпочтительные примеры терапевтических средств для лечения рассеянного склероза, с которыми соединение формулы (I) может быть объединено, включают интерферон- β , например IFN β 1a и IFN β 1b; копаксон, кортикостероиды, ингибиторы каспазы, например ингибиторы каспазы-1, ингибиторы IL-1, ингибиторы TNF и антитела к CD40 лиганду и CD80.

Соединение формулы (I) также может быть объединено со средствами, такими как алемтузумаб, дронабинол, даклизумаб, митоксантрон, ксалипроден гидрохлорид, фампридин, глатирамер ацетат, натализумаб, синнабидол, а-иммунокин NNSO3, ABR-215062, Anergix.MS, антагонисты хемокиновых рецепторов, BBR-2778, калагуалин, CPI-1189, LEM (инкапсулированный в липосому митоксантрон), THC.CBD (агонист каннабиноида), MBP-8298, мезопрам (ингибитор PDE4), MNA-715, антитело против IL-6 рецептора, нейровакс, пирфенидон аллотрап 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, талампанел, терифлуномид, TGF-бета2, типлимотид, антагонисты VLA-4 (например, TR-14035, VLA4 Ultrahaler, Antegran-ELAN/Biogen), антагонисты интерферона гамма и агонисты IL-4.

Неограничивающие примеры терапевтических средств для лечения стенокардии, с которыми соединение формулы (I) по настоящему изобретению может быть объединено, включают следующие: аспирин, нитроглицерин, изосорбид мононитрат, метопролол сукцинат, атенолол, метопролол тартрат, амлодипина безилат, дилтиазем гидрохлорид, изосорбид динитрат, клопидогрель бисульфат, нифедипин, аторвастатина кальций, хлорид калия, фуросемид, симвастатин, верапамил HCl, дигоксин, пропранолола гидрохлорид, карведилол, лизиноприл, спиронолактон, гидрохлортиазид, эналаприла малеат, надолол, рамиприл, эноксапарин натрий, гепарин натрий, валсартан, соталол гидрхлорид, фенофибрат, эзетимиб, буметанид, лозартан калий, лизиноприл/гидрохлортиазид, фелодипин, каптоприл и бисопролол фумарат.

Неограничивающие примеры терапевтических средств для лечения анкилозирующего спондилита, с которыми соединения формулы (I) могут быть объединены, включают следующие: D2E7 (патент США № 6090382; HUMIRA®), ибупрофен, диклофенак, мизопростол, напроксен, мелоксикам, индометацин, диклофенак, целекоксиб, рофекоксиб, сульфасалазин, метотрексат, азатиоприн, миноциклин, преднизон, этанерцепт и инфликсимаб.

Неограничивающие примеры терапевтических средств для лечения астмы, с которыми соединения формулы (I) могут быть объединены, включают следующие: альбутерол, салметерол/флутиказон, монтелукаст натрий, флутиказон пропионат, будесонид, преднизон, салметерол ксинафоат, левалбутерол HCl, альбутерол сульфат/ипратропий, преднизолон фосфат натрия, триаинолон ацетонид, беклометазон дипропионат, ипратропия бромид, азитромицин, пирбутерол ацетат,

преднизолон, безводный теофиллин, метилпреднизолон сукцинат натрия, кларитромицин, зафирлукаст, формотерол фумарат, вакцину против вируса гриппа, амоксициллина тригидрат, флунизолид, аллергическую инъекцию, кромолин натрий, фексофенадин гидрохлорид, флунизолид/ментол, амоксициллин/клавуланат, левофлоксацин, ингаляционное вспомогательное устройство, гуаифенезин, дексаметазон натрия фосфат, моксифлоксацин HCl, доксициклин хиклат, гуаифенезин/d-меторфан, п-эфедрин/код/хлорфенир, гатифлоксацин, цетиризин гидрохлорид, мометазон фуруат, сальметерол ксинафоат, бензонатат, сефалексин, п-гидрокодон/хлорфенир, цетиризин HCl/псевдоэфедрин, фенилэфрин/код/прометазин, кодеин/прометазин, цефпрозил, дексаметазон, гуаифенезин/псевдоэфедрин, хлорфенирамин/гидрокодон, недокромил натрия, тербуталин сульфат, эпинефрин, метилпреднизолон и метапротеренол сульфат.

Неограничивающие примеры терапевтических средств для лечения COPD, с которыми соединения формулы (I) могут быть объединены, включают следующие: LetairsTM (амбрисентан), альбутерол сульфат/ипратропий, ипратропия бромид, сальметерол/флутиказон, альбутерол, сальметерол ксинафоат, флутиказон пропионат, преднизон, безводный теофиллин, метилпреднизолон сукцинат натрия, монтелукаст натрий, будесонид, формотерол фумарат, триамцинолон ацетонид, левофлоксацин, гуаифенезин, азитромицин, беклометазон дипропионат, левалбутерол HCl, флунизолид, цефтриаксон натрий, амоксициллин тригидрат, гатифлоксацин, зафирлукаст, амоксициллин/клавуланат, флунизолид/ментол, хлорфенирамин/гидрокодон, метапротеренол сульфат, метилпреднизолон, мометазон фуруат, п-эфедрин/код/хлорфенир, пирбутерол ацетат, п-эфедрин/лоратадин, тербуталин сульфат, тиотропия бромид, (R,R)-формотерол, TgAAT, циломиласт и рофлумиласт.

Неограничивающие примеры терапевтических средств для лечения HCV, с которыми соединения формулы (I) могут быть объединены, включают следующие: интерферон-альфа-2a, интерферон-альфа-2b, интерферон-альфа con1, интерферон-альфа-n1, пегилированный интерферон-альфа-2a, пегилированный интерферон-альфа-2b, рибавирин, ПЭГинтерферон альфа-2b + рибавирин, урсодезоксихолиновую кислоту, глицирризиновую кислоту, тималфазин, максамин, VX-497 и любые соединения, которые используются для лечения HCV посредством воздействия на следующие мишени: HCV полимеразу, HCV протеазу, HCV геликазу и HCV IRES (внутренний сайт связывания рибосомы).

Неограничивающие примеры терапевтических средств для лечения идиопатического легочного фиброза, с которыми соединения формулы (I) могут быть объединены, включают следующие: преднизон, азатиоприн, албутерол, колхицин, албутерол сульфат, дикоксин, гамма интерферон, метилпреднизолон сукцинат натрия, лоразепам, фуросемид, лизиноприл, нитроглицерин, спиронолактон, циклофосфамид, ипратропия бромид, актиномицин d, альтеплаз, флутиказон проионат, левофлоксацин, метапротеренол сульфат, морфин сульфат, оксикодон HCl, хлорид калия, триамцинолон ацетонид, безводный такролимус, кальций, интерферон-альфа, метотрексат, микофенолят мофетил и интерферон-гамма-1β.

Неограничивающие примеры терапевтических средств для лечения инфаркта миокарда, с которыми соединения формулы (I) могут быть объединены, включают следующие: аспирин, нитроглицерин, метопролол тартрат, эноксапарин натрий, гепарин натрий, клопидогрел бисульфат, карведилол, атенолол, сульфат морфина, метопролол сукцинат, варфарин натрий, лизиноприл, изосорбид мононитрат,

дигоксин, фуросемид, симвастатин, рамиприл, тенектеплаз, эналаприл малеат, торсемид, ретаваз, лозартан калий, хинаприл HCl/карбонат магния, буметанид, альтеплаз, эналаприлат, амиодарон гидрохлорид, тирофибан HCl м-гидрат, дилтиазем гидрохлорид, каптоприл, ирбесартан, валсартан, пропранолол гидрохлорид, фозиноприл натрий, лидокаина гидрохлорид, эптифибати́д, цефазолин натрий, атропина сульфат, аминокaproновая кислота, спиронолактон, интерферон, соталол гидрохлорид, хлорид калия, докузат натрия, добутамин HCl, алпразолам, правастатин натрий, аторвастатин кальций, мидазолам гидрохлорид, меперидин гидрохлорид, изосорбид динитрат, эпинефрин, допамина гидрохлорид, бивалирудин, росувастатин, эзетимиб/симвастатин, авасимиб и карипорид.

Неограничивающие примеры терапевтических средств для лечения псориаза, с которыми соединение формулы (I) могут быть объединены, включают следующие: кальципотриен, клобетазол пропионат, триамцинолон ацетонид, галобетазол пропионат, тазаротен, метотрексат, флуоцинонид, усиленный бетаметазон дипроп, флуоцинолон ацетонид, ацитретин, дегтярный шампунь, бетаметазон валерат, мометазон фураат, кетоконазол, прамоксин/флуоцинолон, гидрокортизон валерат, флурандренолид, мочеви́ну, бетаметазон, клобетазол пропионат/эмо́лл, флутиказон пропионат, азитромицин, гидрокортизон, увлажняющий состав, фолиевую кислоту, дезонид, пимекролимус, деготь, дифлоразон диацетат, этанерцепт фолат, молочную кислоту, метоксaлен, hc/висмут субгаллат/znox/resor, метилпреднизолон ацетат, преднизон, солнцезащитное средство, галцинонид, салициловую кислоту, антралин, клокортолон пивалат, экстракт угля, деготь/салициловую кислоту, деготь/салициловую кислоту/серу, дезоксиметазон, диазепам, смягчающее средство для кожи, флуоцинонид/смягчающее средство для кожи, минеральное масло/кастовое масло/na lact, минеральное масло/арахисовое масло/изопропил миристат, псорален, салициловую кислоту, мыло/трибромсалан, тимеросал/борную кислоту, целекоксиб, инфликсимаб, циклоспорин, алефацепт, эфализумаб, такролимус, пимекролимус, PUVA, UVB и сульфасалазин.

Неограничивающие примеры терапевтических средств для лечения псориатического артрита, с которыми соединение формулы (I) могут быть объединены, включают следующие: D2E7 (патент США № 6090382; HUMIRA®), метотрексат, этанерцепт, рофекоксиб, целекоксиб, фолиевую кислоту, сульфасалазин, напроксен, лефлуномид, метилпреднизолон ацетат, индометацин, гидроксихлорохин сульфат, преднизон, сулиндак, усиленный бетаметазон дипропионат, инфликсимаб, метотрексат, фолат, триамцинолон ацетонид, диклофенак, диметилсульфоксид, пироксикам, диклофенак натрий, кетопрофен, мелоксикам, метилпреднизолон, набуметон, толметин натрий, калципотриен, циклоспорин, диклофенак натрий/мизопростол, флуоцинонид, глюкозамин сульфат, ауротиомалат натрия, гидрокодон битартрат/ацетаминофен, ибупрофен, ризедронат натрий, сульфадиазин, тиогуанин, вальдекоксиб, алефацепт и эфализумаб.

Неограничивающие примеры терапевтических средств для лечения рестеноза, с которыми соединение формулы (I) могут быть объединены, включают следующие: си́ролимус, паклитаксел, эверолимус, такролимус, АВТ-578 и ацетаминофен.

Неограничивающие примеры терапевтических средств для лечения воспаления седалищного нерва, с которыми соединение формулы (I) могут быть объединены, включают следующие: гидрокодон битартрат/ацетаминофен, рофекоксиб, циклобензапри́н HCl, метилпреднизолон, напроксен, ибупрофен, оксикодон HCl/ацетаминофен, целекоксиб, вальдекоксиб, метилпреднизолон ацетат, преднизон,

кодеин фосфат/ацетаминофен, трамадол HCl/ацетаминофен, метаксалон, мелоксикам, метокарбамол, лидокаин гидрохлорид, диклофенак натрий, габапентин, дексаметазон, каризопродол, кеторолак трометамин, индометацин, ацетаминофен, диазепам, набуметон, оксикодон HCl, тизанидин HCl, диклофенак натрий/мизопростол, пропоксифен напсилат/ацетаминофен, asa/oxycod/oxycodone ter, ибупрофен/гидрокодон бит, трамадол HCl, этодолак, пропоксифен HCl, amitriptilin HCl, каризопродол/кодеин phos/asa, морфина сульфат, мультивитамины, напроксен натрий, орфенадрин цитрат и темазепам.

Предпочтительные примеры терапевтических средств для лечения SLE (волчанки), с которыми соединения формулы (I) могут быть объединены, включают следующие: NSAID, например диклофенак, напроксен, ибупрофен, пироксикам, индометацин; ингибиторы COX2, например целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб; противомаларийные средства, например гидроксихлорохин; стероиды, например преднизон, преднизолон, буденозид, дексаметазон; цитотоксические средства, например азатиоприн, циклофосфамид, микофенолят мофетил, метотрексат; ингибиторы PDE4 или ингибиторы синтеза пуринов, например Cellcept®. Соединение формулы (I) также можно объединить с такими средствами, как сульфасалазин, 5-аминосалициловая кислота, олсалазин, Imuran® и средствами, которые препятствуют синтезу, продукции или действию провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, например ингибиторы каспазы наподобие ингибиторов IL-1 β превращающего фермента и IL-1ra. Соединение формулы (I) также может быть использовано с ингибиторами Т-клеточной передачи сигнала, например ингибиторами тирозинкиназы; или молекулами, которые направляют молекулы Т-клеточной активации, например CTLA-4-IgG или анти-B7 семейство антител, анти-PD-1 семейство антител. Соединение формулы (I) может быть объединено с IL-11 или антицитокиновыми антителами, например фонотоллизумабом (анти-IFN γ антитело), или антирецепторными антителами, например, анти-IL-6 рецепторным антителом и антителами к молекулам поверхности В-клеток. Соединение формулы (I) также может быть использовано с LJP 394 (абетимусом), средствами, которые истощают или инактивируют В-клетки, например ритуксимабом (анти-CD20 антителом), лимфостатом-В (анти-BlyS антителом), антагонистами TNF, например анти-TNF антителами, D2E7 (патент США № 6090382; HUMIRA®), CA2 (REMICADE™), CDP 571, конструкциями TNFR-Ig, (p75TNFR IgG (ENBREL™) и p55TNFR IgG (LENERCEPT™)).

В настоящем изобретении применяются следующие определения:

«Терапевтически эффективное количество» представляет собой количество соединения формулы (I) или сочетания двух или нескольких таких соединений, которое ингибирует, полностью или частично, прогрессирование патологического состояния или облегчает, по меньшей мере частично, один или более симптомов патологического состояния. Терапевтически эффективным количеством может быть количество, которое является эффективным для профилактики. Количество, которое является терапевтически эффективным, будет зависеть от размера тела пациента и пола, патологического состояния, подвергаемого лечению, тяжести состояния и желаемого результата. Для конкретного пациента терапевтически эффективное количество может быть определено способами, известными специалистам в данной области.

«Физиологически приемлемые соли» относятся к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований и которые получены путем взаимодействия с неорганическими кислотами, например соляной кислотой,

бромистоводородной кислотой, серной кислотой, азотной кислотой или органическими кислотами, такими как сульфоновая кислота, карбоновая кислота, органическая фосфорная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, бензойная кислота, салициловая кислота, молочная кислота, винная кислота (например, (+) или (-)-винная кислота или их смеси), аминокислотами (например (+) или (-)-аминокислотами или их смесями), и подобным. Эти соли могут быть получены способами, известными специалистам в данной области.

Некоторые соединения формулы (I), которые имеют кислые заместители, могут существовать в виде солей с фармацевтически приемлемыми основаниями. Настоящее изобретение включает такие соли. Примеры таких солей включают соли натрия, соли калия, соли лизина и соли аргинина. Эти соли могут быть получены способами, известными специалистам в данной области.

Некоторые соединения формулы (I) и их соли могут существовать в более чем одной кристаллической форме, и настоящее изобретение включает каждую кристаллическую форму или их смесь.

Некоторые соединения формулы (I) и их соли также могут существовать в форме сольватов, например гидратов, и настоящее изобретение включает каждый сольват и их смеси.

Некоторые соединения формулы (I) могут содержать один или более хиральных центров и существовать в различных оптически активных формах. В тех случаях, когда соединения формулы (I) содержат один хиральный центр, соединения существуют в двух энантиомерных формах, и настоящее изобретение включает как энантиомеры, так и смеси энантиомеров, например рацемические смеси. Энантиомеры можно разделить способами, известными специалистам в данной области, например путем образования диастереоизомерных солей, которые могут быть разделены, например, кристаллизацией; путем образования диастереоизомерных производных или комплексов, которые могут быть разделены, например, путем кристаллизации, газожидкостной или жидкостной хроматографией; селективной реакцией одного энантиомера с энантиомер-специфичным реагентом, например ферментативной этерификацией; или газожидкостной или жидкостной хроматографией в хиральном окружении, например на хиральной подложке, например, диоксиде кремния со связанным хиральным лигандом или в присутствии хирального растворителя. Будет понятно, что в тех случаях, когда желаемый энантиомер превращается в другое химическое вещество под действием одной из процедур очистки, описанной выше, требуется дополнительная стадия для высвобождения желаемой энантиомерной формы. Альтернативно специфические энантиомеры могут быть синтезированы путем асимметричного синтеза с использованием оптически активных реагентов, субстратов, катализаторов или растворителей или путем превращения одного энантиомера в другой путем асимметричной трансформации.

В тех случаях, когда соединение формулы (I) содержит более одного хирального центра, оно может существовать в диастереоизомерных формах. Диастереоизомерные соединения могут быть разделены способами, известными специалистам в данной области, например хроматографически или кристаллизацией, и отдельные энантиомеры могут быть разделены, как описано выше. Настоящее изобретение включает каждый диастереоизомер соединений формулы (I) и их смеси.

Некоторые соединения формулы (I) могут существовать в различных таутомерных

формах или в виде различных геометрических изомеров, и настоящее изобретение включает каждый таутомер и/или геометрический изомер соединений формулы (I) и их смеси.

Некоторые соединения формулы (I) могут существовать в различных стабильных конформационных формах, которые могут быть разделяемыми. Торсионная асимметрия вследствие ограниченного вращения около асимметричной одинарной связи, например вследствие пространственного затруднения или напряжения кольца, может позволить разделить различные конформеры. Настоящее изобретение включает каждый конформационный изомер соединений формулы (I) и их смеси.

Некоторые соединения формулы (I) могут существовать в цвиттерионной форме, и настоящее изобретение включает каждую цвиттерионную форму соединений формулы (I) и их смеси.

Используемый в контексте настоящего изобретения термин «пролекарство» относится к средству, которое превращается в исходное лекарственное средство *in vivo* под действием некоторых физиологических химических процессов (например, пролекарство при приведении к физиологическому pH превращается в желаемую лекарственную форму). Пролекарства зачастую являются подходящими, поскольку в некоторых ситуациях их можно легче вводить, чем исходное лекарственное средство. Они могут, например, быть биодоступными посредством перорального введения, тогда как исходное лекарственное средство - нет. Пролекарство также может иметь улучшенную растворимость в фармакологических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. Пример, без ограничения, пролекарством было бы соединение по настоящему изобретению, где его вводят в виде сложного эфира («пролекарство») для облегчения прохождения через клеточную мембрану, где водная растворимость не является благоприятной, но затем оно метаболически гидролизуется в карбоновую кислоту уже внутри клетки, где водная растворимость является благоприятной.

Пролекарства имеют многие полезные свойства. Например, пролекарство может быть более водорастворимым, чем конечное лекарственное средство, тем самым облегчая внутривенное введение лекарственного средства. Пролекарство также может иметь более высокий уровень пероральной биодоступности, чем конечное лекарственное средство. После введения пролекарство ферментативно или химически расщепляется для доставки конечного лекарственного средства в кровь или ткань.

Приводимые в качестве примера пролекарства при расщеплении высвобождают соответствующую свободную кислоту, и такие гидролизуемые эфиробразующие остатки соединений по изобретению включают, но не ограничиваются перечисленным, карбоксильные заместители (например, $-(CH_2)C(O)H$ или часть, которая содержит карбоновую кислоту), где свободный водород замещен (C_1 - C_4)алкилом, (C_2 - C_{12})алканоилоксиметилом, (C_4 - C_9)1-(алканоилокси)этилом, 1-метил-1-(алканоилокси)этилом, имеющим от 5 до 10 атомов углерода, алкоксикарбонилоксиметилом, имеющим от 3 до 6 атомов углерода, 1-(алкоксикарбонилокси)этилом, имеющим от 4 до 7 атомов углерода, 1-метил-1-(алкоксикарбонилокси)этилом, имеющим от 5 до 8 атомов углерода, N-(алкоксикарбонил)аминометилом, имеющим от 3 до 9 атомов углерода, 1-(N-(алкоксикарбонил)амино)этилом, имеющим от 4 до 10 атомов углерода, 3-фталидиллом, 4-кртонолактониллом, гамма-бутиролактон-4-илом, ди-N,N-(C_1 - C_2)алкиламино(C_2 - C_3)алкилом (таким как β -диметиламиноэтил), карбамоил-(C_1 - C_2)алкилом, N,N-ди(C_1 - C_2)-алкилкарбамоил-(C_1 - C_2)алкилом и пиперидино-,

пирролидино- или морфолино(C₂-C₃)алкилом.

Другие приводимые в качестве примера пролекарства высвобождают спирт формулы (I), где свободный водород гидроксильного заместителя (например, R¹ содержит гидроксил), замещен (C₁-C₆)алканоилоксиметилем, 1-((C₁-C₆)алканоилокси)этилом, 1-метил-1-((C₁-C₆)алканоилокси)этилом, (C₁-C₆)алкоксикарбонилоксиметилем, N-(C₁-C₆)алкоксикарбониламинометилом, сукциноилом, (C₁-C₆)алканоилом, α-амино(C₁-C₄)алканоилом, арилактилом и α-аминоацилом или α-аминоацил-α-аминоацилом, где указанные α-аминоацильные части независимо представляют собой любую из природных L-аминокислот, обнаруженных в белках, R(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)алкил)₂ или гликозил (радикал, полученный в результате отсоединения гидроксила полуацетала углевода).

Термин «гетероциклический» или «гетероцикл», используемый в контексте настоящего изобретения, включает неароматические кольцевые системы, включающие, но не ограничивающиеся ими, моноциклические, бициклические и трициклические кольца, которые могут быть полностью насыщенными или которые могут содержать одну или более единиц ненасыщенности (для большей точности, степень ненасыщенности не приводит в результате к ароматической кольцевой системе), и имеет от 3 до 12 атомов, включающих по меньшей мере один гетероатом, такой как азот, кислород или сера. С иллюстрирующей целью, которую не следует рассматривать как ограничивающую объем настоящего изобретения, следующее представляет собой примеры гетероциклических колец: азепинил, азетидинил, морфолинил, оксопиперидинил, оксопирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил, хинуклидинил, тиоморфолинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, 5,6,7,8-тетрагидро[1,6]нафтиридинил, декагидроизохинолинил и 2,3-дигидро-1H-изоиндолил.

Термин «гетероарил», используемый в настоящем изобретении, включает ароматические кольцевые системы, в том числе, но не ограничиваясь перечисленным, моноциклические, бициклические и трициклические кольца, которые имеют от 3 до 12 атомов, содержащие по меньшей мере один гетероатом, такой как азот, кислород или сера. С целью иллюстрации, которую не следует считать ограничивающей объем настоящего изобретения: азаиндолил, бензо(b)тиенил, бензимидазолил, бензофуранил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензоксадиазолил, фуранил, имидазолил, имидазопиридил, индолил, индолинил, индазолил, изоиндолинил, изоксазол, изотиазолил, оксадиазолил, оксазолил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пирролил, пирроло[2,3-d]пиримидинил, пиразоло[3,4-d]пиримидинил, хинолинил, хиназолинил, триазолил, тиазолил, тиофенил, тетрагидроиндолил, тетразолил, тиадиазолил, тиенил, тиоморфолинил или тропанил.

Использование термина «замещенный гетероциклический» (или гетероцикл) или «замещенный гетероарил» означает, что гетероциклическая группа замещена одним или несколькими заместителями, что может осуществить специалист в данной области, и приводит в результате к молекуле, которая является антагонистом CCR2. С целью иллюстрации, которую не следует рассматривать как ограничивающую объем настоящего изобретения, предпочтительные заместители для гетероцикла по настоящему изобретению каждый независимо выбран из необязательно замещенной группы, состоящей из алкенила, алкокси, алкоксиалкокси, алкоксиалкила, алкоксикарбонила, алкоксикарбонилгетероциклоалкокси, алкила, алкилкарбонила, алкилэфира, алкил-О-С(О)-, алкилгетероциклила, алкилциклоалкила, алкилнитрила

алкинила аминогрупп, амина, аминалкила, аминакарбонила, карбонитрила, карбонилалкокси, карбоксамида, CF_3 , CN , $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ циклоалкила, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ гетероциклила, $-\text{C}(\text{O})-$ алкила, $-\text{C}(\text{O})-$ циклоалкила, $-\text{C}(\text{O})$ гетероциклила, циклоалкила, диалкиламиноалкокси, диалкиламинокарбонилалкокси, диалкиламинокарбонила, галогена, гетероциклила, гетероциклоалкильной группы, гетероциклилокси, гидроксид, гидроксидалкила, нитро, OCF_3 , оксо, фенила, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CR}_3$, тетразолила, тиенилалкокси, трифторметилкарбониламино, трифторметилсульфонамида, гетероциклилалкокси, гетероциклил- $\text{S}(\text{O})_p$, циклоалкил- $\text{S}(\text{O})_p$, алкил- $\text{S}-$, гетероциклил- S , гетероциклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклотио, циклоалкилтио, $-\text{Z}^{105}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{Z}^{105}-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-\text{Z}^{200}$, $-\text{Z}^{105}-\text{N}(\text{R})-\text{S}(\text{O})_2-\text{Z}^{200}$, $-\text{Z}^{105}-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R})-\text{Z}^{200}$, $-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $\text{OR}-\text{C}(\text{O})$ гетероциклил- OR , R_c и $-\text{CH}_2\text{OR}_c$;

где R_3 представляет собой C_1-C_4 алкил, C_3-C_6 циклоалкил или фенил;

где p равно 0, 1 или 2;

где R_c для каждого случая независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{NR}_d\text{R}_e$, $-\text{E}-(\text{CH}_2)_t-\text{NR}_d\text{R}_e$, $-\text{E}-(\text{CH}_2)_t-\text{O}-$ алкил, $-\text{E}-(\text{CH}_2)_t-\text{S}-$ алкил или $-\text{E}-(\text{CH}_2)_t-\text{OH}$;

где t представляет собой целое число от приблизительно 1 до приблизительно 6;

Z^{105} для каждого случая независимо представляет собой ковалентную связь, алкил, алкенил или алкинил; и

Z^{200} для каждого случая независимо выбран из необязательно замещенной группы, выбранной из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, фенила, алкилфенила, алкенилфенила или алкинилфенила;

E представляет собой прямую связь, O , S , $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$ или NR_f , где R_f представляет собой H или алкил и R_d и R_e независимо представляют собой H , алкил, алканойл или SO_2 -алкил; или R_d , R_e и атом азота, к которому они присоединены, вместе образуют пяти- или шестичленное гетероциклическое кольцо.

Используемая в контексте настоящего изобретения группа «гетероциклоалкил», представляет собой гетероциклическую группу, которая связана с соединением алифатической группой, имеющей от одного до приблизительно восьми атомов углерода. Например, гетероциклоалкильная группа представляет собой морфолинометильную группу.

Используемый в контексте настоящего изобретения «алкил» означает C_1-C_8 и включает углеводороды с прямой или разветвленной цепью, которые являются полностью насыщенными. Предпочтительными алкилами являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, t -бутил, пентил, гексил и их изомеры. Используемый в контексте настоящего изобретения «алкенил» и «алкинил» означает C_2-C_8 и включает углеводороды с прямой или разветвленной цепью, которые содержат одну или более единиц ненасыщенности, одну или более двойных связей для алкенила и одну или более тройных связей для алкинила.

Используемые в контексте настоящего изобретения ароматические группы (или арильные группы) включают ароматические карбоциклические кольцевые системы (например, фенил и циклопентилдиенил) и конденсированные полициклические ароматические кольцевые системы (например, нафтил, бифениленил и 1,2,3,4-тетрагидронафтил).

Используемый в контексте настоящего изобретения циклоалкил означает C_3-C_{12} моноциклические или полициклические (например, бициклические, трициклические и

т.д.) углеводороды, которые являются полностью замещенными или имеют одну или более ненасыщенных связей, но не представляющих ароматическую группу.

Предпочтительными примерами циклоалкильной группы являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил и циклогексенил.

Используемые в контексте настоящего изобретения многие функциональные группы или заместители названы либо как «замещенные», либо «необязательно замещенные». В тех случаях, когда функциональная группа определена одним из этих терминов, если не указано иное, это означает, что любая часть функциональной группы, которая известна специалисту в данной области как доступная для замещения, может быть замещена, которая включает один или более заместителей, где, если более одного заместителя, то каждый заместитель выбран независимо. Такие способы замещения хорошо известны из уровня техники и/или представлены настоящим описанием. С целью иллюстрации, которую не следует рассматривать как ограничивающую объем настоящего изобретения, некоторые примеры групп, которые являются заместителями, представляют собой: алкенильные группы, алкоксигруппу (которая сама может быть замещена, например, $-O-C_1-C_6$ -алкил-OR, $-O-C_1-C_6$ -алкил- $N(R)_2$ и OCF_3), алкоксиалкокси, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилпиперидинилалкокси, алкильные группы (которые сами также могут быть замещены, например, $-C_1-C_6$ -алкил-OR, $-C_1-C_6$ -алкил- $N(R)_2$ и $-CF_3$), алкиламино, алкилкарбонил, алкилэфир, алкилнитрил, алкилсульфонил, amino, aminoалкокси, CF_3 , $CONH_2$, $COOH$, CN , циклоалкил, диалкиламино, диалкиламиноалкокси, диалкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонилалкокси, диалкиламиносульфонил, сложные эфиры ($-C(O)-OR$, где R представляет собой такие группы, как алкил, гетероциклоалкил (который может быть замещен), гетероцикл и т.д., которые могут быть замещены), галоген или галогруппу (F, Cl, Br, I), гидроксильная, морфолиноалкокси, морфолиноалкил, нитро, оксо, OCF_3 , необязательно замещенный фенил, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CF_3$ и сульфонил, N-алкиламино или N,N-диалкиламино (в котором алкильные группы также могут быть замещены).

Одно или более соединений по настоящему изобретению можно вводить человеку пациенту как таковые или в фармацевтических композициях, в которых они могут быть смешаны с биологически подходящими носителями или эксципиентами в дозах для лечения или облегчения симптомов заболевания или патологического состояния, как описано в настоящем изобретении. Смеси этих соединений также можно вводить пациенту в виде простой смеси или в виде соответствующим образом составленных фармацевтических композиций. Терапевтически эффективная доза относится к количеству соединения или соединений, достаточному для осуществления в результате профилактики или ослабления заболевания или патологического состояния, описанного в настоящем описании. Методики получения и введения соединений по настоящему изобретению можно найти в ссылках, хорошо известных специалисту в данной области, таких как «Remington's Pharmaceutical Sciences» Mack Publishing Co., Easton, PA, последняя редакция.

Подходящие пути введения могут, например, включать пероральное введение, глазными каплями, ректальное, через слизистые, местное или интестинальное введение; парентеральную доставку, в том числе внутримышечные, подкожные, интрамедуллярные инъекции, а также интратекальные, прямые внутрижелудочковые, внутривенные, внутривенные, интраназальные или интраглазные инъекции.

Альтернативно можно вводить соединение местным, а не системным образом, например путем инъекционного введения соединения непосредственно в место отека,

зачастую в композиции пролонгированного действия или замедленного высвобождения.

Кроме того, можно вводить лекарственное средство в системе направленной доставки лекарств, например в липосоме, покрытой антителом, специфичным в отношении эндотелиальных клеток.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены известным способом, например способами обычного перемешивания, растворения, грануляции, изготовления драже, отмучивания, эмульгирования, инкапсулирования, захвата или процессами лиофилизации.

Фармацевтические композиции для использования в соответствии с настоящим изобретением, таким образом, могут быть получены обычным способом с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей, содержащих эксципиенты и дополнительные вещества, которые облегчают обработку активных соединений в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически. Подходящий состав зависит от выбранного пути введения.

Для инъекции средства по изобретению могут быть получены в водных растворах, предпочтительно в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хэнкса, раствор Рингера или физиологический раствор. Для введения через слизистые в композиции используют смачивающие вещества, подходящие для барьера, через который проходит композиция. Такие смачивающие вещества в основном известны в данной области.

Для перорального введения соединения могут быть получены просто путем объединения активных соединений с фармацевтически приемлемыми носителями, хорошо известными из уровня техники. Такие носители позволяют получать соединения по изобретению в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, густых суспензий, суспензий и подобного для перорального приема пациентом, проходящим лечение. Фармацевтические препараты для перорального применения могут быть получены путем объединения активного соединения с твердым эксципиентом, необязательно измельчения полученной в результате смеси, и обработки смеси гранул с последующим добавлением подходящих дополнительных веществ, по желанию, для получения ядер таблеток или драже. Подходящими эксципиентами являются, в частности, наполнители, такие как сахара, в том числе лактоза, сахароза, маннитол или сорбитол; препараты целлюлозы, например, такие как кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и/или поливинилпирролидон (PVP). При желании могут быть добавлены дезинтегранты, такие как поперечносшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота, или их соли, такие как альгинат натрия.

Ядра драже снабжают подходящими покрытиями. Для этой цели могут быть использованы концентрированные растворы сахаров, которые необязательно могут содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, карбопол гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лака, и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты могут быть добавлены в покрытия для таблеток или драже для идентификации или характеристики различных сочетаний доз активного соединения.

Фармацевтические препараты, которые могут быть использованы перорально, включают твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметично

закрытые капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими, такими как крахмалы, и/или смазывающие вещества, такие как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы. Все композиции для перорального введения должны быть в дозах, подходящих для такого введения.

Для защечного применения композиции могут принимать форму таблеток или леденцов, полученных обычным способом.

Для введения путем ингаляции соединения для применения в соответствии с настоящим изобретением обычно доставляются в виде лекарственной формы аэрозольного спрея из находящихся под давлением упаковок или небулайзера, с применением подходящего пропеллента, например дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторметана, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае сжатого аэрозоля единица дозирования может быть определена путем обеспечения клапаном для доставки отмеренного количества. Капсулы и картриджи, например, из желатина для применения в ингаляторе или инжекторе для воздуха могут быть получены содержащими порошкообразную смесь соединения и подходящую порошкообразную основу, такую как лактоза или крахмал.

Соединения могут быть получены для парентерального введения путем инъекции, например болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составы для инъекции могут быть представлены в единичной лекарственной форме, например в ампулах или контейнерах с многократными дозами, с добавленным консервантом. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать средства для составления композиций, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства.

Фармацевтические композиции для парентерального введения включают водные растворы активных соединений в водорастворимой форме. Дополнительно, суспензии активных соединений могут быть получены в виде соответствующих масляных инъекционных суспензий. Подходящие лиофильные растворители или носители включают жирные масла, такие как кунжутное масло, или сложные эфиры синтетических жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Необязательно суспензия также может содержать подходящие стабилизаторы или средства, которые повышают растворимость соединения для получения высококонцентрированных растворов.

Альтернативно активный ингредиент может быть в форме порошка для разбавления подходящим наполнителем, например стерильной апиrogenной водой, до применения.

Соединения также могут быть получены в виде ректальных композиций, таких как суппозитории или удерживающие клизмы, например, содержащие обычные основания для суппозиториев, такие как масло какао или другие глицериды.

В дополнение к композициям, описанным ранее, соединения также могут быть получены в виде депо препаратов. Такие составы пролонгированного действия можно вводить путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно или путем

внутримышечной инъекции). Таким образом, например, соединения могут быть получены с подходящими полимерными или гидрофобными веществами (например, в виде эмульсии в подходящем масле) или ионообменными смолами, или в виде умеренно растворимых производных, например в виде умеренно растворимой соли.

Примером фармацевтического носителя для гидрофобных соединений по изобретению является система сорастворителей, содержащая бензиловый спирт, неполярное поверхностно-активное вещество, смешивающийся с водой органический полимер и водную фазу. Система сорастворителей может представлять собой систему сорастворителей VPD. VPD представляет собой раствор 3% мас./об. бензинового спирта, 8% мас./об. неполярного поверхностно-активного вещества полисорбат 80 и 65% мас./об. полиэтиленгликоля 300, доведенный до метки в абсолютном этаноле. Система сорастворителей VPD (VPD:5W) состоит из VPD, разведенного 1:1 5% декстрозой в водном растворе. Эта система сорастворителей хорошо растворяет гидрофобные соединения, и сама дает низкую токсичность при системном введении. Разумеется, пропорции системы сорастворителей могут варьироваться в значительной степени без нарушения ее растворимости и характеристик токсичности. Более того, элементы компонентов сорастворителей могут быть изменены: например, могут быть использованы другие неполярные поверхностно-активные вещества вместо полисорбата 80; размер фракции полиэтиленгликоля может быть изменен; другие биосовместимые полимеры могут заменять полиэтиленгликоль, например поливинилпирролидон; и другие сахара или полисахариды могут заменять декстрозу.

Альтернативно, могут быть использованы другие системы доставки для гидрофобных фармацевтических соединений. Липосомы и эмульсии являются хорошо известными примерами наполнителей или носителей системы доставки для гидрофобных лекарственных средств. Также могут быть использованы определенные органические растворители, такие как диметилсульфоксид, хотя обычно ценой большей токсичности. Дополнительно, соединения могут быть доставлены с использованием системы замедленного высвобождения, такой как полупроницаемые матрицы твердых гидрофобных полимеров, содержащих терапевтическое средство. Различные материалы для замедленного высвобождения были установлены и хорошо известны специалистам в данной области. Капсулы замедленного высвобождения могут в зависимости от их химической природы высвобождать соединения в течение от нескольких недель вплоть до 100 дней. В зависимости от химической природы и биологической стабильности терапевтического реагента могут быть использованы дополнительные стратегии стабилизации белков.

Фармацевтические композиции также могут содержать подходящие твердые или гелеобразные носители или эксципиенты. Примеры таких носителей или эксципиентов включают, но не ограничиваясь перечисленным, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, крахмалы, производные целлюлозы, желатин и полимеры, такие как полиэтиленгликоли.

Многие соединения по настоящему изобретению могут быть предоставлены в виде солей с фармацевтически приемлемыми противоионами. Фармацевтически совместимые соли могут быть образованы со многими кислотами, в том числе, но не ограничиваясь перечисленным, соляной, серной, уксусной, молочной, винной, яблочной, янтарной, и т.д. Соли имеют тенденцию быть более растворимыми в водных или других протонных растворителях, чем соответствующие формы свободных оснований.

Фармацевтические композиции, подходящие для использования в настоящем

изобретении, включают композиции, где активные ингредиенты содержатся в эффективном количестве для достижения намеченной цели. Более конкретно, терапевтически эффективное количество означает количество, эффективное для профилактики развития или для облегчения существующих симптомов у пациента, проходящего лечение. Определение эффективных количеств находится в компетенции специалистов в данной области.

Для любого соединения, используемого в способе по настоящему изобретению, терапевтически эффективная доза может быть определена изначально на основании клеточных исследований. Например, доза может быть получена на клеточных или животных моделях для достижения диапазона циркулирующей концентрации, который включает IC_{50} , определенную в клеточных исследованиях (т.е. концентрация тестируемого соединения, которая осуществляет половину максимального ингибирования заданной активности CCR2). В некоторых случаях целесообразно определять IC_{50} в присутствии 3-5% сывороточного альбумина, поскольку такое определение аппроксимирует эффекты связывания белков плазмы на соединение. Такая информация может быть использована для более точного определения доз, применяемых у людей. Далее, наиболее предпочтительные соединения для системного введения эффективно ингибируют CCR2 передачу сигнала в интактных клетках на уровнях, которые безопасно достигаются в плазме.

Терапевтически эффективные дозы относятся к такому количеству соединения, которое приводит к облегчению симптомов у пациента. Токсичность и терапевтическая эффективность таких соединений может быть определена стандартными фармацевтическими процедурами в клеточных культурах или у экспериментальных животных, например, для определения максимально переносимой дозы (MTD) и ED_{50} (эффективной дозы для 50% максимального ответа). Отношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс и может быть выражено как соотношение между MTD и ED_{50} . Соединения, которые демонстрируют высокие терапевтические индексы, являются предпочтительными. Данные, полученные в результате анализа клеточных культур и исследований на животных, могут быть использованы для составления интервала доз для применения у людей. Дозы таких соединений предпочтительно лежат в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED_{50} с небольшой токсичностью или без токсичности. Доза может варьировать в пределах этого интервала в зависимости от используемой лекарственной формы и пути введения. Точный состав, путь введения и доза могут быть выбраны персональным лечащим врачом с точки зрения состояния пациента. (Смотрите, например, Fingl et al., 1975, в «The Pharmacological Basis of Therapeutics», Ch. 1 p1). При лечении кризов, экстренном введении болюса или инфузионном подходе MTD может потребоваться для получения быстрого ответа.

Количество доз и интервал могут быть подобраны индивидуально для обеспечения уровней в плазме активного вещества, которых достаточно для поддержания CCR2 модулирующих эффектов, или минимальной эффективной концентрации (MEC). MEC будет варьироваться для каждого соединения, но может быть определена по данным *in vitro*; например концентрация, необходимая для достижения 50-90% ингибирования CCR2, с использованием анализов, описанных в настоящем изобретении. Дозы, необходимые для достижения MEC, будут зависеть от индивидуальных характеристик и пути введения. Однако ВЭЖХ анализ или биологические исследования могут быть использованы для определения плазменных

концентраций.

Интервалы доз также можно определить, используя значение МЕС. Соединения следует вводить, используя схему, которая поддерживает уровни в плазме выше МЕС в течение 10-90% времени, предпочтительно между 30-90% и наиболее предпочтительно между 50-90% до достижения желаемого облегчения симптомов. В случаях местного введения или селективного захвата эффективная местная концентрация лекарственного средства может не быть сопоставимой с концентрацией в плазме.

Количество вводимой композиции будет, разумеется, зависеть от пациента, проходящего лечение, от массы тела пациента, тяжести заболевания, способа введения и мнения лечащего врача.

Композиции могут, при желании, быть представлены в упаковке или дозаторе, которые могут содержать одну или более единичных лекарственных форм, содержащих активный ингредиент. Упаковка может, например, содержать металлическую фольгу или полимерную пленку, такую как блистерная упаковка. Упаковка или дозатор могут быть снабжены инструкциями по применению. Композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению, полученные в совместимом фармацевтическом носителе, также могут быть получены, помещены в соответствующий контейнер и маркированы для лечения указанного состояния.

В некоторых составах может быть полезным использовать соединения по настоящему изобретению в форме частиц очень маленького размера, например, полученные путем измельчения в кипящем слое.

Применение соединений по настоящему изобретению в производстве фармацевтических композиций проиллюстрировано следующим описанием. В настоящем описании термин «активное соединение» означает любое соединение по изобретению, но в особенности любое соединение, которое является конечным продуктом одного из предыдущих примеров.

а) Капсулы

При получении капсул 10 частей по массе активного соединения и 240 частей по массе лактозы могут быть дезагрегированы и перемешаны. Этой смесью можно заполнить твердые желатиновые капсулы, каждая капсула содержит единичную дозу или часть единичной дозы активного соединения.

б) Таблетки

Таблетки могут быть получены, например, из следующих ингредиентов.

Части по массе	
Активное соединение	10
Лактоза	190
Кукурузный крахмал	22
Поливинилпирролидон	10
Стеарат магния	3

Активное соединение, лактозу и некоторое количество крахмала, можно дезагрегировать, перемешать, и полученная в результате смесь может быть гранулирована с раствором поливинилпирролидона в этаноле. Сухой гранулят может быть перемешан со стеаратом магния и оставшимся крахмалом. Затем смесь прессуют в таблеточной машине с получением таблеток, каждая из которых содержит единичную дозу или часть единичной дозы активного соединения.

с) Таблетки с кишечнорастворимым покрытием

Таблетки могут быть получены способом, описанным выше в пункте (b). На таблетки может быть нанесено кишечнорастворимое покрытие обычным способом,

используя раствор 20% ацетатфталата целлюлозы и 3% диэтилфталата в этаноле: дихлорметане (1:1).

d) Суппозитории

При получении суппозиторий, например, 100 частей по массе активного вещества может быть включено в 1300 частей по массе триглицеридной основы для суппозиторий, и смесь формируют в суппозитории, каждый из которых содержит терапевтически эффективное количество активного ингредиента.

В композициях по настоящему изобретению активное соединение при желании может быть связано с другими совместимыми фармацевтически активными ингредиентами. Например, соединения по настоящему изобретению можно вводить в сочетании с другим терапевтическим средством, которое, как известно, лечит заболевание или патологическое состояние, описанное в настоящем изобретении. Например, с одним или более дополнительными фармацевтическими средствами, которые ингибируют или предотвращают продукцию VEGF или ангиопоэтинов, ослабляют внутриклеточные реакции на VEGF или ангиопоэтины, блокируют внутриклеточную передачу сигнала, ингибируют гиперпроницаемость сосудов, снижают воспаление или ингибируют или предотвращают образование отеков или неоваскуляризацию. Соединения по настоящему изобретению можно вводить до, после или одновременно с дополнительным фармацевтическим средством независимо от применяемого курса введения. Дополнительные терапевтические средства включают, но не ограничиваясь перечисленным, противоотечные стероиды, NSAID, ингибиторы gas, анти-TNF средства, анти-IL1 средства, антигистаминные средства, PAF-антагонисты, ингибиторы COX-1, ингибиторы COX-2, ингибиторы NO синтазы, ингибиторы Akt/PTB, ингибиторы IGF-1R, ингибиторы PKC, ингибиторы PI3 киназы, ингибиторы кальциневрина и иммуносупрессанты. Соединения по настоящему изобретению и дополнительные фармацевтические средства действуют либо суммарно, либо синергетически. Таким образом, введение такого сочетания веществ, которые ингибируют ангиогенез, сосудистую гиперпроницаемость и/или ингибируют образование отеков, может обеспечить большее облегчение повреждающих действий гиперпролиферативного нарушения, ангиогенеза, сосудистой гиперпроницаемости или отека, чем введение любого из веществ по отдельности. При лечении злокачественных заболеваний сочетания с антипролиферативными или цитотоксическими химиотерапевтическими средствами или излучением включены в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение также включает применение соединения формулы (I) в качестве лекарственного средства.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его солей в производстве лекарственного средства для лечения сосудистой гиперпроницаемости, ангиогенез-зависимых нарушений, пролиферативных заболеваний и/или нарушений иммунной системы у млекопитающих, в частности у людей.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения сосудистой гиперпроницаемости, неадекватной неоваскуляризации, пролиферативных заболеваний и/или нарушений иммунной системы, который предусматривает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) млекопитающему, в частности человеку, нуждающемуся в этом.

Сведения всех ссылок, в том числе журнальных статей, патентов и опубликованных патентных заявок, включены в настоящее описание в качестве ссылки в полном

объеме.

Ферментативные исследования

Анализы для скрининга соединений формулы (I)

Эффективность *in vitro* соединений при антагонистическом воздействии на CCR2, рассматриваемом в настоящем изобретении или описанном в уровне техники, может быть определена с помощью способов, подробно описанных ниже.

Клетки CHO, экспрессирующие либо CCR2b человека либо CCR2 мыши, получали следующим образом. кДНК CCR2b человека (клонированную из крови человека) и CCR2 мыши (клонированную из головного мозга мыши или PEC) клонировали в плазмиду pcDNA3.1 (от Invitrogen). Полученные в результате плазмиды по отдельности трансфицировали в клетки CHO, экспрессирующие Ga16 человека (от Molecular Devices). Последовательности открытых рамок считывания трансфицированного CCR2 в полученных в результате клеточных линиях были идентичны таковым CCR2b человека (NM_000648) и CCR2 мыши (NM_00915.1) соответственно.

Ингибирование связывания MCP-1 с hCCR2 или mCCR2

Анализы радиолигандного связывания проводили на клетках CHO, экспрессирующих либо CCR2B человека и Ga₁₆ сопряженный белок либо CCR2 мыши и Ga₁₆ сопряженный белок. Все соединения растворяли в ДМСО и исследование проводили при конечной концентрации ДМСО 1% (об./об.). [¹²⁵I]-меченный MCP-1 человека и мыши приобретали у PerkinElmer. Немеченый MCP-1 человека и мыши приобретали у Reprotech. Исследования на клетках, экспрессирующих CCR2B человека, проводили с MCP-1 человека, а исследования на клетках, экспрессирующих CCR2 мыши, проводили с MCP-1 мыши.

Соединения серийно разбавляют в ДМСО до разведения в буфере для исследования (25 mM HEPES, pH 7,4, 5 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 0,5% BSA) с криоконсервированными клетками CHO, экспрессирующими либо CCR2B человека и Ga₁₆ сопряженный белок либо CCR2 мыши и Ga₁₆ сопряженный белок (50×10³/лунку) и [¹²⁵I]-MCP-1 (50 пМ для CCR2 человека, 100 пМ для CCR2 мыши). Реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 90 минут до переноса на фильтровальные пластины GF/C (PerkinElmer), предварительно обработанные 0,3% полиэтиленимином в течение 2 часов при 4°C. Фильтровальные пластины промывали шесть раз ледяным промывочным буфером (25 mM HEPES, pH 7,4, 5 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 500 mM NaCl), и сушили до добавления 50 мкл/лунку Microscint в каждую лунку. Пластины считали на сцинтилляционном счетчике Packard Topcount, где определено фоновое связывание 100 нМ MCP-1, и контрольное суммарное связывание определено добавлением ДМСО вместо тестируемого соединения. Значения радиоактивности (имп./мин) использовали для расчета процента ингибирования при заданной концентрации соединения и данные аппроксимировали к сигмовидной кривой в полулогарифмических координатах для определения значений IC₅₀.

Ингибирование MCP-1-индуцированного высвобождения кальция в клетках, экспрессирующих hCCR2 или mCCR2

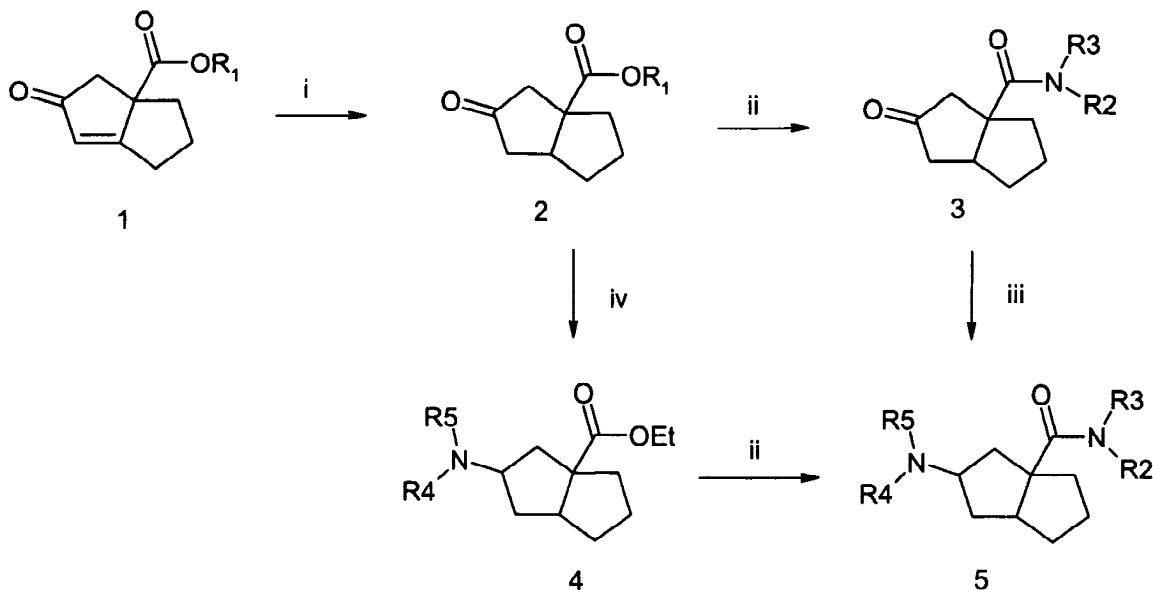
Исследования избыточного выхода кальция проводили на клетках CHO, экспрессирующих либо CCR2B человека и Ga₁₆ сопряженный белок, либо CCR2 мыши и Ga₁₆ сопряженный белок. Все соединения растворяли в ДМСО и исследования проводили при конечной концентрации ДМСО 1% (об./об.). MCP-1 человека и мыши приобретали у Reprotech и использовали в конечной исследуемой концентрации 10 нМ. Исследования на клетках, экспрессирующих CCR2B человека, проводили с MCP-1

человека, а исследования на клетках, экспрессирующих CCR2 мыши, проводили с MCP-1 мыши.

Вкратце, клетки культивировали в течение ночи в микротитровальном планшете при 40000 на лунку. На следующий день полученные в результате адгезивные клетки инкубировали в буфере для исследования (20 мМ HEPES pH 7,4, 0,1% бычьего сывороточного альбумина и 2,5 мМ Probenesid в забуференном растворе Хэнкса), содержащем 5 мкг/мл мкМ красителя Fluo-4 (Molecular Probes), при комнатной температуре в течение 60 мин. Буфер для исследования, содержащий краситель, удаляли и заменяли буфером для исследования без красителя. Исследования избыточного выхода кальция проводили на приборе FLIPR Tetra (Molecular Devices) путем добавления соединения к клеткам после добавления MCP-1 и измеряли изменения флуоресценции как функцию времени. Максимальное и минимальное значения флуоресценции определяли, используя 100 нМ MCP-1 и добавление буфера соответственно. Значения флуоресценции использовали для расчета процента ингибирования при заданной концентрации соединения и данные аппроксимировали к сигмовидной кривой в полулогарифмических координатах для определения значений IC₅₀.

Соединения по изобретению могут быть получены с помощью схемы синтеза, показанной на схеме А. Исходные вещества являются коммерчески доступными или могут быть получены способами, описанными в настоящем изобретении, или способами, которые хорошо известны специалистам в области органической химии. Варианты, используемые на этой схеме, определены в описании или в формуле изобретения. Общие методики отмечены в круглых скобках.

Схема А



Способ получения 2-аминооктагидропентален-3α-карбоксамидных соединений по настоящему изобретению проиллюстрирован на схеме А. На схеме А, стадия i, соответственно замещенный 4,5,6,6α-тетрагидропентален-2(1H)-он 1 гидрогенизируют, обычно в присутствии водорода и металлического катализатора (такого как Pd/C) в органическом растворителе (таком как EtOH). Гидролиз сложных эфиров, обычно проводимый в органическом растворителе, таком как ТГФ, обработанный водным гидроксидом натрия, после чего амидом, соединяющимся с подходящим амином (стадия ii), дает промежуточное соединение 3. Реакция соединения амида кетона с подходящим образом замещенным амином обычно протекает в органическом

растворителе (таком как DMA) в присутствии основания (такого как Et₃N) и активирующего агента (такого как НОВТ) и связующего реагента (такого как PS-карбодиимид) при температуре окружающей среды. Реакцию восстановительного аминирования (стадии iii или iv) обычно проводят в органическом растворителе (таком как 1,2-дихлорэтан) при комнатной температуре с триацетоксиборгидридом натрия и уксусной кислотой. Сложный эфир 4 функционализируют, используя химическую реакцию, аналогичную описанной выше на стадии (ii), с получением продукта 5. Продукт 5 затем может быть выделен и очищен с использованием стандартных методик (таких как кристаллизация, колоночная флэш-хроматография или жидкостная хроматография с обращенной фазой).

СОКРАЩЕНИЯ

DCE	Дихлорэтан
DCM	Дихлорметан
DMA	N,N-Диметилацетамид
DMCO	Диметилсульфоксид
Et ₃ N	Триэтиламин
Et ₂ O	Диэтиловый эфир
НОВТ	1-Гидроксибензотриазол
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
MgSO ₄	Сульфат магния
i-PrOH	2-Пропанол
n-PrOH	1-Пропанол
PS-карбодиимид	N-Циклогексилкарбодиимид-N'-пропилоксиметилполистирол
RP	Обращенная фаза
R _t	Время удерживания
ТГФ	Тетрагидрофуран

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СИНТЕЗА

Аналитические данные включены либо в иллюстрациях общих методик, либо в таблицах примеров. Если не указано иное, все данные ¹H- или ¹³C-ЯМР получены на приборе Varian Mercury Plus 400 MHz; химические сдвиги приведены в частях на миллион (м.д.). Аналитические данные высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) либо подробно описаны в экспериментах, либо на них дана ссылка в таблицах условий ВЭЖХ, используя строчную букву для обозначения способа, в таблице А.

Таблица А Перечень способов ВЭЖХ	
Способ	Условия ВЭЖХ Если не указано иное, подвижная фаза А представляла собой 10 мМ ацетат аммония, подвижная фаза В представляла собой ацетонитрил квалификации «для ВЭЖХ».
a	5-95% В на протяжении 3,7 мин с удерживанием при 95% В в течение 1 мин (скорость потока 1,3 мл/мин). Колонка 4,6×50 мм Waters Atlantis dC18 (частицы 5 мкм). Способы выявления представляют собой диодную матрицу (DAD) и испарительную детекцию светорассеяния (ELSD), а также позитивную/негативную электрораспылительную ионизацию.
b	5-60% В на протяжении 1,5 мин, затем 60-95% В до 2,5 мин с удерживанием при 95% В в течение 1,2 мин (скорость потока 1,3 мл/мин). Колонка 4,6×30 мм Vydac Genesis C8 (частицы 4 мкм). Способы выявления представляют собой диодную матрицу (DAD) и испарительную детекцию светорассеяния (ELSD), а также позитивную/негативную электрораспылительную ионизацию.
c	5-95% В через 3,7 мин с удерживанием при 95% В в течение 1 мин (скорость потока 1,3 мл/мин). Колонка 4,6×50 мм Waters Atlantis dC18 (частицы 5 мкм). Способы выявления представляют собой диодную матрицу (DAD) и испарительную детекцию светорассеяния (ELSD), а также позитивную/негативную химическую ионизацию при атмосферном давлении (APCI).

d	10-70% градиент за 19 мин изопропанола в гептане с 0,2% диэтиламино на колонке Daicel AD-H (4,6×250 мм) при 35°C и скорости потока 1,0 мл/мин (УФ длина волны наблюдения = 265 нм).
---	---

ОБЩИЕ МЕТОДИКИ И ПРИМЕРЫ

Общие схемы синтеза, которые были использованы для получения большинства соединений, описанных в настоящей заявке, описаны ниже на схемах 1-2.

Схема 1. Общий путь синтеза для получения октагидропентален-3a-карбоксамидов (общая методика А, В)

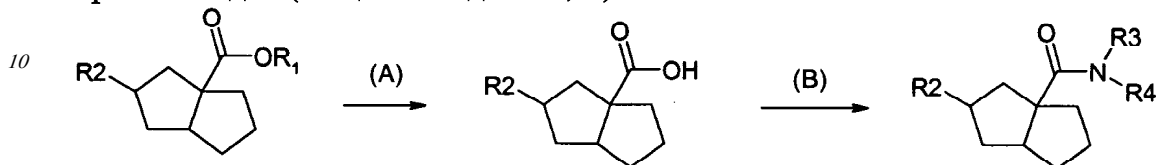
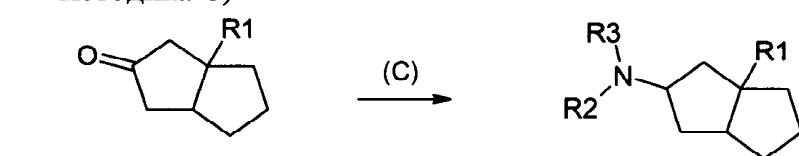


Схема 2. Общий путь синтеза для получения 2-аминооктагидропенталенов (общая методика С)



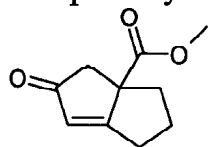
Перечень общих методик:

Общая методика А: Гидролиз сложного эфира до карбоновой кислоты.

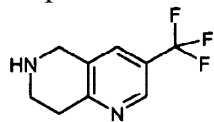
Общая методика В: Получение амида посредством пептидного соединения.

Общая методика С: Получение амина путем восстановительного аминирования.

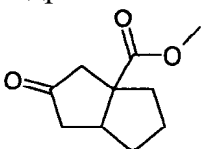
Промежуточные соединения:



Метил 5-оксо-1,2,3,3a,4,5-гексагидропентален-3a-карбоксилат получали способом, подробно описанным в J. Org. Chem. 1981, 46, 2816-2818.

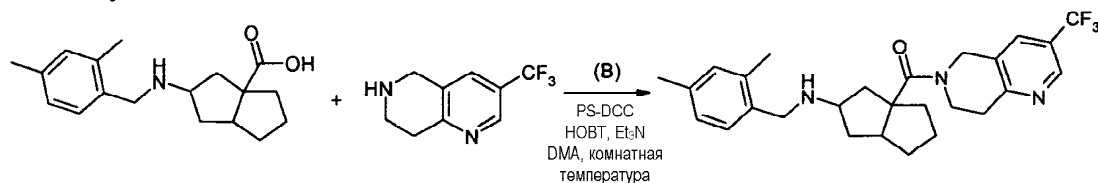


3-Трифторметил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,6]нафтиридин получали способом, подробно описанным в WO 2005/044264.

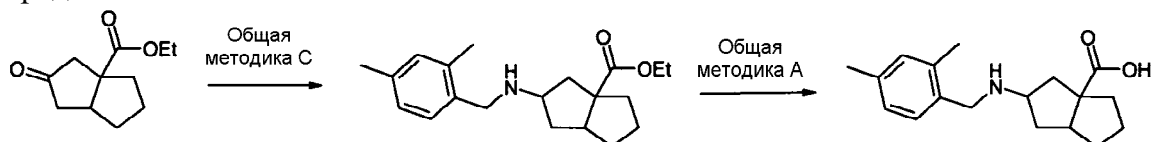


Метил 2-оксооктагидропентален-3a-карбоксилат: Метил 5-оксо-1,2,3,3a,4,5-гексагидропентален-3a-карбоксилат (2,5 г, 12,8 ммоль) в этаноле (25 мл) продували азотом в течение примерно 10 минут при перемешивании. Добавляли палладий на угле (0,043 г, 20 моль.%) и реакционный сосуд продували азотом в течение примерно 10 минут. Поток азота останавливали и сосуд промывали струей водорода. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода. Сосуд промывали струей азота в течение приблизительно 20 минут. Реакционную смесь пропускали через слой Celite® и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя 25% этилацетатом/гептаном) с получением этил 2-оксооктагидропентален-3a-карбоксилата (2,04 г, 10,4 ммоль, 81%).

Буквенные коды общих методик составляют путь синтеза конечного продукта. Рассчитанный пример определения такого пути приведен ниже с использованием синтеза препарата № 3, в качестве неограничивающего пояснения. Препарат № 3 ([2-(2,4-диметилбензиламино)гексагидропентален-3а-ил]-(3-трифторметил-7,8-дигидро-5Н-[1,6]нафтиридин-6-ил)метанон) получали из 2-(2,4-



Кислоту получали, используя путь (С, А). Он переводится в следующую последовательность, где исходное вещество кислоты, используемое в общей методике В, представляет собой продукт следующих методик С и А в заданном порядке.



Общая методика А: Гидролиз сложного эфира до карбоновой кислоты

В смесь сложного эфира (1 эквивалент) в органическом растворителе (предпочтительно ТГФ) добавляют водный раствор неорганического гидроксида (1-30 эквивалентов, предпочтительно приблизительно 10 эквивалентов) (предпочтительно гидроксид натрия). Реакционную смесь перемешивают при приблизительно 20-50°C (предпочтительно при приблизительно 25°C) в течение приблизительно 1-24 ч (предпочтительно приблизительно 18 ч). Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток разделяют между органическим растворителем (предпочтительно DCM) и водой, затем отделяют и сушат над поглотителем влаги (предпочтительно сульфатом магния) и концентрируют. Сырой продукт дополнительно может быть очищен с помощью хроматографии или кристаллизации или использован без дополнительной очистки.

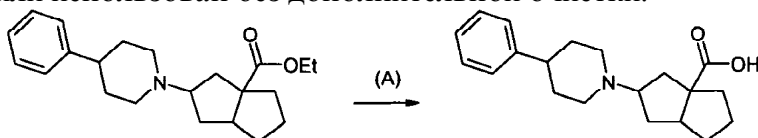


Иллюстрация общей методики А

Препарат № 1:

2-(4-Фенилпиперидин-1-ил)гексагидропентален-3а-карбоновая кислота

В раствор этил 2-(4-фенилпиперидин-1-ил)октагидропентален-3а-карбоксилата (1,85 г, 5,42 ммоль) в ТГФ (35 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (2,16 г, 54,2 ммоль) в воде (35 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение приблизительно 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт экстрагировали в DCM (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (3×50 мл) и сушили над MgSO₄. Концентрирование в вакууме давало 2-(4-фенилпиперидин-1-ил)гексагидропентален-3а-карбоновую кислоту (1,70 г), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Общая методика В: Получение амида путем пептидного соединения

Смесь кислоты (1 эквивалент), подходящим образом замещенный амин (1-5 эквивалентов, предпочтительно 1 эквивалент), связующий реагент (1-10 эквивалентов, предпочтительно 1,5 эквивалента, предпочтительно PS-карбодиимид), активирующий реагент (1-3 эквивалента, предпочтительно 1 эквивалент, предпочтительно НОВТ) и основание (1-10 эквивалентов, предпочтительно 1 эквивалент, предпочтительно Et₃N) в органическом растворителе (предпочтительно DMA) перемешивают при приблизительно 20-50°C (предпочтительно при приблизительно 25°C) в течение приблизительно 1-72 ч (предпочтительно приблизительно 48 ч). Смолу удаляют фильтрованием и растворитель удаляют при пониженном давлении. Сырой продукт может быть очищен с помощью хроматографии или кристаллизации.

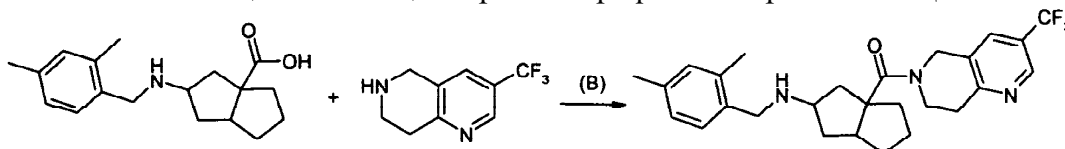


Иллюстрация общей методики В

Препарат № 2:

{2-[(2,4-Диметилбензил)амино]гексагидропентален-3а-ил}-(3-трифторметил-7,8-дигидро-5Н-[1,6]нафтиридин-6-ил)метанон

Смесь 2-((2,4-диметилбензил)(метил)амино)октагидропентален-3а-карбоновой кислоты (0,075 г, 0,25 ммоль), 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина (0,050 г, 0,25 ммоль), N-((3-(4-метилбензилокси)пропилимино)метил)циклогексанамина (связанного смолой, 1,42 ммоль/г, 0,262 г, 0,373 ммоль), 1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ола (0,034 г, 0,25 ммоль) и триэтиламина (0,025 г, 0,25 ммоль) в DMA (3,1 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение приблизительно 48 ч. Смолу удаляли фильтрованием и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью RP-ВЭЖХ с получением {2-[(2,4-диметилбензил)метиламино]гексагидропентален-3а-ил}-(3-трифторметил-7,8-дигидро-5Н-[1,6]нафтиридин-6-ил)метанона (0,026 г). RP-ВЭЖХ (таблица А, способ b) R_t 1,78 мин; m/z: (M+H)⁺ 472.

Общая методика С: Получение амина путем восстановительного аминирования

В раствор кетона (1 эквивалент) в органическом растворителе (предпочтительно DCE) добавляют амин (1-5 эквивалентов, предпочтительно 1 эквивалент) и смесь перемешивают при приблизительно 20-50°C (предпочтительно при приблизительно 25°C) в течение приблизительно 1-72 ч (предпочтительно приблизительно 2 ч), затем добавляют восстановитель (1-10 эквивалентов, предпочтительно приблизительно 1,5 эквивалента, предпочтительно триацетоксиборгидрид натрия) с кислотной присадкой или без нее (приблизительно 1-5 эквивалентов, предпочтительно приблизительно 1,5 эквивалента, предпочтительно уксусной кислотой). Затем смесь перемешивают при приблизительно 20-50°C (предпочтительно при приблизительно 25°C) в течение приблизительно 1-72 ч (предпочтительно приблизительно 18 ч). Реакцию гасят добавлением водного основания (предпочтительно водного бикарбоната натрия), а затем разделяют органическим растворителем (предпочтительно DCM). Растворитель удаляют при пониженном давлении. Сырой продукт дополнительно может быть очищен хроматографией или кристаллизацией.

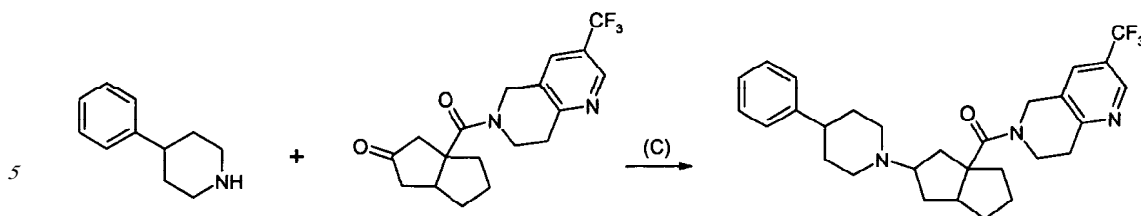


Иллюстрация общей методики С

Препарат № 3:

[2-(4-Фенилпиперидин-1-ил)гексагидропентален-3а-ил]-(3-трифторметил-7,8-дигидро-5Н-[1,6]нафтиридин-6-ил)метанол

В раствор 3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1Н)-она (0,175 г, 0,497 ммоль) в DCE (4,3 мл) добавляли 4-фенилпиперидин (0,080 г, 0,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение приблизительно 2 ч, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,158 г, 0,745 ммоль) и уксусную кислоту (0,043 мл, 0,74 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение приблизительно 18 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия и продукт экстрагировали в DCM (3×10 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении и сырое вещество очищали с помощью RP-ВЭЖХ с получением [2-(4-фенилпиперидин-1-ил)гексагидропентален-3а-ил]-(3-трифторметил-7,8-дигидро-5Н-[1,6]нафтиридин-6-ил)метанола в виде смеси четырех

диастереомеров (0,075 г). RP-ВЭЖХ (таблица А, способ с) R_t 2,05 мин; m/z : $(M+H)^+$ 498. Кроме того, диастереомеры разделяли, используя двухстадийный метод хиральной ВЭЖХ (Стадия 1: Разделение диастереоизомеров: изократическое с использованием 85% гептана, 7,5% метанола, 7,5% этанола с 0,2% диэтиламином на колонке Daicel OD-H (20×250 мм) при 35°C и скорости потока 12 мл/мин (наблюдение при УФ длине волны = 265 нм). Стадия 2: Разделение энантиомеров: 10-70% градиент за 19 мин изопропанола в гептане с 0,2% диэтиламином на колонке Daicel AD-H (20×250 мм) при 35°C и скорости потока 16 мл/мин (наблюдение при УФ длине волны = 265 нм) с получением четырех энантиомеров - абсолютная конфигурация каждого соединения не была определена. Изомер 1: RP-ВЭЖХ (таблица А, способ d) R_t 12,66 мин. Изомер 2: RP-ВЭЖХ (таблица А, способ d) R_t 13,57 мин. Изомер 3: RP-ВЭЖХ (таблица А, способ d) R_t 8,46 мин. Изомер 4: RP-ВЭЖХ (таблица А, способ d) R_t 11,76 мин.

Таблица 1

Примеры, синтезированные с использованием общей методики В

Амин	Ядро	Продукт	№ приме-ра	ВЭЖХ R_t (способ)	m/z или 1H -ЯМР (d_6 -DMSO, 400 МГц)
3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин	2-(метил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)октагидропентален-3а-карбоновая кислота (С, А)		1,1	1,57 мин (b)	$(M+H)^+$ 452
1-(4-(трифторметил)фенил)пиперазин	2-(метил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)октагидропентален-3а-карбоновая кислота (С, А)		1,2	1,88 мин (b)	$(M+H)^+$ 480
2-(пирролидин-1-ил)этанамин	2-(метил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)октагидропентален-3а-карбоновая кислота (С, А)		1,3	0,82 мин (b)	$(M+H)^+$ 364

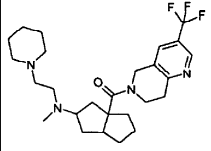
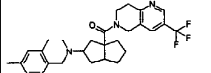
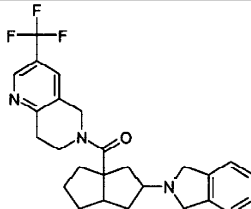
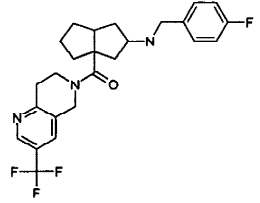
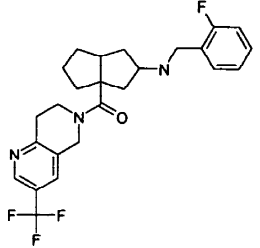
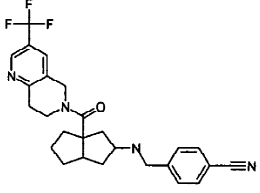
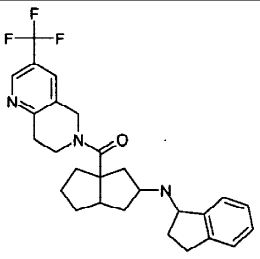
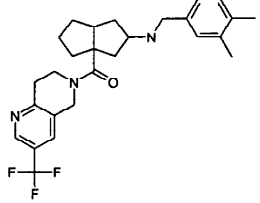
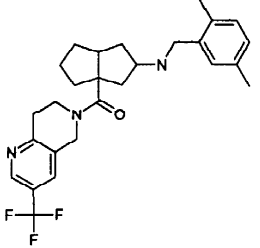
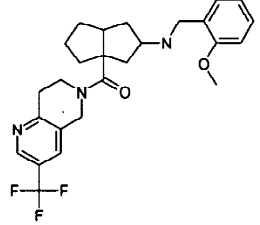
5	3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин	2-(метил(2-(пиперидин-1-ил)этил)амино)октагидро пентален-3а-карбоновая кислота (С, А)		1,4	1,45 мин (b)	(M+H) ⁺ 479
	3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин	2-[(2,4-диметилбензил)метиламино]гексагидропентален-3а-карбоновая кислота (С, А)		1,5	2,06 мин (с)	(M+H) ⁺ 486

Таблица 2

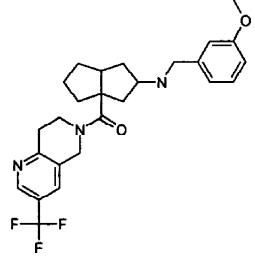
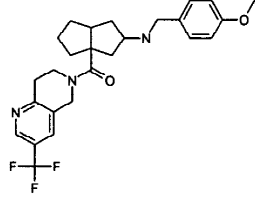
Примеры, синтезированные с использованием общей методики С

Амин	Ядро	Продукт	№ приме- ра	ВЭЖХ R _t (способ)	m/z или ¹ H- ЯМР (d ₆ - DMCO , 400 МГц)
(2,4-диметилбензил)метиламин	3а-[4-(3- трифторметилфенил)пиперазин-1- карбонил]гексагидропентален-2- он (А, В)				

50	2,3-дигидро-1H-изоиндол	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,5	1,78 мин (а)	(M+H) ⁺ 456
----	-------------------------	--	--	-----	--------------	------------------------

5	4-фторбензиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,6	1,81 мин (а)	(M+H) ⁺ 462
10	2-фторбензиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,7	1,77 мин (а)	(M+H) ⁺ 462
15	4-аминометилбензонитрил	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,8	1,75 мин (а)	(M+H) ⁺ 469
20						
25	индан-1-иламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,9	1,83 мин (а)	(M+H) ⁺ 470
30	3,4-диметилбензиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,10	1,93 мин (а)	(M+H) ⁺ 472
35	2,5-диметилбензиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,11	1,93 мин (а)	(M+H) ⁺ 472
40						
45	2-метоксibenзиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,12	1,83 мин (а)	(M+H) ⁺ 474
50						

5

3-метоксибензиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,13	1,79 мин (а)	(M+H) ⁺ 474
4-метоксибензиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,14	1,85 мин (а)	(M+H) ⁺ 474

10

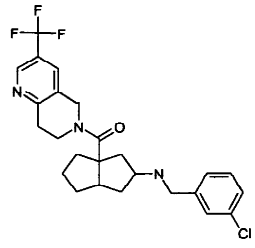
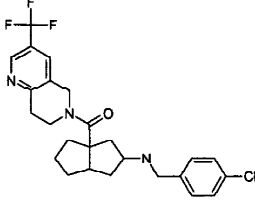
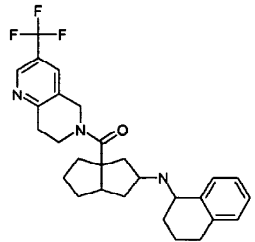
15

20

25

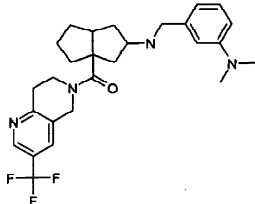
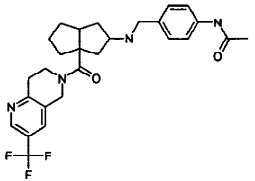
30

35

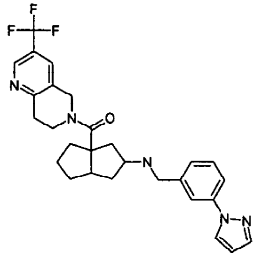
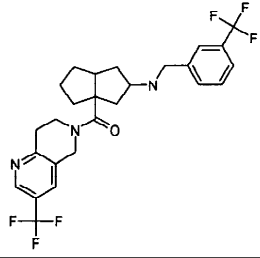
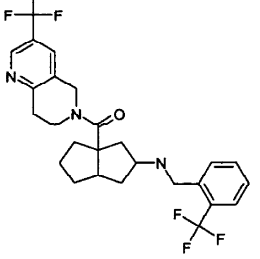
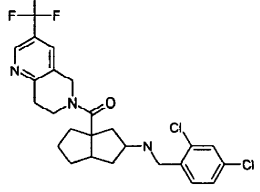
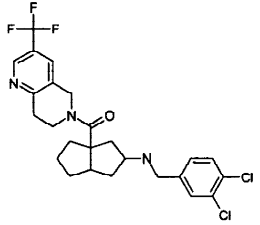
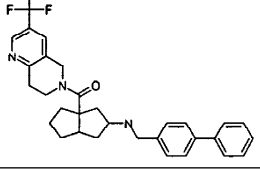
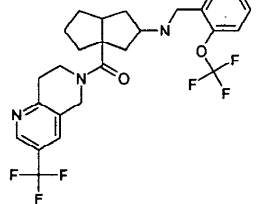
3-хлорбензиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,15	1,93 мин (а)	(M+H) ⁺ 478
4-хлорбензиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,16	1,9 мин (а)	(M+H) ⁺ 478
1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-иламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,17	1,96 мин (а)	(M+H) ⁺ 484

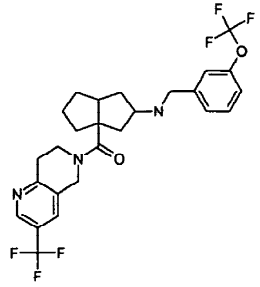
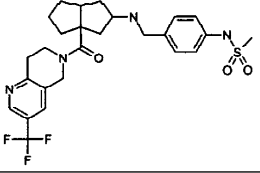
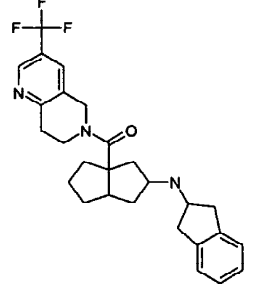
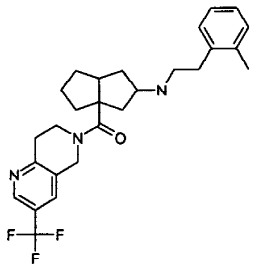
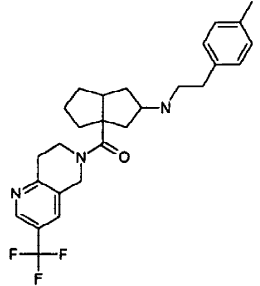
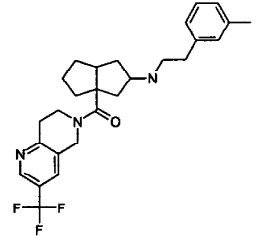
40

45

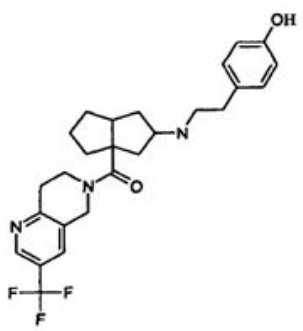
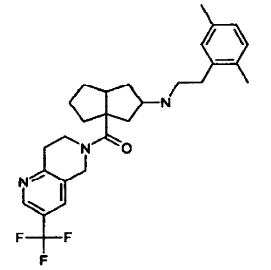
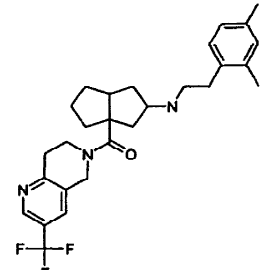
(3-аминометилфенил)диметиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,18	1,88 мин (а)	(M+H) ⁺ 487
N-(4-аминометилфенил)ацетамид	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,19	1,61 мин (а)	(M+H) ⁺ 501

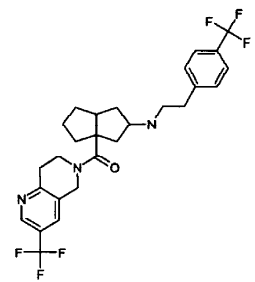
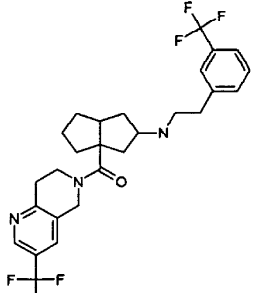
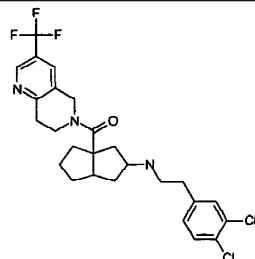
50

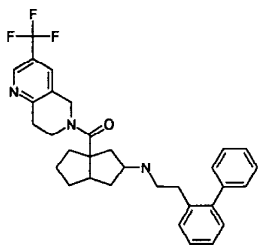
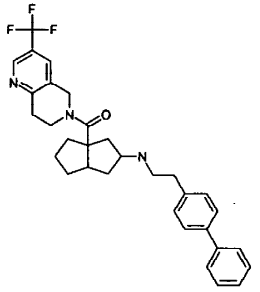
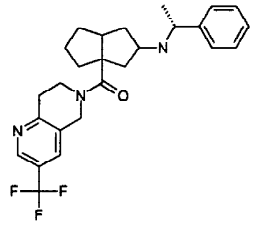
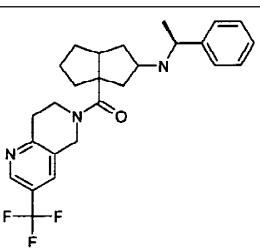
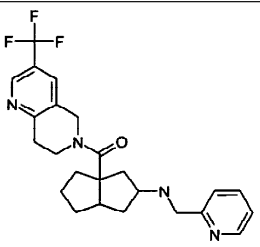
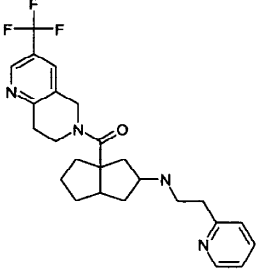
5	3-пиразол-1-илбензиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,20	1,79 мин (а)	(M+H) ⁺ 510
10	3-трифторметилбензиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,21	2,22 мин (а)	(M+H) ⁺ 512
15	2-трифторметилбензиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,22	1,95 мин (а)	(M+H) ⁺ 512
20	2,4-дихлорбензиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,23	1,99 мин (а)	(M+H) ⁺ 512
25	3,4-дихлорбензиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,24	2,07 мин (а)	(M+H) ⁺ 512
30	бифенил-4-илметиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,25	2,08 мин (а)	(M+H) ⁺ 520
35	2-трифторметоксибензиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,26	2,08 мин (а)	(M+H) ⁺ 528
40						
45						
50						

5	3-трифторметоксибензиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,27	2,06 мин (а)	(M+H) ⁺ 528
10	N-(4-аминометилфенил)метансульфонамид	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,28	1,77 мин (а)	(M+H) ⁺ 537
15	индан-2-иламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,29	1,86 мин (а)	(M+H) ⁺ 470
25	2-о-толилэтиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,30	1,94 мин (а)	(M+H) ⁺ 472
30	2-п-толилэтиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,31	1,94 мин (а)	(M+H) ⁺ 472
35	2-м-толилэтиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,32	1,94 мин (а)	(M+H) ⁺ 472
40						
45						

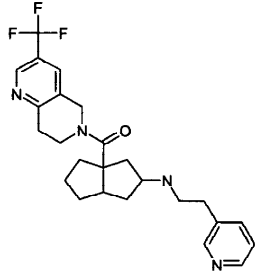
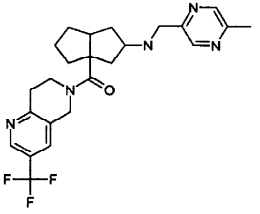
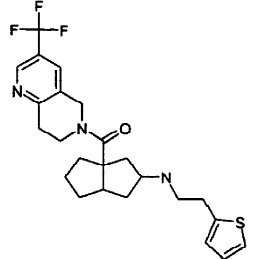
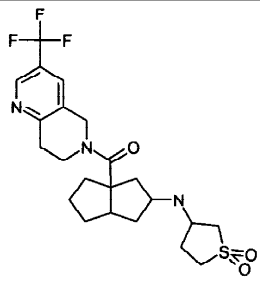
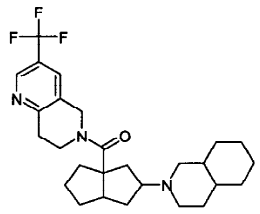
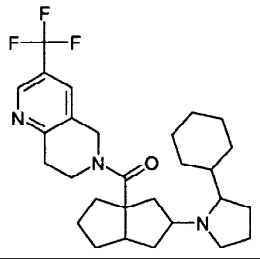
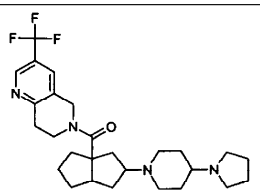
50

5	4-(2-аминоэтил) фенол	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,33	1,69 мин (а)	(M+H) ⁺ 474
10	2-(2,5-диметилфенил)этиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,34	2, 02 мин (а)	(M+H) ⁺ 486
20	2-(2,4-диметилфенил)этиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,35	2,06 мин (а)	(M+H) ⁺ 486

30	2-(4-трифторметилфенил)этил амин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,36	2,07 мин (а)	(M+H) ⁺ 526
35						
40	2-(3-трифторметилфенил)этил амин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,37	2,03 мин (а)	(M+H) ⁺ 526
45						
50	2-(3,4-дихлорфенил)этиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,38	2,05 мин (а)	(M+H) ⁺ 526

5	2-бифенил-2-илэтиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,39	2,17 мин (а)	(M+H) ⁺ 534
10	2-бифенил-4-илэтиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,40	2,13 мин (а)	(M+H) ⁺ 534
15						
20	(R)-1-фенилэтиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,41	1,87 мин (а)	(M+H) ⁺ 458
25						
30	(S)-1-фенилэтиламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,42	1,85 мин (а)	(M+H) ⁺ 458
35	пиридин-2-илметанамина	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,43	1,62 мин (с)	(M+H) ⁺ 445
40	2-(пиридин-2-ил)этанамин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,44	1,67 мин (с)	(M+H) ⁺ 459
45						

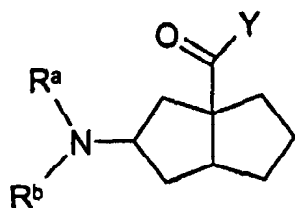
50

5	2-(пиридин-3-ил)этанамин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,45	1,57 мин (с)	(M+H) ⁺ 459
10	(5-метилпиразин-2-ил)метанамин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,46	1,57 мин (с)	(M+H) ⁺ 460
15	2-(тиофен-2-ил)этанамин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,47	1,79 мин (с)	(M+H) ⁺ 464
25	1,1-диоксидтетрагидротие-3-иламин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,48	1,60 мин (с)	(M+H) ⁺ 472
30	Декагидроизохинолин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,49	1,91 мин (с)	(M+H) ⁺ 476
35	2-циклогексилпирролидин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,50	2,02 мин (с)	(M+H) ⁺ 490
40	4-(пирролидин-1-ил)пиперидин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,51	1,34 мин (с)	(M+H) ⁺ 491
45						
50						

5	2-(1H-индол-3-ил)этанамин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,52	1,88 мин (с)	(M+H) ⁺ 497
10	2-(1-метил-1H-индол-3-ил)этанамин	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,53	2,00 мин (с)	(M+H) ⁺ 511
15	пиперидин-1-ил(пиперидин-2-ил)метанон	3а-(3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)гексагидропентален-2(1H)-он (А, В)		2,54	1,76 мин (с)	(M+H) ⁺ 533
20						

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



Формула (I)

или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или стереоизомера, где

R^a представляет собой H или $(C_1-C_6)_2$ алкил;

R^b выбран из необязательно замещенной группы, состоящей из $-(CH_2)_n$ -арила, $-CH(CH_3)$ -арила, $-(CH_2)_n$ -ариларила, $-(CH_2)_n$ -арилгетероарила, $-(CH_2)_n$ -(C_3 - C_8)циклоалкила, $-(CH_2)_n$ -гетероарила, $-(CH_2)_n$ -гетероциклила и $-(C_3$ - C_8)циклоалкиларила; или

R^a и R^b , взятые вместе с атомом азота, образуют 2,3-дигидро-1H-изоиндолил, декагидроизохинолинил, необязательно замещенный пиперидинил или необязательно замещенный пирролидинил;

Y выбран из необязательно замещенной группы, состоящей из 5,6,7,8-тетрагидро[1,6]нафтиридинила, $-NH-(CH_2)_n$ -гетероциклила, где NH присоединен к карбонилу, и -гетероциклиларила, где гетероциклил присоединен к карбонилу; и n равно 0, 1 или 2;

где каждый гетероциклил представляет собой независимо неароматическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 12 кольцевых атомов и, по меньшей мере,

один кольцевой атом, выбранный из группы, состоящей из азота, кислорода и серы;
 где каждый гетероарил представляет собой независимо ароматическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 12 кольцевых атомов и, по меньшей мере, один

кольцевой атом, выбранный из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; и
 где необязательные заместители независимо выбраны из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, галогена, CN, CF₃, OCF₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, гидрокси, циклогексила, фенила, пирролидинила, -C(O)-пиперидинила, -N(H)-C(O)-C₁-C₆-алкила и N(H)-S(O)₂-C₁-C₆-алкила.

2. Соединение или стереоизомер по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y выбран из необязательно замещенной группы, состоящей из 5,6,7,8-тетрагидро[1,6]нафтиридины, -NH-(CH₃)₂-пирролидинила и пиперазинилфенила.

3. Соединение или стереоизомер по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^a представляет собой H или метил.

4. Соединение или стереоизомер по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^b выбран из необязательно замещенной группы, состоящей из -CH₂-фенила, -CH₂-фенилфенила, -(CH₂)₂-фенила, -CH(CH₃)-фенила, -CH₂CH₂-фенилфенила, -CH₂-фенилпиразолила, фенилпиразолила, инданила, -(CH₂)₂-индолила, 1,2,3,4-тетрагидронафтила, -(CH₂)-пиразинила, -(CH₃)-пиридинила, -(CH₂)₂-пиридинила, -(CH₂)₂-пирролидинила, -(CH₂)₂-тиенила, тетрагидротиенил-1,1-диоксида, -(CH₂)₂-пиперидинила, тетрагидропиранила и -циклогексилфенила.

5. Соединение или стереоизомер по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^b выбран из необязательно замещенной группы, состоящей из -CH₂-фенила, -(CH₂)₂-фенила, -CH₂-фенилпиразолила, инданила, -(CH₂)₂-индолила, 1,2,3,4-тетрагидронафтила, -(CH₂)₂-пиридинила и -циклогексилфенила.

6. Соединение или стереоизомер по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y выбран из необязательно замещенной группы, состоящей из 5,6,7,8-тетрагидро[1,6]нафтиридины и -пиперазинилфенила.

7. Соединение или стереоизомер по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^b выбран из необязательно замещенной группы, состоящей из -CH₂-фенила, -(CH₂)₂-фенила, 1,2,3,4-тетрагидронафтила, -CH₂-фенилпиразолила, инданила, (CH₂)₂-пиридинила и -циклогексилфенила.

8. Соединение или стереоизомер по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^b выбран из необязательно замещенной группы, состоящей из -CH₂-фенила, 1,2,3,4-тетрагидронафтила и -циклогексилфенила.

9. Соединение или стереоизомер по п.8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^b необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, галогена, CN, OH, CF₃, OCF₃, NH₃, NH₂(CH₃) и N(CH₃)₂.

10. Соединение или стереоизомер по п.9 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y необязательно замещен CF₃.

11. Соединение или стереоизомер по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^a и R^b, взятые вместе с атомом азота, образуют 2,3-дигидро-1H-изоиндолил, необязательно замещенный пиперидинил или необязательно замещенный пирролидинил.

12. Соединение или стереоизомер по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, где необязательно замещенный пиперидинил или необязательно замещенный

пирролидинил необязательно замещен заместителями, выбранными из группы, состоящей из необязательно замещенного циклогексила и необязательно замещенного фенила.

13. Соединение или стереоизомер по п.12 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой необязательно замещенный 5,6,7,8-тетрагидро[1,6]нафтиридинил.

14. Соединение или стереоизомер по п.13 или его фармацевтически приемлемая соль, где необязательно замещенный пиперидинил замещен необязательно замещенным фенилом или необязательно замещенным пирролидинилом.

15. Соединение или стереоизомер по п.14 или его фармацевтически приемлемая соль, где необязательно замещенный пиперидинил замещен необязательно замещенным пирролидинилом.

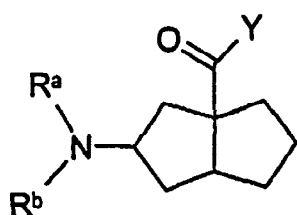
16. Соединение или стереоизомер по п.14 или его фармацевтически приемлемая соль, где необязательно замещенный пиперидинил замещен необязательно замещенным фенилом.

17. Соединение или стереоизомер по п.14 или его фармацевтически приемлемая соль, где необязательно замещенный пирролидинил замещен необязательно замещенным циклогексилом.

18. Способ лечения патологического состояния пациента, предусматривающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или стереоизомера по п.1, или его фармацевтически приемлемой соли, в котором указанное патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, остеоартрита, астмы, хронической обструктивной болезни легких, сепсиса, псориаза, псориазического артрита, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, волчанки, рассеянного склероза, ювенильного хронического артрита, артрита Лайма, реактивного артрита, септического артрита, спондилоартропатии и системной красной волчанки.

19. Способ по п.18, в котором патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, остеоартрита, астмы и рассеянного склероза.

20. Фармацевтическая композиция, обладающая антагонистической активностью в отношении хемокиновых рецепторов, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или стереоизомера формулы (I)



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент, где

R^a представляет собой H или (C₁-C₆)₂алкил;

R^b выбран из необязательно замещенной группы, состоящей из -(CH₂)_n-арила, -CH(CH₃)-арила, -(CH₂)_n-ариларила, -(CH₂)_n-арилгетероарила, -(CH₂)_n-(C₃-C₈)циклоалкила, -(CH₂)_n-гетероарила, -(CH₂)_n-гетероциклила и -(C₃-C₈)циклоалкиларила; или

R^a и R^b , взятые вместе с атомом азота, образуют 2,3-дигидро-1H-изоиндолил, декагидроизохинолинил, необязательно замещенный пиперидинил или необязательно замещенный пирролидинил;

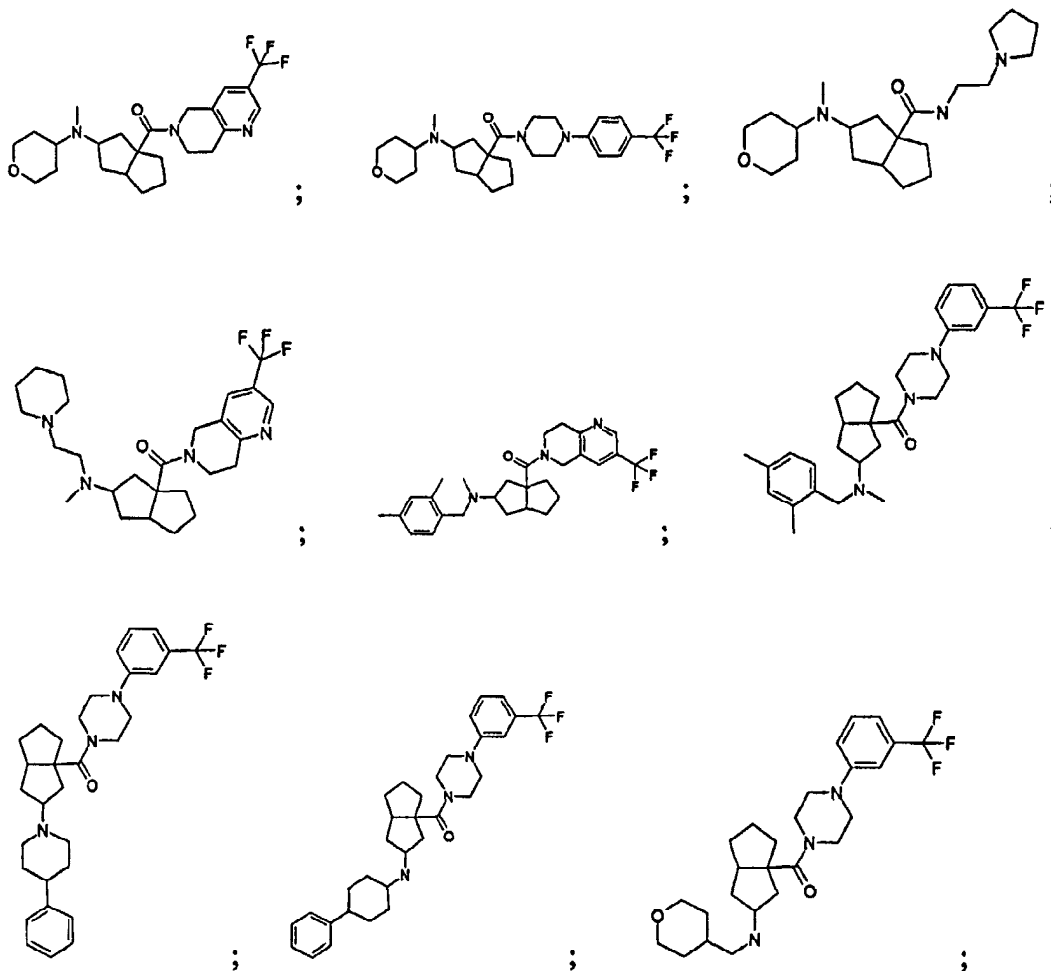
Y выбран из необязательно замещенной группы, состоящей из 5,6,7,8-тетрагидро[1,6]нафтиридинила, $-NH-(CH_2)_n$ -гетероциклила, где NH присоединен к карбонилу, и -гетероциклиларила, где гетероциклил присоединен к карбонилу; и n равно 0, 1 или 2;

где каждый гетероциклил представляет собой независимо неароматическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 12 кольцевых атомов и, по меньшей мере, один кольцевой атом, выбранный из группы, состоящей из азота, кислорода и серы;

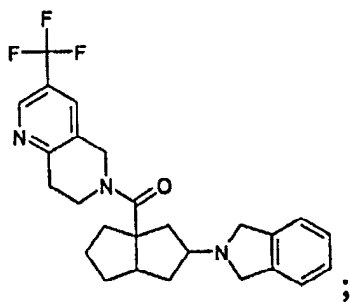
где каждый гетероарил представляет собой независимо ароматическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 12 кольцевых атомов и, по меньшей мере, один кольцевой атом, выбранный из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; и

где необязательные заместители независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, галогена, CN, CF_3 , OCF_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, гидрокси, циклогексила, фенила, пирролидинила, $-C(O)$ -пиперидинила, $-N(H)-C(O)-C_1-C_6$ -алкила и $N(H)-S(O)_2-C_1-C_6$ -алкила.

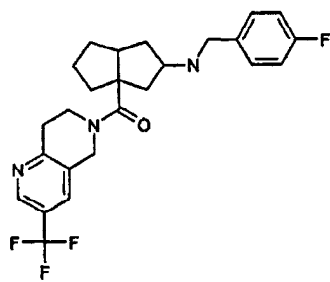
21. Соединение или стереоизомер по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, состоящей из:



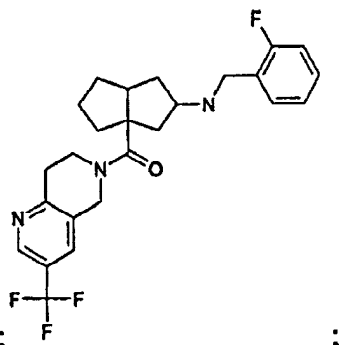
5



10

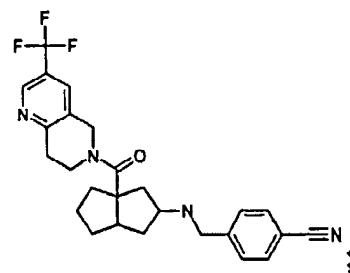


;

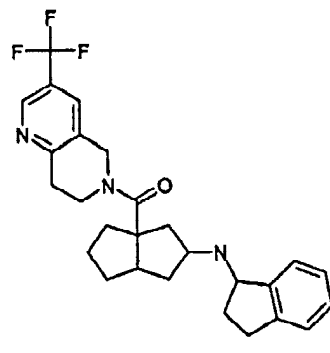


;

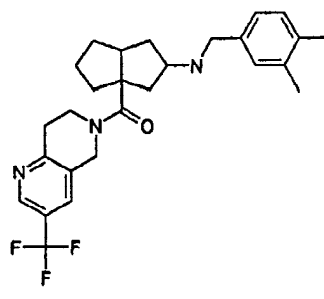
15



20



;



;

25

30

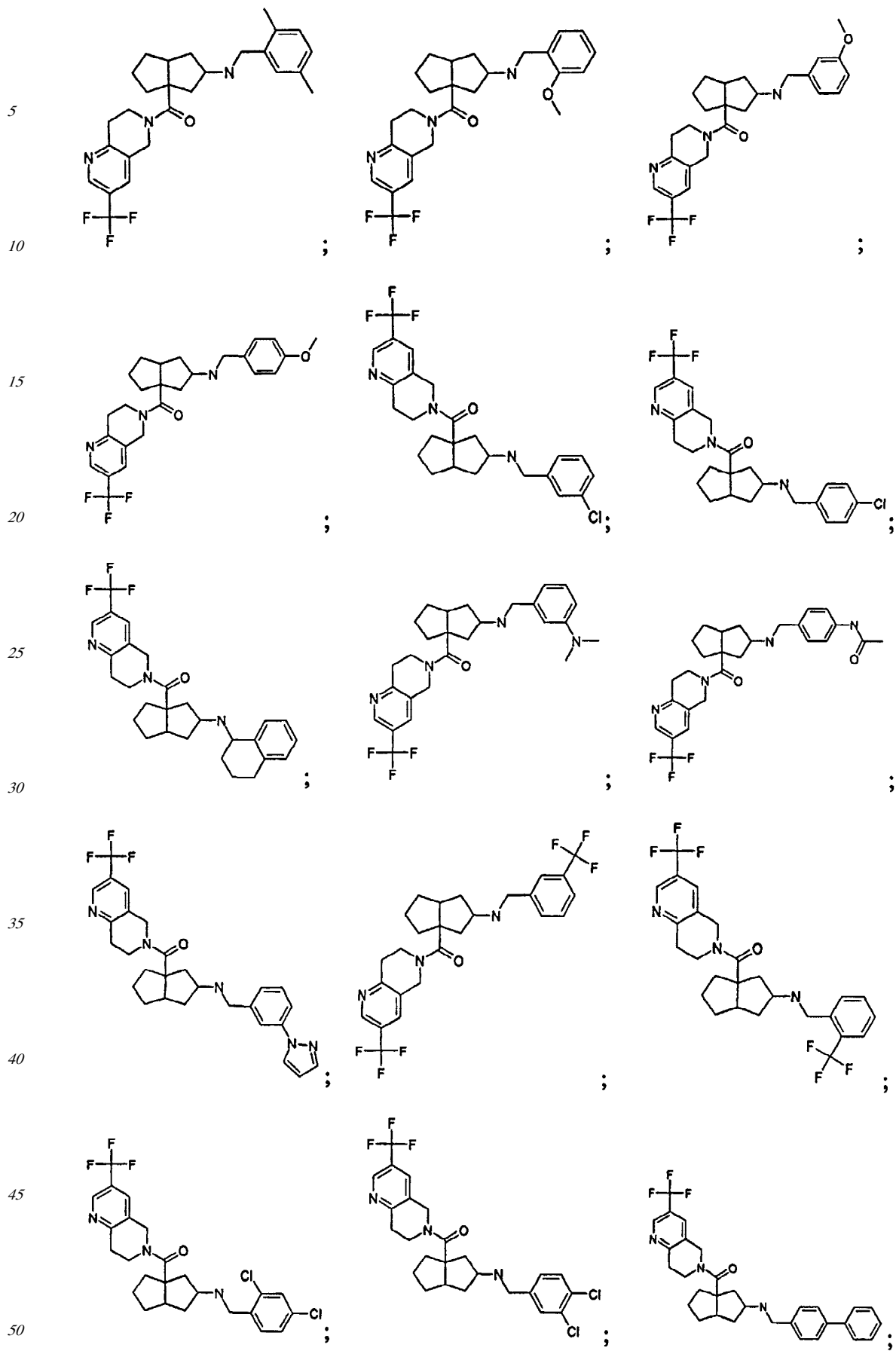
35

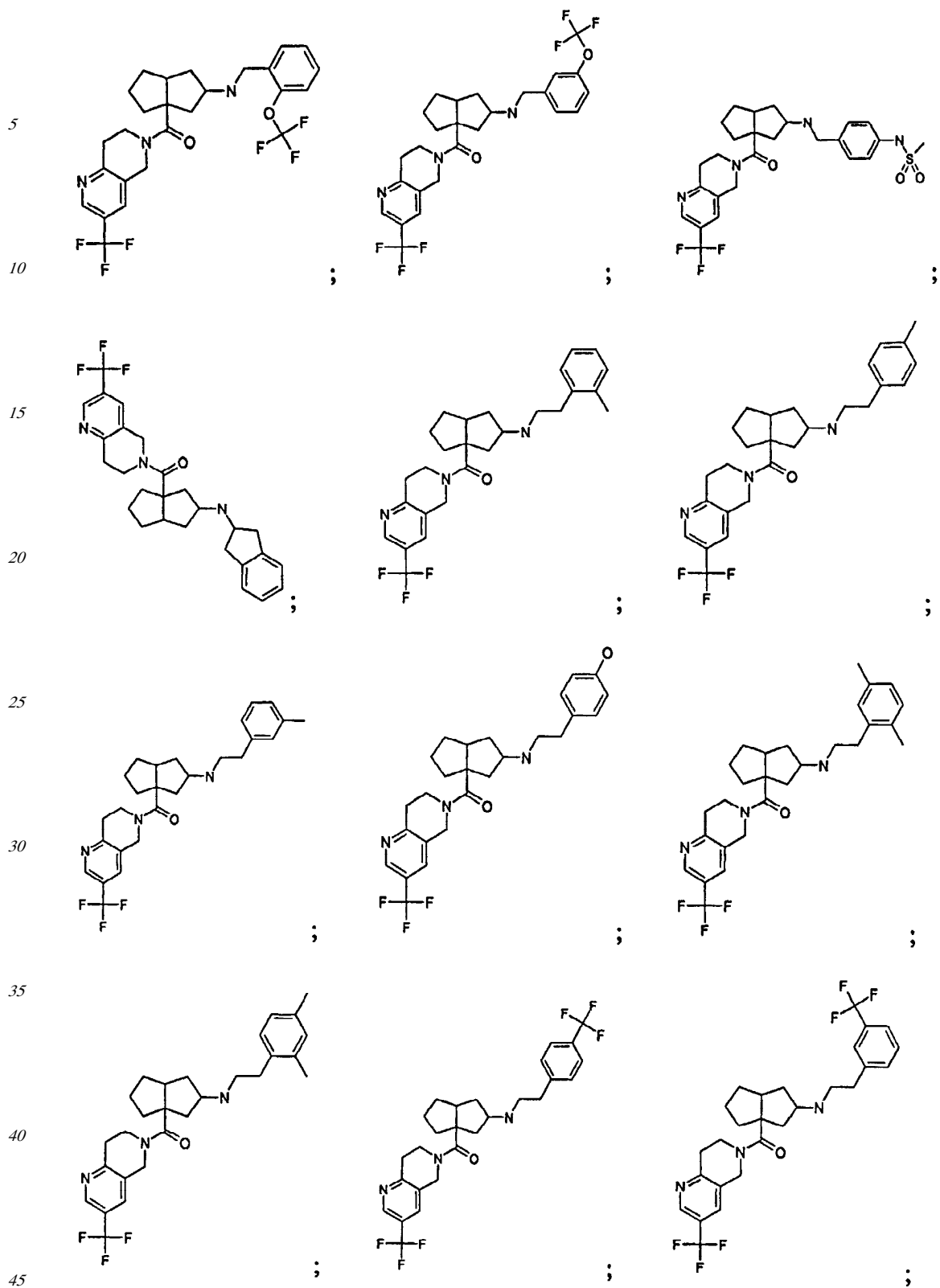
40

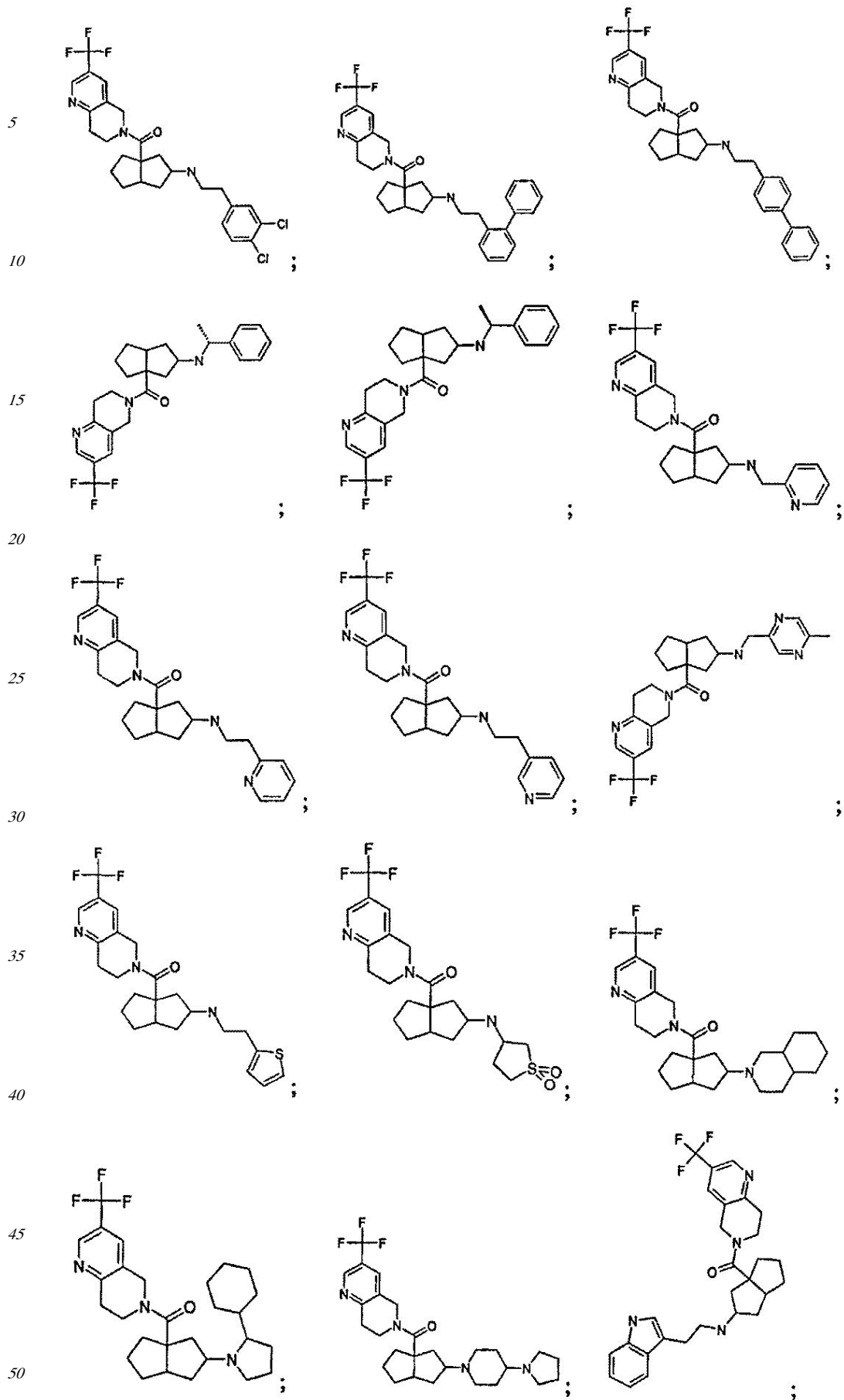
45

50

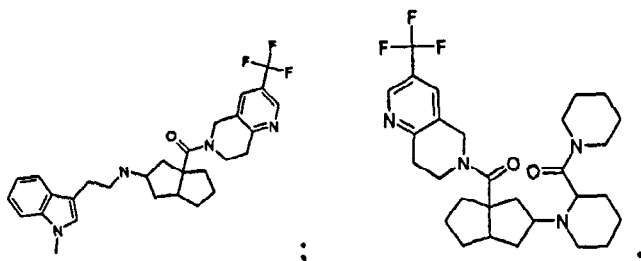








5



10

22. Фармацевтическая композиция, обладающая антагонистической активностью в отношении хемокиновых рецепторов, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или стереоизомера по п.21 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

15

23. Способ лечения патологического состояния пациента, предусматривающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или стереоизомера по п.21, или его фармацевтически приемлемой соли, в котором указанное патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, остеоартрита, астмы, хронической обструктивной болезни легких, сепсиса, псориаза, псориатического артрита, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, волчанки, рассеянного склероза, ювенильного хронического артрита, артрита Лайма, реактивного артрита, септического артрита, спондилоартропатии и системной красной волчанки.

25

30

35

40

45

50