



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 413/14 (2006.01)*C07D 417/14* (2006.01)*C07D 401/10* (2006.01)*C07D 401/14* (2006.01)*C07D 403/14* (2006.01)*A61K 31/501* (2006.01)*A61K 31/502* (2006.01)*A61P 29/00* (2006.01)*A61P 37/06* (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011101774/04, 15.06.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.06.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
24.06.2008 US 61/075,277

(43) Дата публикации заявки: 27.07.2012 Бюл. № 21

(45) Опубликовано: 10.12.2013 Бюл. № 34

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 2007027594 A1, 08.03.2007. WO
2000075139 A3, 14.12.2000. WO 2007136465 A2,
29.11.2007. EA 005812 B1, 30.06.2005.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 24.01.2011(86) Заявка РСТ:
EP 2009/057320 (15.06.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/156284 (30.12.2009)

Адрес для переписки:

105082, Москва, Спартаковский пер., 2, стр.1,
секция 1, этаж 3, "Евромаркпат"

(72) Автор(ы):

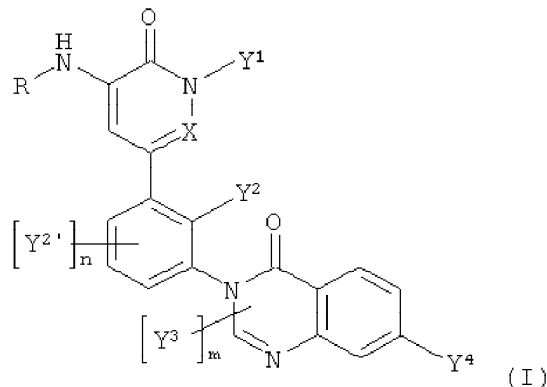
ДЬЮДНИ Нолан Джеймс (US),
КОНДРУ Рама К. (US),
ЛО Брэдли Э. (US),
ЛОУ Янь (US),
МАКИНТОШ Джоэл (US),
ОУЭНС Тимоти Д. (US),
СОТ Майкл (US)

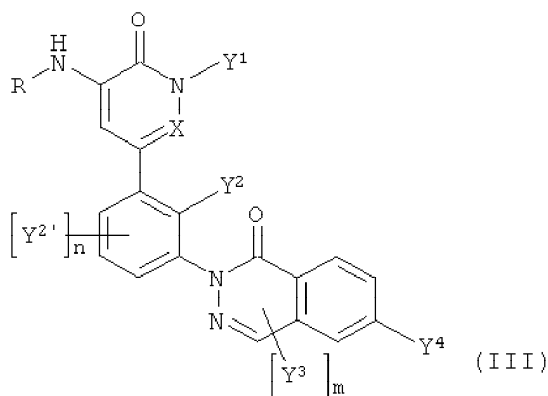
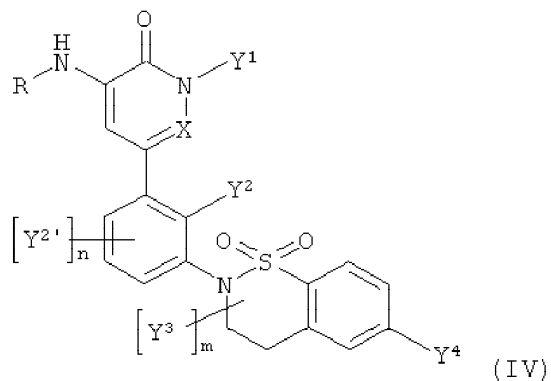
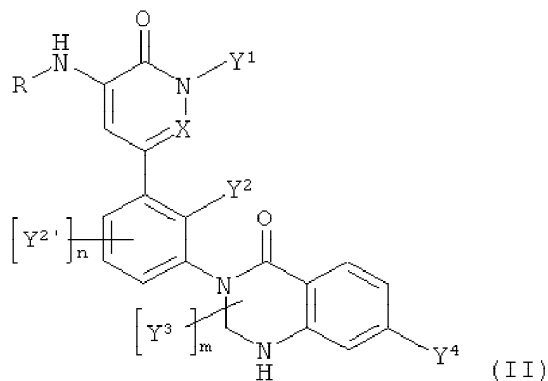
(73) Патентообладатель(и):

Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(54) НОВЫЕ ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРИДИН-2-ОНЫ И ПИРИДАЗИН-3-ОНЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым
производным пиридин-2-онов и пиридазин-3-
онов, обладающим ингибирующей активностью
в отношении Vtk-киназы. В формулах I-IV:



R обозначает $-R^1-R^2-R^3$ или $-R^2-R^3$; R^1 обозначает гетероарил, содержащий в кольце 6 атомов, включая один гетероатом N; R^2 обозначает $-C(=O)$, $-C(=O)N(R^{2'})$, где $R^{2'}$ обозначает H; R^3 обозначает R^4 ; где R^4 - низший алкил, гетероциклоалкил, (низший алкил)гетероциклоалкил или гетероциклоалкил(низший алкил), где гетероциклоалкил содержит в кольце 6 атомов, включая два гетероатома, выбранных из N и O; и где R^4 может быть замещен одним или более заместителем, выбранным из низшего алкила, оксогруппы и низшей алкоксигруппы; X обозначает CH или N; Y^1 обозначает низший алкил; n и m равны 0; значения радикалов Y^2 , Y^4 приведены в формуле изобретения. Изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей указанные соединения. 2 н. и 4 з.п. ф-лы, 2 табл., 42 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 413/14 (2006.01)*C07D 417/14* (2006.01)*C07D 401/10* (2006.01)*C07D 401/14* (2006.01)*C07D 403/14* (2006.01)*A61K 31/501* (2006.01)*A61K 31/502* (2006.01)*A61P 29/00* (2006.01)*A61P 37/06* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2011101774/04, 15.06.2009**(24) Effective date for property rights:
15.06.2009

Priority:

(30) Convention priority:
24.06.2008 US 61/075,277(43) Application published: **27.07.2012 Bull. 21**(45) Date of publication: **10.12.2013 Bull. 34**(85) Commencement of national phase: **24.01.2011**(86) PCT application:
EP 2009/057320 (15.06.2009)(87) PCT publication:
WO 2009/156284 (30.12.2009)

Mail address:

**105082, Moskva, Spartakovskij per., 2, str.1,
sektcija 1, ehtazh 3, "Evromarkpat"**

(72) Inventor(s):

**D'JuDNI Nolan Dzhejms (US),
KONDRU Rama K. (US),
LO Brehdli Eh. (US),
LOU Jan' (US),
MAKINTOSH Dzhoehl (US),
OUEhNS Timoti D. (US),
SOT Majkl (US)**

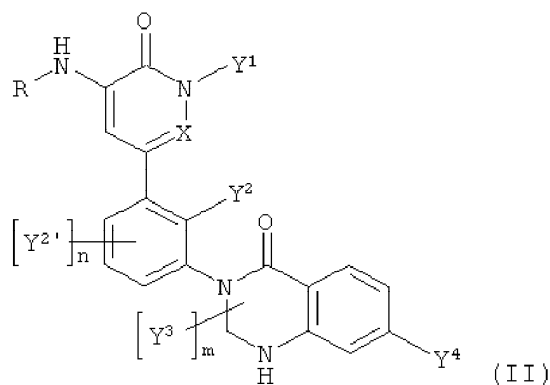
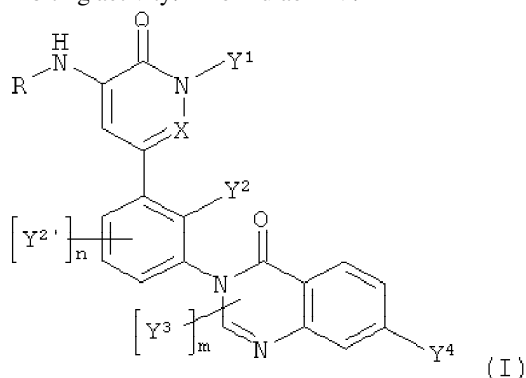
(73) Proprietor(s):

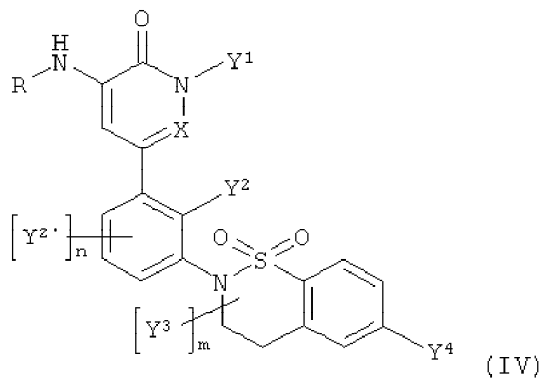
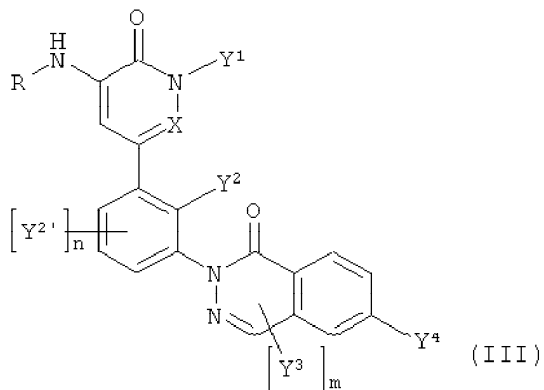
F.KhOFFMANN-LJa ROSh AG (CH)(54) **NOVEL SUBSTITUTED PYRIDIN-2-ONES AND PYRIDAZIN-3-ONES**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to novel pyridin-2-one and pyridazin-3-one derivatives, having Btk inhibiting activity. In formulae I-IV:





R denotes $-R^1-R^2-R^3$ or $-R^2-R^3$; R^1 denotes a heteroaryl containing 6 ring atoms, including one N heteroatom; R^2 denotes $-C(=O)$, $-C(=O)N(R^{2'})$, where $R^{2'}$ denotes H; R^3 denotes R^4 ; where R^4 is a lower alkyl, heterocycloalkyl, (lower alkyl) heterocycloalkyl or heterocycloalkyl (lower alkyl), where the heterocycloalkyl contains 6 ring atoms, including two heteroatoms selected from N and O; and where R^4 can be substituted with one or more substituents selected from lower alkyl, oxo group and lower alkoxy group; X denotes CH or N; Y^1 denotes lower alkyl; n and m are equal to 0; values of radicals Y^2 , Y^4 are given in the claim.

EFFECT: improved properties of compounds.
6 cl, 2 tbl, 42 ex

Текст описания приведен в факсимильном виде

Настоящее изобретение относится к применению новых производных, которые ингибируют тирозинкиназу Брутона (Btk) и применимы для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний, вызванных aberrантной активацией В-клеток. Новые производные 5-фенил-1Н-пиридин-2-она и 6-фенил-2Н-пиридазин-3-она, описанные в настоящем изобретении, применимы для лечения артрита.

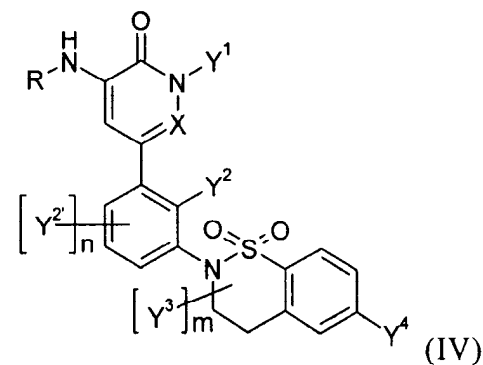
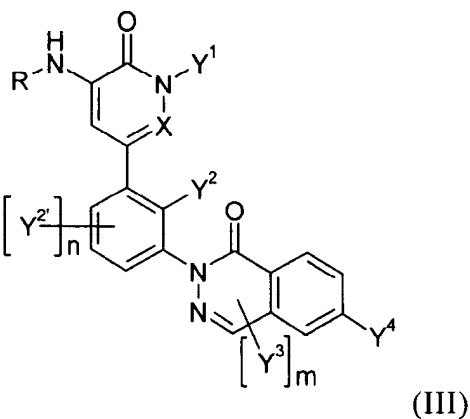
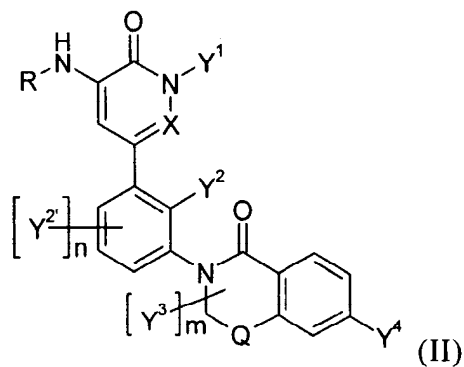
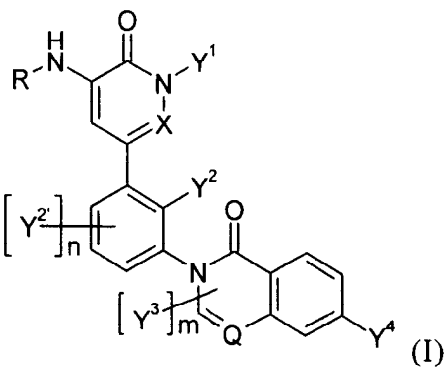
Btk является представителем тирозинкиназ группы Тес и показано, что она является критически важным регулятором раннего развития В-клеток, активации и жизнеспособности зрелых В-клеток (Khan *et al. Immunity* 1995 3:283; Ellmeier *et al. J. Exp. Med.* 2000 192:1611). Мутация Btk у человека приводит к состоянию агаммаглобулинемии, сцепленной с X-хромосомой (XLA) (обзор приведен в публикациях Rosen *et al. New Eng. J. Med.* 1995 333:431 и Lindvall *et al. Immunol. Rev.* 2005 203:200). Такие пациенты обладают ослабленным иммунитетом и нарушением созревания В-клеток, пониженным содержанием иммуноглобулина

и периферических В-клеток, ослабленными независимыми иммунными ответами Т-клеток, а также сниженной подвижностью кальция после стимулирования BCR.

Данные о роли Btk в аутоиммунных и воспалительных заболеваниях также получены с помощью экспериментальных моделей на мышах, лишенных Btk. В доклинических моделях системной красной волчанки (SLE) на мышах у лишенных Btk мышей происходило заметное замедление прогрессирования заболевания. Кроме того, лишенные Btk мыши устойчивы к артриту, вызванному коллагеном (Jansson and Holmdahl *Clin. Exp. Immunol.* 1993 94:459). Для селективного ингибитора Btk в модели артрита на мышах обнаружена эффективность, зависящая от дозы (Pan *et al.*, *Chem. Med Chem.* 2007 2:58-61).

Btk экспрессируется не только в В-клетках, и эти другие клетки могут участвовать в прогрессировании заболевания. Например, Btk экспрессируется мастоцитами и у мастоцитов, образованных из лишенного Btk костного мозга, проявляется нарушенная дегрануляция, индуцированная антигеном (Iwaki *et al. J. Biol. Chem.* 2005 280:40261). Это показывает, что Btk может быть полезна для лечения патологических ответов мастоцитов, таких как аллергия и астма. Кроме того, моноциты пациентов, страдающих XLA, в которых не проявляется активность Btk, после стимуляции продуцируют меньше TNF-альфа (Horwood *et al. J Exp Med* 197:1603, 2003). Поэтому воспаление, опосредуемое с помощью TNF-альфа, можно модулировать небольшими молекулами - ингибиторами Btk. Кроме того, сообщали, что Btk играет роль в апоптозе (Islam and Smith *Immunol. Rev.* 2000 178:49) и поэтому ингибиторы Btk должны быть полезны для лечения некоторых В-клеточных лимфом и лейкозов (Feldhahn *et al. J. Exp. Med.* 2005 201:1837).

Настоящее изобретение относится к новым производным 5-фенил-1Н-пиридин-2-она и 6-фенил-2Н-пиридазин-3-она, в частности к соединениям общих формул I, II, III или IV:



в которой:

R обозначает H, $-R^1$, $-R^1-R^2-R^3$, $-R^1-R^3$ или $-R^2-R^3$; где

R^1 обозначает арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил, и R^1 необязательно замещен $R^{1'}$; где $R^{1'}$ обозначает низш. алкил, гидроксигруппу, низш. гидроксиалкил, низш. алкоксигруппу, галоген, нитрогруппу, аминогруппу, циклоалкил, гетероциклоалкил, цианогруппу или низш. галогеналкил;

R^2 обозначает $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)N(R^{2'})$, $-(CH_2)_q$ или $-S(=O)_2$; где $R^{2'}$ обозначает H или низш. алкил; и q равен 1, 2 или 3;

R^3 обозначает H или R^4 ; где R^4 обозначает низш. алкил, низш. алкоксигруппу, низш. гетероалкил, арил, арилалкил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероарилалкил, циклоалкил, алкилциклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, алкилгетероциклоалкил или гетероциклоалкилалкил, и необязательно замещен одним или более заместителем, выбранным из низш. алкила, гидроксигруппы, оксогруппы, низш. гидроксиалкила, низш. алкоксигруппы, галогена, нитрогруппы, аминогруппы, цианогруппы, низш. алкилсульфонила или низш. галогеналкила;

X обозначает CH или N;

Q обозначает N;

Y^1 обозначает H или низш. алкил;

Y^2 обозначает Y^{2a} или Y^{2b} ; где Y^{2a} обозначает H или галоген; и Y^{2b} обозначает низш. алкил, необязательно замещенный одним или более $Y^{2b'}$; и $Y^{2b'}$ обозначает гидроксигруппу, низш. алкоксигруппу или галоген;

каждый $Y^{2'}$ независимо обозначает $Y^{2'a}$ или $Y^{2'b}$; где $Y^{2'a}$ обозначает галоген; и $Y^{2'b}$ обозначает низш. алкил, необязательно замещенный одним или более $Y^{2'b'}$; где $Y^{2'b'}$ обозначает гидроксигруппу, низш. алкоксигруппу или галоген;

n равен 0, 1, 2 или 3;

Y^3 обозначает H, галоген или низш. алкил, где низш. алкил необязательно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, включающей гидроксигруппу, низш. алкоксигруппу, аминогруппу и галоген;

m равен 0 или 1;

Y^4 обозначает Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} , или Y^{4d} ; где

Y^{4a} обозначает H или галоген;

Y^{4b} обозначает низш. алкил, необязательно содержащий один или более заместителей, выбранных из группы, включающей низш. галогеналкил, галоген, гидроксигруппу, аминогруппу и низш. алкоксигруппу;

Y^{4c} обозначает низш. циклоалкил, необязательно содержащий один или более заместителей, выбранных из группы, включающей низш. алкил, низш. галогеналкил, галоген, гидроксигруппу, аминогруппу и низш. алкоксигруппу; и

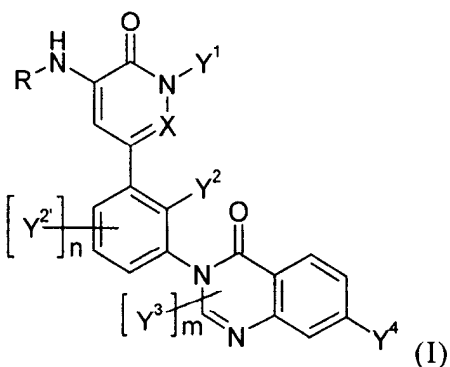
Y^{4d} обозначает аминогруппу, необязательно замещенную одним или более низш. алкилом;

или их фармацевтически приемлемой соли.

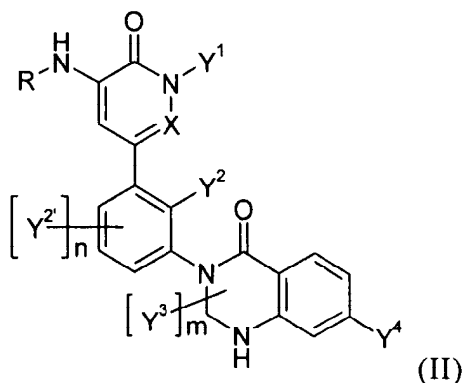
Точнее, настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, II, III или IV:

5

10



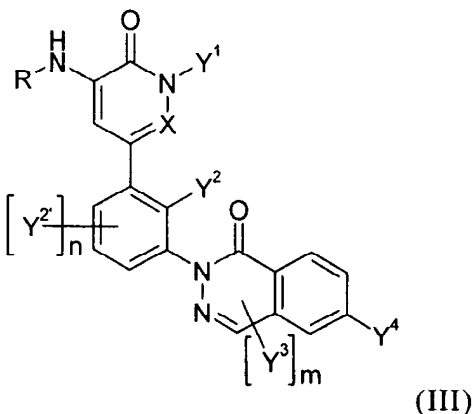
(I)



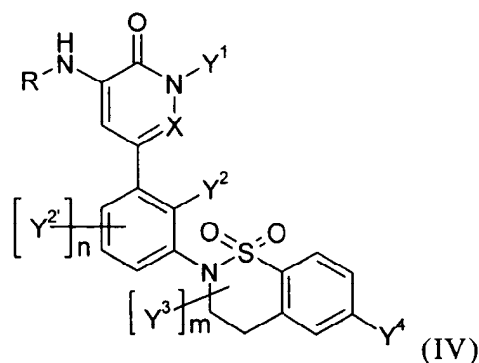
(II)

15

20



(III)



(IV)

в которой:

25

R обозначает H, -R¹, -R¹-R²-R³, -R¹-R³ или -R²-R³; где

R¹ обозначает арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил, и R¹ необязательно замещен R^{1'}; где R^{1'} обозначает низш. алкил, гидроксигруппу, низш. гидроксипалкил, низш. алкоксигруппу, галоген, нитрогруппу, аминогруппу, циклоалкил, гетероциклоалкил, цианогруппу или низш. галогеналкил;

30

R² обозначает -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)N(R^{2'}), -(CH₂)_q или -S(=O)₂; где R^{2'} обозначает H или низш. алкил; и q равен 1, 2 или 3;

35

R³ обозначает H или R⁴; где R⁴ обозначает низш. алкил, низш. алкоксигруппу, низш. гетероалкил, арил, арилалкил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероарилалкил, циклоалкил, алкилциклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, алкилгетероциклоалкил или гетероциклоалкилалкил, и необязательно замещен одним или более заместителем, выбранным из низш. алкила, гидроксигруппы, оксогруппы, низш. гидроксипалкила, низш. алкоксигруппы, галогена, нитрогруппы, аминогруппы, цианогруппы, низш. алкилсульфонили или низш. галогеналкила;

40

45

X обозначает CH или N;

50

Y^1 обозначает Н или низш. алкил;

Y^2 обозначает Y^{2a} или Y^{2b} ; где Y^{2a} обозначает Н или галоген; и Y^{2b}

5 обозначает низш. алкил, , необязательно замещенный одним или более $Y^{2b'}$; и $Y^{2b'}$ обозначает гидроксигруппу, низш. алкоксигруппу или галоген;

каждый $Y^{2'}$ независимо обозначает $Y^{2'a}$ или $Y^{2'b}$; где $Y^{2'a}$ обозначает
10 галоген; и $Y^{2'b}$ обозначает низш. алкил, необязательно замещенный одним или более $Y^{2'b'}$; где $Y^{2'b'}$ обозначает гидроксигруппу, низш. алкоксигруппу или галоген;

15 n равен 0, 1, 2 или 3;

Y^3 обозначает Н, галоген или низш. алкил, где низш. алкил необязательно
содержит один или более заместителей, выбранных из группы, включающей
20 гидроксигруппу, низш. алкоксигруппу, аминогруппу и галоген;

m равно 0 или 1;

Y^4 обозначает Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} или Y^{4d} ; где

25 Y^{4a} обозначает Н или галоген;

Y^{4b} обозначает низш. алкил, необязательно содержащий один или более
заместителей, выбранных из группы, включающей низш. галогеналкил, галоген,
30 гидроксигруппу, аминогруппу, цианогруппу и низш. алкоксигруппу;

Y^{4c} обозначает низш. циклоалкил, необязательно содержащий один или
более заместителей, выбранных из группы, включающей низш. алкил, низш.
35 галогеналкил, галоген, гидроксигруппу, аминогруппу и низш. алкоксигруппу; и

Y^{4d} обозначает аминогруппу, замещенную одним или более низш. алкилом;
или их фармацевтически приемлемой соли.

40 В первом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, II, III или IV, в которой Y^1 обозначает метил.

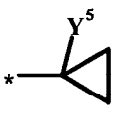
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к
соединению формулы I, II, III или IV, в которой X обозначает СН.

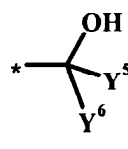
45 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, II, III или IV, в которой m равно 0.

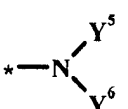
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к
50 соединению формулы I, II, III или IV, в которой n равно 0.

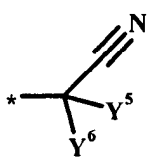
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, II, III или IV, в которой Y^2 обозначает метил или гидроксиметил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, II, III или IV, в которой Y^4 обозначает низш. алкил; или

группу формулы (a) , в которой Y^5 обозначает H, галоген, низш. алкил

или низш. галогеналкил; или группу формулы (b) , в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают H, низш. алкил или низш. галогеналкил; или группу

формулы (c) , в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают H или низш.

алкил; или группу формулы (d) , в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают H, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, II, III или IV, в которой R обозначает $-R^1-R^2-R^3$; где R^1 обозначает фенил или пиридил; R^2 обозначает $-C(=O)$; R^3 обозначает R^4 ; и R^4 обозначает морфолин или пиперазин, необязательно замещенный одним или более низш. алкилом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, II, III или IV, в которой R обозначает $-R^2-R^3$; где R^2 обозначает $C(=O)NH$ и R^3 обозначает низш. алкил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой Y^1 обозначает метил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой X обозначает СН.

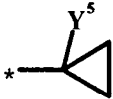
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой m равно 0 и n равно 0.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой Y² обозначает гидроксиметил.

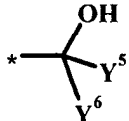
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой Y² обозначает гидроксиметил, Y¹ обозначает метил, m равно 0 и n равно 0.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой X обозначает СН, Y² обозначает гидроксиметил, Y¹ обозначает метил, m равно 0 и n равно 0.

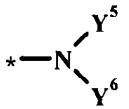
Настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой Y⁴

обозначает группу формулы (a) , в которой Y⁵ обозначает Н, галоген, низш. алкил или низш. галогеналкил.

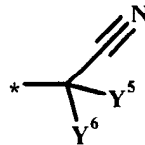
Настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой Y⁴

обозначает группу формулы (b) , в которой Y⁵ и Y⁶ независимо обозначают Н, низш. алкил или низш. галогеналкил.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой Y⁴

обозначает группу формулы (c) , в которой Y⁵ и Y⁶ независимо обозначают Н или низш. алкил.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой Y⁴

обозначает группу формулы (d) , в которой Y⁵ и Y⁶ независимо обозначают Н, низш. алкил или низш. галогеналкил.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы I, в которой R обозначает $-R^1-R^2-R^3$; где R^1 обозначает фенил или пиридил; R^2 обозначает $-C(=O)$; R^3 обозначает R^4 ; и R^4 обозначает морфолин или пиперазин, необязательно замещенный одним или более низш. алкилом.

В одном варианте осуществления формулы I X обозначает N, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы I Y^1 обозначает метил, X обозначает N, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы I Y^1 обозначает метил, X обозначает N, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы I Y^1 обозначает метил и Y^2 обозначает гидроксиметил.

В одном варианте осуществления формулы I Y^1 обозначает метил, Y^2 обозначает гидроксиметил, X обозначает N, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы I Y^1 обозначает метил, X обозначает N, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы I Y^1 обозначает метил, Y^2 обозначает гидроксиметил, X обозначает N, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы I Y^2 обозначает метил.

В одном варианте осуществления формулы I Y^2 обозначает гидроксипропил.

В одном варианте осуществления формулы I Y^2 обозначает галоген.

В одном варианте осуществления формулы I X обозначает CH, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы I Y^1 обозначает метил, X обозначает CH, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы I Y^1 обозначает метил, Y^2 обозначает гидроксиметил, X обозначает CH, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы I Y^1 обозначает метил, Y^2 обозначает метил, X обозначает CH, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы I Y^1 обозначает метил, Y^2 обозначает гидроксипропил, X обозначает CH, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы I Y^1 обозначает метил, Y^2 обозначает галоген, X обозначает СН, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы I Y^1 обозначает метил, Y^2 обозначает гидроксиметил, X обозначает СН, n равно 0, m равно 0 и Y^4 обозначает группу формулы (a), в которой Y^5 обозначает Н, галоген, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы I R обозначает $-R^1-R^2-R^3$; в которой R^1 обозначает фенил или пиридил; R^2 обозначает $-C(=O)$; R^3 обозначает R^4 ; и R^4 обозначает морфолин или пиперазин, необязательно замещенный одним или более низш. алкилов.

В одном варианте осуществления формулы I Y^4 обозначает низш. алкил.

В одном варианте осуществления формулы I Y^1 обозначает метил, Y^2 обозначает гидроксиметил, X обозначает СН, n равно 0, m равно 0 и Y^4 обозначает низш. алкил.

В одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы I R обозначает $-R^1-R^2-R^3$; где R^1 обозначает фенил или пиридил; R^2 обозначает $-C(=O)$; R^3 обозначает R^4 ; и R^4 обозначает морфолин или пиперазин, необязательно замещенный одним или более низш. алкилом.

В другой модификации описанного выше варианта осуществления формулы I R обозначает $-R^2-R^3$; где R^2 обозначает $C(=O)NH$; R^3 обозначает Н или R^4 ; и R^4 обозначает низш. алкил.

В одном варианте осуществления формулы I Y^1 обозначает метил, Y^2 обозначает гидроксиметил, X обозначает СН, n равно 0, m равно 0 и Y^4 обозначает группу формулы (b), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают Н, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы I R обозначает $-R^1-R^2-R^3$; где R^1 обозначает фенил или пиридил; R^2 обозначает $-C(=O)$; R^3 обозначает R^4 ; и R^4 обозначает морфолин или пиперазин, необязательно замещенный одним или более низш. алкилом.

В одном варианте осуществления формулы I Y^1 обозначает метил, Y^2 обозначает гидроксиметил, X обозначает СН, n равно 0, m равно 0 и Y^4

обозначает группу формулы (с), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают Н или низш. алкил.

В одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы I R обозначает $-R^2-R^3$; где R^2 обозначает $C(=O)NH$; R^3 обозначает Н или R^4 ; и R^4 обозначает низш. алкил.

В другой модификации описанного выше варианта осуществления формулы I R обозначает $-R^1-R^2-R^3$; где R^1 обозначает фенил или пиридил; R^2 обозначает $-C(=O)$; R^3 обозначает R^4 ; и R^4 обозначает морфолин или пиперазин, необязательно замещенный одним или более низш. алкилом.

В одном варианте осуществления формулы I Y^1 обозначает метил, Y^2 обозначает гидроксиметил, X обозначает СН, n равно 0, m равно 0 и Y^4 обозначает группу формулы (с), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают Н или низш. алкил.

В одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы I R обозначает $-R^1-R^2-R^3$; где R^1 обозначает фенил или пиридил; R^2 обозначает $-C(=O)$; R^3 обозначает R^4 ; и R^4 обозначает морфолин или пиперазин, необязательно замещенный одним или более низш. алкилом.

В одном варианте осуществления формулы I Y^1 обозначает метил, Y^2 обозначает гидроксиметил, X обозначает N, n равно 0, m равно 0 и Y^4 обозначает группу формулы (с), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают Н или низш. алкил.

В одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы I R обозначает $-R^1-R^2-R^3$; где R^1 обозначает фенил или пиридил; R^2 обозначает $-C(=O)$; R^3 обозначает R^4 ; и R^4 обозначает морфолин или пиперазин, необязательно замещенный одним или более низш. алкилом.

В одном варианте осуществления формулы I Y^1 обозначает метил, Y^2 обозначает гидроксиметил, X обозначает N, n равно 0, m равно 0 и Y^4 обозначает группу формулы (с), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают Н или низш. алкил.

В одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы I R обозначает $-R^1-R^2-R^3$; где R^1 обозначает фенил или пиридил; R^2 обозначает -

$C(=O)$; R^3 обозначает R^4 ; и R^4 обозначает морфолин или пиперазин, необязательно замещенный одним или более низш. алкилом.

В одном варианте осуществления формулы I Y^1 обозначает метил, Y^2 обозначает гидроксиметил, X обозначает CH, n равно 0, m равно 0 и Y^4 обозначает группу формулы (d), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают H, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы II.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы II, в которой Y^1 обозначает метил.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы II, в которой X обозначает CH.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы II, в которой m равно 0 и n равно 0.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы II, в которой Y^2 обозначает гидроксиметил.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы II, в которой Y^4 обозначает группу формулы (a), в которой Y^5 обозначает H, галоген, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одном варианте осуществления формулы II X обозначает N.

В одном варианте осуществления формулы II X обозначает N, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы II Y^2 обозначает гидроксиметил, X обозначает N, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы II Y^1 обозначает метил, X обозначает N, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы II Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает N, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы II Y^2 обозначает метил.

В одном варианте осуществления формулы II Y^2 обозначает гидроксиэтил.

В одном варианте осуществления формулы II Y^2 обозначает галоген.

В одном варианте осуществления формулы II X обозначает CH, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы II Y^2 обозначает гидроксиметил, X обозначает CH, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы II Y^1 обозначает метил, X обозначает CH, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы II Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает CH, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы II Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает CH, n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает группу формулы (a), в которой Y^5 обозначает H, галоген, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы II R обозначает $-R^1-R^2-R^3$; где R^1 обозначает фенил или пиридил; R^2 обозначает $-C(=O)$; R^3 обозначает R^4 ; и R^4 обозначает морфолин или пиперазин, необязательно замещенный одним или более низш. алкилов.

В другой модификации описанного выше варианта осуществления формулы II R обозначает $-R^2-R^3$; R^2 обозначает $C(=O)NH$; R^3 обозначает H или R^4 ; и R^4 обозначает низш. алкил.

В еще одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы II, R обозначает R^1 ; и R^1 обозначает пиразолил, необязательно замещенный $R^{1'}$.

В одном варианте осуществления формулы II Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает CH, n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает группу формулы (a), в которой Y^5 обозначает H, галоген, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одном варианте осуществления формулы II Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает N, n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает группу формулы (a), в которой Y^5 обозначает H, галоген, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одном варианте осуществления формулы II Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает N, n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает группу формулы (a), в которой Y^5 обозначает H, галоген, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одном варианте осуществления формулы II Y^4 обозначает низш. алкил.

В одном варианте осуществления формулы II Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает CH, n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает низш. алкил.

В одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы II R обозначает $-R^1-R^2-R^3$; где R^1 обозначает фенил или пиридил; R^2 обозначает $-C(=O)$; R^3 обозначает R^4 ; и R^4 обозначает морфолин или пиперазин, необязательно замещенный одним или более низш. алкилом.

В другой модификации описанного выше варианта осуществления формулы II R обозначает $-R^2-R^3$; где R^2 обозначает $C(=O)NH$; R^3 обозначает H или R^4 ; и R^4 обозначает низш. алкил.

В еще одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы II, R обозначает R^1 ; и R^1 обозначает пирозолил, необязательно замещенный $R^{1'}$.

В одном варианте осуществления формулы II Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает CH, n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает низш. алкил.

В одном варианте осуществления формулы II Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает N, n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает низш. алкил.

В одном варианте осуществления формулы II Y^4 обозначает группу формулы (b), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают H, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одном варианте осуществления формулы II Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает CH, n равно 0 и m равно 0, и

Y^4 обозначает группу формулы (b), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают Н, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы II R обозначает $-R^1-R^2-R^3$; где R^1 обозначает фенил или пиридил; R^2 обозначает $-C(=O)$; R^3 обозначает R^4 ; и R^4 обозначает морфолин или пиперазин, необязательно замещенный одним или более низш. алкилом.

В другой модификации описанного выше варианта осуществления формулы II R обозначает $-R^2-R^3$; где R^2 обозначает $C(=O)NH$; R^3 обозначает Н или R^4 ; и R^4 обозначает низш. алкил.

В еще одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы II, R обозначает R^1 ; и R^1 обозначает пиразолил, необязательно замещенный $R^{1'}$.

В одном варианте осуществления формулы II Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает СН, n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает группу формулы (b), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают Н, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одном варианте осуществления формулы II Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает N, n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает группу формулы (b), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают Н, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одном варианте осуществления формулы II Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает N, n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает группу формулы (b), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают Н, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одном варианте осуществления формулы II Y^4 обозначает группу формулы (c), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают Н или низш. алкил.

В одном варианте осуществления формулы II Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает СН, n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает группу формулы (c), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают Н или низш. алкил.

В одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы II R обозначает $-R^1-R^2-R^3$; где R^1 обозначает фенил или пиридил; R^2 обозначает $-C(=O)$; R^3 обозначает R^4 ; и R^4 обозначает морфолин или пиперазин, необязательно замещенный одним или более низш. алкилом.

В другой модификации описанного выше варианта осуществления формулы II R обозначает $-R^2-R^3$; где R^2 обозначает $C(=O)NH$; R^3 обозначает H или R^4 ; и R^4 обозначает низш. алкил.

В еще одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы II, R обозначает R^1 ; и R^1 обозначает пиразолил, необязательно замещенный $R^{1'}$.

В одном варианте осуществления формулы II Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает CH, n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает группу формулы (c), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают H или низш. алкил.

В одном варианте осуществления формулы II Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает N, n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает группу формулы (c), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают H или низш. алкил.

В одном варианте осуществления формулы II Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает N, n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает группу формулы (c), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают H или низш. алкил.

В одном варианте осуществления формулы II Y^4 обозначает группу формулы (d), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают H, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одном варианте осуществления формулы II Y^1 обозначает метил, X обозначает CH, n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает группу формулы (d), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают H, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы II R обозначает $-R^1-R^2-R^3$; где R^1 обозначает фенил или пиридил; R^2 обозначает

$-C(=O)$; R^3 обозначает R^4 ; и R^4 обозначает морфолин или пиперазин, необязательно замещенный одним или более низш. алкилом.

В другой модификации описанного выше варианта осуществления формулы II R обозначает $-R^2-R^3$; где R^2 обозначает $C(=O)NH$; R^3 обозначает H или R^4 ; и R^4 обозначает низш. алкил.

В еще одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы II R обозначает R^1 ; и R^1 обозначает пирозолил, необязательно замещенный $R^{1'}$.

В одном варианте осуществления формулы II Y^1 обозначает метил, X обозначает CH , n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает группу формулы (d), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают H , низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одном варианте осуществления формулы II Y^1 обозначает метил, X обозначает N , n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает группу формулы (d), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают H , низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одном варианте осуществления формулы II Y^1 обозначает метил, X обозначает N , n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает группу формулы (d), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают H , низш. алкил или низш. галогеналкил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы III.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы III, в которой Y^1 обозначает метил и X обозначает CH .

Настоящее изобретение относится к соединению формулы III, в которой m равно 0 и n равно 0.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы III, в которой Y^2 обозначает гидроксиметил.

В одном варианте осуществления формулы III Y^1 обозначает метил.

В одном варианте осуществления формулы III Y^1 обозначает метил, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы III Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы III X обозначает N.

В одном варианте осуществления формулы III Y^1 обозначает метил, n равно 0, m равно 0 и X обозначает N.

В одном варианте осуществления формулы III Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, n равно 0, m равно 0 и X обозначает N.

В одном варианте осуществления формулы III Y^1 обозначает метил, n равно 0, m равно 0 и X обозначает CH.

В одном варианте осуществления формулы III Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, n равно 0, m равно 0 и X обозначает CH.

В одном варианте осуществления формулы III X обозначает CH.

В одном варианте осуществления формулы III Y^2 обозначает метил.

В одном варианте осуществления формулы III Y^2 обозначает гидроксиэтил.

В одном варианте осуществления формулы III Y^2 обозначает галоген.

В одном варианте осуществления формулы III Y^4 обозначает группу формулы (a), в которой Y^5 обозначает H, галоген, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одном варианте осуществления формулы III Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, n равно 0, m равно 0, X обозначает CH и Y^4 обозначает группу формулы (a), в которой Y^5 обозначает H, галоген, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы III R обозначает $-R^1-R^2-R^3$; где R^1 обозначает фенил или пиридил; R^2 обозначает $-C(=O)$; R^3 обозначает R^4 ; и R^4 обозначает морфолин или пиперазин, необязательно замещенный одним или более низш. алкилом.

В другой модификации описанного выше варианта осуществления формулы III R обозначает $-R^2-R^3$; где R^2 обозначает $C(=O)NH$; R^3 обозначает H или R^4 ; и R^4 обозначает низш. алкил.

В еще одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы III R обозначает R^1 ; и R^1 обозначает пирозолил, необязательно замещенный $R^{1'}$.

В одном варианте осуществления формулы III Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, n равно 0, m равно 0 и X обозначает N, и Y^4 обозначает группу формулы (a), в которой Y^5 обозначает H, галоген, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одном варианте осуществления формулы III Y^4 обозначает группу формулы (b), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают H, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одном варианте осуществления формулы III Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, n равно 0, m равно 0, X обозначает СН и Y^4 обозначает группу формулы (b), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают H, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы III R обозначает $-R^1-R^2-R^3$; где R^1 обозначает фенил или пиридил; R^2 обозначает $-C(=O)$; R^3 обозначает R^4 ; и R^4 обозначает морфолин или пиперазин, необязательно замещенный одним или более низш. алкилом.

В другой модификации описанного выше варианта осуществления формулы III R обозначает $-R^2-R^3$; где R^2 обозначает $C(=O)NH$; R^3 обозначает H или R^4 ; и R^4 обозначает низш. алкил.

В еще одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы III R обозначает R^1 ; и R^1 обозначает пирозолил, необязательно замещенный $R^{1'}$.

В одном варианте осуществления формулы III Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, n равно 0, m равно 0, X обозначает N и Y^4 обозначает группу формулы (b), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают H, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одном варианте осуществления формулы III Y^4 обозначает группу формулы (c), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают H или низш. алкил.

В одном варианте осуществления формулы III Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, n равно 0, m равно 0, X обозначает СН и

Y^4 обозначает группу формулы (с), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают Н или низш. алкил.

В одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы III R обозначает $-R^1-R^2-R^3$; где R^1 обозначает фенил или пиридил; R^2 обозначает $-C(=O)$; R^3 обозначает R^4 ; и R^4 обозначает морфолин или пиперазин, необязательно замещенный одним или более низш. алкилом.

В другой модификации описанного выше варианта осуществления формулы III R обозначает $-R^2-R^3$; где R^2 обозначает $C(=O)NH$; R^3 обозначает Н или R^4 ; и R^4 обозначает низш. алкил.

В еще одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы III R обозначает R^1 ; и R^1 обозначает пиразолил, необязательно замещенный $R^{1'}$.

В одном варианте осуществления формулы III Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, n равно 0, m равно 0, X обозначает N и Y^4 обозначает группу формулы (с), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают Н или низш. алкил.

В одном варианте осуществления формулы III Y^4 обозначает группу формулы (d), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают Н, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одном варианте осуществления формулы III Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, n равно 0, m равно 0, X обозначает СН и Y^4 обозначает группу формулы (d), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают Н, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы III R обозначает $-R^1-R^2-R^3$; где R^1 обозначает фенил или пиридил; R^2 обозначает $-C(=O)$; R^3 обозначает R^4 ; и R^4 обозначает морфолин или пиперазин, необязательно замещенный одним или более низш. алкилом.

В другой модификации описанного выше варианта осуществления формулы III R обозначает $-R^2-R^3$; где R^2 обозначает $C(=O)NH$; R^3 обозначает Н или R^4 ; и R^4 обозначает низш. алкил.

В еще одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы III R обозначает R^1 ; и R^1 обозначает пиразолил, необязательно замещенный $R^{1'}$.

В одном варианте осуществления формулы III Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, n равно 0, m равно 0, X обозначает N и Y^4 обозначает группу формулы (d), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают H, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IV.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы IV, в которой Y^1 обозначает метил и X обозначает CH.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы IV, в которой m равно 0 и n равно 0.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы IV, в которой Y^2 обозначает гидроксиметил.

В одном варианте осуществления формулы IV Y^1 обозначает метил.

В одном варианте осуществления формулы IV X обозначает N.

В одном варианте осуществления формулы IV X обозначает N, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы IV Y^2 обозначает гидроксиметил, X обозначает N, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы IV Y^1 обозначает метил, X обозначает N, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы IV Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает N, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы IV Y^2 обозначает метил.

В одном варианте осуществления формулы IV Y^2 обозначает гидроксиэтил.

В одном варианте осуществления формулы IV Y^2 обозначает галоген.

В одном варианте осуществления формулы IV X обозначает CH.

В одном варианте осуществления формулы IV X обозначает CH, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы IV Y^2 обозначает гидроксиметил, X обозначает CH, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы IV Y^1 обозначает метил, X обозначает CH, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы IV Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает CH, n равно 0 и m равно 0.

В одном варианте осуществления формулы IV Y^4 обозначает группу формулы (a), в которой Y^5 обозначает H, галоген, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одном варианте осуществления формулы IV Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает CH, n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает группу формулы (a), в которой Y^5 обозначает H, галоген, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы IV R обозначает $-R^1-R^2-R^3$; где R^1 обозначает фенил или пиридил; R^2 обозначает $-C(=O)$; R^3 обозначает R^4 ; и R^4 обозначает морфолин или пиперазин, необязательно замещенный одним или более низш. алкилом.

В другой модификации описанного выше варианта осуществления формулы IV R обозначает $-R^2-R^3$; где R^2 обозначает $C(=O)NH$; R^3 обозначает H или R^4 ; и R^4 обозначает низш. алкил.

В еще одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы IV R обозначает R^1 ; и R^1 обозначает пиразолил, необязательно замещенный $R^{1'}$.

В одном варианте осуществления формулы IV Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает N, n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает группу формулы (a), в которой Y^5 обозначает H, галоген, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одном варианте осуществления формулы IV Y^4 обозначает низш. алкил.

В одном варианте осуществления формулы IV Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает СН, n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает низш. алкил.

В одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы IV R обозначает $-R^1-R^2-R^3$; где R^1 обозначает фенил или пиридил; R^2 обозначает $-C(=O)$; R^3 обозначает R^4 ; и R^4 обозначает морфолин или пиперазин, необязательно замещенный одним или более низш. алкилом.

В другой модификации описанного выше варианта осуществления формулы IV R обозначает $-R^2-R^3$; где R^2 обозначает $C(=O)NH$; R^3 обозначает H или R^4 ; и R^4 обозначает низш. алкил.

В еще одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы IV R обозначает R^1 ; и R^1 обозначает пиразолил, необязательно замещенный $R^{1'}$.

В одном варианте осуществления формулы IV Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает N, n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает низш. алкил.

В одном варианте осуществления формулы IV Y^4 обозначает группу формулы (b), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают H, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одном варианте осуществления формулы IV Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает СН, n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает группу формулы (b), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают H, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы IV R обозначает $-R^1-R^2-R^3$; где R^1 обозначает фенил или пиридил; R^2 обозначает $-C(=O)$; R^3 обозначает R^4 ; и R^4 обозначает морфолин или пиперазин, необязательно замещенный одним или более низш. алкилом.

В другой модификации описанного выше варианта осуществления формулы IV R обозначает $-R^2-R^3$; где R^2 обозначает $C(=O)NH$; R^3 обозначает H или R^4 ; и R^4 обозначает низш. алкил.

В еще одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы IV R обозначает R^1 ; и R^1 обозначает пиразолил, необязательно замещенный $R^{1'}$.

В одном варианте осуществления формулы IV Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает N, n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает группу формулы (b), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают H, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одном варианте осуществления формулы IV Y^4 обозначает группу формулы (c), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают H или низш. алкил.

В одном варианте осуществления формулы IV Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает CH, n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает группу формулы (c), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают H или низш. алкил.

В одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы IV R обозначает $-R^1-R^2-R^3$; где R^1 обозначает фенил или пиридил; R^2 обозначает $-C(=O)$; R^3 обозначает R^4 ; и R^4 обозначает морфолин или пиперазин, необязательно замещенный одним или более низш. алкилом.

В другой модификации описанного выше варианта осуществления формулы IV R обозначает $-R^2-R^3$; где R^2 обозначает $C(=O)NH$; R^3 обозначает H или R^4 ; и R^4 обозначает низш. алкил.

В еще одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы IV R обозначает R^1 ; и R^1 обозначает пиразолил, необязательно замещенный $R^{1'}$.

В одном варианте осуществления формулы IV Y^2 обозначает гидроксиметил, Y^1 обозначает метил, X обозначает N, n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает группу формулы (c), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают H или низш. алкил.

В одном варианте осуществления формулы IV Y^4 обозначает группу формулы (d), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают H, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одном варианте осуществления формулы IV Y^1 обозначает метил, X обозначает СН, n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает группу формулы (d), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают Н, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы IV R обозначает $-R^1-R^2-R^3$; где R^1 обозначает фенил или пиридил; R^2 обозначает $-C(=O)$; R^3 обозначает R^4 ; и R^4 обозначает морфолин или пиперазин, необязательно замещенный одним или более низш. алкилом.

В другой модификации описанного выше варианта осуществления формулы IV R обозначает $-R^2-R^3$; где R^2 обозначает $C(=O)NH$; R^3 обозначает Н или R^4 ; и R^4 обозначает низш. алкил.

В еще одной модификации описанного выше варианта осуществления формулы IV R обозначает R^1 ; и R^1 обозначает пирозолил, необязательно замещенный $R^{1'}$.

В одном варианте осуществления формулы IV Y^1 обозначает метил, X обозначает N, n равно 0 и m равно 0, и Y^4 обозначает группу формулы (d), в которой Y^5 и Y^6 независимо обозначают Н, низш. алкил или низш. галогеналкил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из группы, включающей соединения, приведенные в представленной ниже ТАБЛИЦЕ I.

Настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного и/или аутоиммунного патологического состояния, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения-ингибитора Vtk любой из формул I-IV в терапевтически эффективном количестве.

Настоящее изобретение относится к способу лечения артрита, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения-ингибитора Vtk любой из формул I-IV в терапевтически эффективном количестве.

Настоящее изобретение относится к способу лечения ревматоидного артрита, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения-ингибитора Vtk любой из приведенных выше формул или их вариантов в терапевтически эффективном количестве.

Настоящее изобретение относится к способу лечения астмы, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения-ингибитора Vtk любой из приведенных выше формул или их вариантов в терапевтически эффективном количестве.

Настоящее изобретение относится к способу лечения волчанки, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения-ингибитора Vtk любой из приведенных выше формул или их вариантов в терапевтически эффективном количестве.

Настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного и/или аутоиммунного патологического состояния, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения-ингибитора Vtk любой из приведенных выше формул или их вариантов в терапевтически эффективном количестве.

Настоящее изобретение относится к способу лечения артрита, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения-ингибитора Vtk любой из приведенных выше формул или их вариантов в терапевтически эффективном количестве.

Настоящее изобретение относится к способу подавления пролиферации В-клеток, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту соединения-ингибитора Vtk любой из приведенных выше формул или их вариантов в терапевтически эффективном количестве.

Настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности Vtk, включающему введение соединения-ингибитора Vtk любой из приведенных выше формул или их вариантов, в котором по данным биохимического исследования *in vitro* активности Vtk соединение-ингибитор Vtk обладает значением IC_{50} , равным 50 мкМ или менее.

В одной модификации описанного выше способа по данным биохимического исследования *in vitro* активности Vtk соединение-ингибитор Vtk обладает значением IC_{50} , равным 100 мкМ или менее.

В одной модификации описанного выше способа по данным биохимического исследования *in vitro* активности Vtk соединение обладает значением IC_{50} , равным 10 мкМ или менее.

Настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного и/или аутоиммунного патологического состояния, включающему совместное введение нуждающемуся в этом пациенту противовоспалительного соединения в
5 терапевтически эффективном количестве в комбинации с соединением-ингибитором Btk любой из приведенных выше формул или их вариантов.

Настоящее изобретение относится к способу лечения артрита,
10 включающему совместное введение нуждающемуся в этом пациенту противовоспалительного соединения в терапевтически эффективном количестве в комбинации с соединением-ингибитором Btk любой из
15 приведенных выше формул или их вариантов.

Настоящее изобретение относится к способу лечения лимфомы или лейкозных клеток BCR-ABL1⁺ путем введения нуждающемуся в этом пациенту
20 соединения-ингибитора Btk любой из приведенных выше формул или их вариантов в терапевтически эффективном количестве.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции,
25 включающей соединение-ингибитор Btk любой из приведенных выше формул или их вариантов в смеси по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем, инертным наполнителем или разбавителем.

Настоящее изобретение относится к соединениям общих формул I-IV,
30 которые включают соединения-ингибиторы Btk формул I-1-I-3, II-1-II-4, III-1-III-14 и IV-1-IV-4, в которых переменные Q, R, X, Y¹, Y², Y³, Y⁴, n и m являются такими, как определено выше в настоящем изобретении.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению общей формулы I, которое включает приведенные в качестве
35 примера соединения-ингибиторы Btk формул I-1-I-3. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению общей формулы II, которое включает приведенные в качестве примера соединения-ингибиторы
40 Btk формул II-1-II-4. В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению общей формулы III, которое включает приведенные в качестве примера соединения-ингибиторы Btk формул III-1-III-14. В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к
45 соединению общей формулы IV, которое включает приведенные в качестве примера соединения-ингибиторы Btk формул IV-1-IV-4.
50

Выражение "определенная выше в настоящем изобретении" относится к самому широкому определению каждой группы, приведенному в настоящем изобретении или в самом широком пункте формулы изобретения. Для всех остальных приведенных объектов, модификаций и вариантов осуществления, заместители, которые могут использоваться в каждом варианте осуществления и которые не определены явно, соответствуют самому широкому определению, приведенному в настоящем изобретении.

Соединения общих формул I-IV ингибируют тирозинкиназу Брутона (Btk). Активация Btk с помощью действующих на предшествующих стадиях киназ приводит к активации фосфолипазы-C, которая, в свою очередь, стимулирует выделение провоспалительных медиаторов. Соединения общих формул I-IV, включающие в качестве замещенных боковых цепей 3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он, 2,3-дигидро-1Н-хиназолин-4-он, 2Н-изохинолин-1-он, 3Н-хиназолин-4-он, 1Н-хинолин-4-он, 2Н-фалазин-1-он или 3,4-дигидро-2Н-бензо[с][1,2]тиазин-1,1-диоксид в кольцевых системах 5-фенил-1Н-пиридин-2-она и 6-фенил-2Н-пиридазин-3-она, обладают неожиданно повышенной ингибирующей активностью по сравнению с аналогами, не содержащими указанных бициклических боковых цепей. Кроме того, ингибирующая активность повышается, если Y^2 обозначает низш. алкил, необязательно замещенный гидроксигруппой. Ингибирующая активность повышается, если Y^2 обозначает гидроксиметил. Соединения формул I - IV применимы для лечения артрита и других воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Таким образом, соединения I-IV применимы для лечения артрита. Соединения формул I-IV применимы для ингибирования Btk в клетках и для модуляции развития В-клеток. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим соединения формул I-IV в смеси с фармацевтически приемлемым носителем, инертным наполнителем или разбавителем.

При использовании в настоящем изобретении объект в форме единственного числа относится к одному или большему количеству объектов; например, "соединение" означает одно или более соединений или не менее одного соединения. Форма единственного числа и выражения "один или более" и "не менее чем один" в настоящем изобретении можно использовать, как взаимозаменяемые.

Выражение "определенная выше в настоящем изобретении" относится к самому широкому определению каждой группы, приведенному в настоящем изобретении или самом широком пункте формулы изобретения. Для всех
5 остальных вариантов осуществления, приведенных ниже, заместители, которые могут использоваться в каждом варианте осуществления и которые не определены явно, соответствуют самому широкому определению, приведенному
10 в настоящем изобретении.

При использовании в настоящем описании, в промежуточной фразе или в содержании пункта формулы изобретения термины "включает" и "включающий"
15 следует интерпретировать, как допускающее изменения значения. Таким образом, термины следует интерпретировать, как синонимичные с выражениями "содержащий по меньшей мере" или "включающий по меньшей мере". При использовании в контексте способа термин "включающий" означает, что способ
20 включает по меньшей мере указанные стадии, но может включать дополнительные стадии. При использовании в контексте соединения или композиции термин "включающий" означает, что соединение или композиция
25 включает по меньшей мере указанные характеристики или компоненты, но также может включать дополнительные характеристики или компоненты.

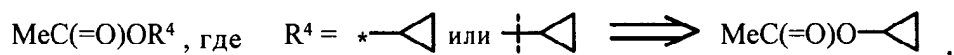
При использовании в настоящем изобретении, если специально не указано
30 иное, слово "или" используется во включающем значении оборота "и/или", а не в исключающем значении оборота "или/или".

Термин "независимо" при использовании в настоящем изобретении
35 означает, что переменную используют в любом случае независимо от присутствия или отсутствия в том же соединении переменной, обладающей таким же или другим определением. Таким образом, в соединении, в котором R"
40 содержится дважды и определен как "независимо обозначает углерод или азот", оба R" могут обозначать углерод, оба R" могут обозначать азот или один R" может обозначать углерод и другой может обозначать азот.

Если любая переменная содержится более одного раза в любом фрагменте
45 или формуле, изображающей и описывающей соединения, использованные или заявленные в настоящем изобретении, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Кроме того, комбинации
50

заместителей и/или переменных допустимы только если такие соединения приводят к стабильным соединениям.

Значок "*" в конце связи или "-----", проведенный через связь, означают положение присоединения функциональной группы или другого химического фрагмента к остальной части молекулы, частью которой она является. Так, например:



Связь, направленная внутрь кольцевой системы (в противоположность к присоединенной к определенному положению), означает, что связь может быть присоединена к любому подходящему атому кольца.

Термин "необязательный" или "необязательно" при использовании в настоящем изобретении означает, что последующее описанное событие или обстоятельство может, но не должно осуществиться и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство осуществляется, и случаи, когда оно не осуществляется. Например, "необязательно замещенный" означает, что необязательно замещенный фрагмент может включать водород или заместитель.

Выражение "необязательная связь" означает, что связь может содержаться или может не содержаться и что описание включает ординарные, двойные или тройные связи. Если заместитель обозначен, как "связь" или как "отсутствующий", то атомы, связанные с заместителями, непосредственно соединены друг с другом.

Термин "примерно" при использовании в настоящем изобретении означает: приблизительно, в области, ориентировочно или около. Если термин "примерно" используется в связи с числовым диапазоном, то он изменяет этот диапазон путем расширения границ за пределы верхней и нижней границы указанного числового диапазона. Обычно термин "примерно" при использовании в настоящем изобретении изменяет числовое значение выше и ниже указанного значения с отклонением на 20%.

Некоторые соединения формул I-IV могут обладать таутомерией. Таутомерные соединения могут существовать в виде двух взаимопревращающихся форм. Прототропные таутомеры образуются вследствие переноса ковалентно связанного атома водорода между двумя атомами.

Таутомеры обычно находятся в виде равновесной смеси и попытки выделить индивидуальные таутомеры обычно приводят к смеси, химические и физические характеристики которой соответствуют характеристиками смеси соединений.

Положение равновесия зависит от химического строения молекулы. Например, для многих алифатических альдегидов и кетонов, таких как ацетальдегид, преобладает кетоформа, тогда как для фенолов преобладает енольная форма.

Обычно прототропные таутомеры включают таутомеры кетон/енол ($-C(=O)-CH_2- \leftrightarrow -C(OH)=CH-$), амид/имидиновая кислота ($-C(=O)-NH- (-C(OH)=N-)$ и амидины ($-C(=NR)-NH- (-C(-NHR)=N-)$). Два последних являются особенно распространенными для гетероарильных и гетероциклических колец и в объем настоящего изобретения входят все таутомерные формы соединений.

Если не приведено другое определение, то все технические и научные термины, использованные в настоящем изобретении, обладают такими же значениями, которые обычно подразумевает специалист в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В настоящем изобретении приведены ссылки на различные методологии и материалы, известные специалистам в данной области техники. Стандартные справочники, в которых изложены общие положения фармакологии, включают публикацию Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001). При осуществлении настоящего изобретения можно использовать любые подходящие материалы и/или методики, известные специалистам в данной области техники. Однако описаны предпочтительные материалы и методики. Материалы, реагенты и т.п., на которые приведены ссылки в последующем описании и примерах, можно получить из коммерческих источников, если не указано иное.

Термины, определенные в настоящем изобретении, можно объединять с образованием химически возможных комбинаций, например "гетероалкиларил", "галогеналкилгетероарил", "арилалкилгетероцикл", "алкилкарбонил", "алкоксиалкил" и т.п. Если термин "алкил" используется в качестве суффикса после другого термина, как в терминах "фенилалкил" или "гидроксиалкил", это означает, что алкильная группа, определенная выше, замещена одним или двумя заместителями, выбранными из числа других конкретных названных групп. Так, например, "фенилалкил" означает алкильную группу, содержащую 1 или 2

фенильных заместителя, и таким образом включает бензил, фенилэтил и бифенил. "Алкиламиноалкил" означает алкильную группу, содержащую 1 или 2 алкиламиновых заместителя. "Гидроксиалкил" включает 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 1-(гидроксиметил)-2-метилпропил, 2-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипропил, 2-(гидроксиметил), 3-гидроксипропил и т. п. Соответственно, при использовании в настоящем изобретении термин "гидроксиалкил" используют для определения подмножества гетероалкильных групп, определенных ниже. Термин -(арил)алкил означает незамещенный алкил или арилалкильную группу. Термин (гетеро)арил или (гет)арил означает арильную или гетероарильную группу.

Термин "ацил" при использовании в настоящем изобретении означает группу формулы $-C(=O)R$, в которой R обозначает водород или низш. алкил, определенный в настоящем изобретении. Термин "алкилкарбонил" при использовании в настоящем изобретении означает группу формулы $C(=O)R$, в которой R обозначает алкил, определенный в настоящем изобретении. Термин C1-C6-ацил означает группу $-C(=O)R$, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. Термин "арилкарбонил" при использовании в настоящем изобретении означает группу формулы $C(=O)R$, в которой R обозначает арильную группу; термин "бензоил" при использовании в настоящем изобретении означает "арилкарбонильную" группу, в которой R обозначает фенил.

Термин "алкил" при использовании в настоящем изобретении означает обладающий неразветвленной или разветвленной цепью насыщенный одновалентный углеводородный остаток, содержащий от 1 до 10 атомов углерода. Термин "низш. алкил" означает обладающий неразветвленной или разветвленной цепью углеводородный остаток, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. "C₁-C₁₀-алкил" при использовании в настоящем изобретении означает алкил, содержащий от 1 до 10 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются только ими, низшие алкильные группы, включая метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил или пентил, изопентил, неопентил, гексил, гептил и октил.

Если термин "алкил" используется в качестве суффикса после другого термина, как в терминах "фенилалкил" или "гидроксиалкил", это означает, что алкильная группа, определенная выше, замещена одним или двумя

заместителями, выбранными из числа других конкретных названных групп. Так, например, "фенилалкил" означает радикал $R'R''$, в котором R' обозначает фенильный радикал и R'' обозначает алкиленовый радикал, определенный в
5 настоящем изобретении, с учетом того, что положение присоединения фенилалкильного фрагмента находится в алкиленовом радикале. Примеры арилалкильных радикалов включают, но не ограничиваются только ими, бензил,
10 фенилэтил, 3-фенилпропил. Термины "арилалкил" и "аралкил" следует понимать так же, за исключением того, что R' обозначает арильный радикал. Термины "(гет)арилалкил" или "(гет)аралкил" следует понимать так же, за исключением
15 того, что R' необязательно обозначает арил или гетероарильный радикал.

Термин "алкилен" или "алкиленил" при использовании в настоящем изобретении означает двухвалентный насыщенный линейный углеводородный радикал, содержащий от 1 до 10 атомов углерода (например, $(CH_2)_n$) или
20 разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 10 атомов углерода (например, $-CHMe-$ или $-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$), если не указано иное. За исключением метилена свободные валентности алкиленовой группы не выходят из одного и того же атома.
25 Примеры алкиленовых радикалов включают, но не ограничиваются только ими, метилен, этилен, пропилен, 2-метилпропилен, 1,1-диметилэтилен, бутилен, 2-этилбутилен.
30

Термин "алкоксигруппа" при использовании в настоящем изобретении означает группу $-O-alkyl$, в которой алкил является таким, как определено
35 выше, такую как метокси-, этокси, н-пропилокси-, изопропилокси-, н-бутилокси-, изобутилокси-, трет-бутилокси-, пентилокси-, гексилоксигруппу, включая их изомеры. "Низш. алкоксигруппа" при использовании в настоящем изобретении
40 означает алкоксигруппу, содержащую "низш. алкильную" группу, определенную выше. " C_1-C_{10} -Алкоксигруппа" при использовании в настоящем изобретении означает $-O-alkyl$, в котором алкил представляет собой C_1-C_{10} .

Термин "алкоксиалкил" при использовании в настоящем изобретении
45 означает радикал $R'R''$ -, в котором R' обозначает алкоксильный радикал, определенный в настоящем изобретении, и R'' обозначает алкиленовый радикал, определенный в настоящем изобретении, с учетом того, что положением
50 присоединения алкоксиалкильного фрагмента является алкиленовый радикал.

С₁-С₆-Алкоксиалкил означает группу, в которой алкильный фрагмент содержит 1-6 атомов углерода, исключая атомы углерода алкоксильного фрагмента группы. С₁-С₃-алкокси-С₁-С₆-алкил означает группу, в которой алкильный фрагмент содержит 1-6 атомов углерода и алкоксигруппа содержит 1-3 атома углерода. Примеры включают, но не ограничиваются только ими, метоксиметил, метоксиэтил, метоксипропил, этоксиметил, этоксиэтил, этоксипропил, пропилоксипропил, метоксибутил, этоксибутил, пропилоксибутил, бутоксибутил, трет-бутоксибутил, метоксипентил, этоксипентил, пропилоксипентил, включая их изомеры.

Термин "гидроксиалкил" при использовании в настоящем изобретении означает алкильный радикал, в котором от 1 до 3 атомов водорода у различных атомов углерода замещены на гидроксигруппу.

Термины "алкилсульфонил" и "арилсульфонил" при использовании в настоящем изобретении означают группу формулы $S(=O)_2R$, в которой R обозначает алкил или арил соответственно и алкил и арил являются такими, как определено в настоящем изобретении. Термин "гетероалкилсульфонил" при использовании в настоящем изобретении означает группу формулы $S(=O)_2R$, в которой R обозначает "гетероалкил", определенный в настоящем изобретении.

Термин "циклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает насыщенное карбоциклическое кольцо, содержащее от 3 до 8 атомов углерода, т.е. циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил. "С₃-С₇-Циклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает циклоалкил, содержащий в карбоциклическом кольце от 3 до 7 атомов углерода.

"Арил" означает одновалентный циклический ароматический углеводородный фрагмент, содержащий моно-, би- или трициклическое ароматическое кольцо. Арильная группа необязательно может быть замещена, как это определено в настоящем изобретении. Примеры арильных фрагментов включают, но не ограничиваются только ими, необязательно замещенный фенил, нафтил, фенантрин, флуоренил, инденил, азуленил, оксидифенил, бифенил, метиленидифенил, аминодифенил, дифенилсульфидил, дифенилсульфонил, дифенилизопропилиденил, бензодиоксанил, бензодиоксилил, бензоксазинил, бензоксазинонил, бензопиперидинил, бензопиперазинил, бензопирролидинил,

бензоморфолинил, метилendioксифенил, этилендиооксифенил, и т. п. Арильная группа необязательно может быть сконденсирована с циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом, как это определено в настоящем изобретении.

Примеры арильных групп, сконденсированные с гетероциклоалкильной группой, включают 3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он, 3,4-дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин. Предпочтительные арилы включают необязательно замещенный фенил и необязательно замещенный нафтил.

Термин "гетероарил" или "гетероароматическая группа" при использовании в настоящем изобретении означает моноциклический или бициклический радикал, содержащий в кольце от 5 до 12 атомов, включающий по меньшей мере одно ароматическое кольцо, содержащее от 4 до 8 атомов в одном цикле, включающее один или более гетероатомов N, O или S, так что остальными кольцевыми атомами являются атомы углерода, с учетом того, что участком присоединения гетероарильного радикала является ароматическое кольцо. Как хорошо известно специалистам в данной области техники, гетероарильные кольца обладают меньшим ароматическим характером, чем их аналоги, содержащие только атомы углерода. Таким образом, для задач настоящего изобретения гетероарильные группы должны обладать ароматическим характером лишь до некоторой степени. Примеры гетероарильных фрагментов включают моноциклические ароматические гетероциклы, содержащие от 5 до 6 кольцевых атомов и от 1 до 3 гетероатомов, и включают, но не ограничиваются только ими, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пирролил, пирозолил, имидазолил, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, триазолин, тиадиазол и оксадиаксолин, которые необязательно могут содержать один или более, предпочтительно 1 или 2 заместителя, выбранных из группы, включающей гидроксигруппу, цианогруппу, алкил, алкоксигруппу, тиогруппу, низш. галогеналкоксигруппу, алкилтиогруппу, галоген, низш. галогеналкил, алкилсульфинил, алкилсульфонил, галоген, аминогруппу, алкиламиногруппу, диалкиламиногруппу, аминоалкил, алкиламиноалкил и диалкиламиноалкил, нитрогруппу, алкоксикарбонил и карбамоил, алкилкарбамоил, диалкилкарбамоил, арилкарбамоил, алкилкарбониламиногруппу и арилкарбониламиногруппу. Примеры бициклических фрагментов включают, но не ограничиваются только ими,

хинолинил, изохинолинил, бензофурил, бензотиофенил, бензоксазол, бензизоксазол, бензотиазол и бензизотиазол. Бициклические фрагменты необязательно могут быть замещены по любому кольцу; однако положение присоединения находится в кольце, содержащем гетероатом.

Термин "гетероциклоалкил", "гетероциклил" или "гетероцикл" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентный насыщенный циклический радикал, содержащий одно или более сконденсированных или спироциклических колец, предпочтительно от 1 до 2 колец, по 3-8 атомов в кольце, включающих один или более кольцевых гетероатомов (выбранных из группы, включающей N, O и S(O)₀₋₂), которые необязательно могут независимо замещены одним или более, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей гидроксигруппу, оксогруппу, цианогруппу, низш. алкил, низш. алкоксигруппу, низш. галогеналкоксигруппу, алкилтиогруппу, галоген, низш. галогеналкил, гидроксиалкил, нитрогруппу, алкоксикарбонил, аминогруппу, алкиламиногруппу, алкилсульфонил, арилсульфонил, алкиламиносульфонил, ариламиносульфонил, алкилсульфониламиногруппу, арилсульфониламиногруппу, алкиламинокарбонил, ариламинокарбонил, алкилкарбониламиногруппу, арилкарбониламиногруппу, если не указано иное. Примеры гетероциклических радикалов включают, но не ограничиваются только ими, азетидинил, пирролидинил, гексагидроазепинил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, оксазолидинил, тиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, хинуклидинил и имидазолинил.

Общепринятые аббревиатуры включают: ацетил (Ac), атмосфера (атм.), азобисизобутиронитрил (АИБН), 9-борабицикло[3.3.1]нонан (9-ББН или ББН), трет-бутоксикарбонил (Boc), ди-трет-бутилпирокарбонат или boc-ангидрид (BOC₂O), бензил (Bn), бутил (Bu), регистрационный № в журнале Chemical Abstracts (CASRN), бензилоксикарбонил (CBZ или Z), карбонилдиимидазол (КДИ), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (ДАБЦО), диэтиламинотрифторид серы (ДАТС), дибензилиденацетон (ДБА), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (ДБН), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ), N,N'-дициклогексилкарбодиимид (ДЦК), 1,2-дихлорэтан (ДХЭ), дихлорметан (ДХМ), диэтилазодикарбоксилат (ДЭАД),

диизопропилазодикарбоксилат (ДИАД), диизобутилалюминийгидрид (ДИБАЛ
 или ДИБАЛ-Н), диизопропилэтиламин (ДИПЭА), N,N-диметилацетамид (ДМА),
 4-N,N-диметиламинопиридин (ДМАП), N,N-диметилформамид (ДМФ),
 5 диметилсульфоксид (ДМСО), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)этан (ДФФЭ), 1,1'-бис-
 (дифенилфосфино)ферроцен (ДФФФ), 1-(3-диметиламинопропил)-3-
 этилкарбодиимидгидрохлорид (EDCI), этил (Et), этилацетат (EtOAc), этанол
 10 (EtOH), этиловый эфир 2-этоксигидрохинолин-1-карбоновой кислоты (EEDQ),
 диэтиловый эфир (Et₂O), O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N'-
 тетраметилуронийгексафторфосфат (HATU), уксусная кислота (HOAc), 1-N-
 15 гидроксигенотриазол (HOBT), высокоэффективная жидкостная хроматография
 (ВЭЖХ), изопропанол (ИПС), гексаметилдисилазид лития (LiHMDS), метанол
 (MeOH), температура плавления (т. пл.), MeSO₂- (мезил или Ms), метил (Me),
 20 ацетонитрил (MeCN), мета-хлорпербензойная кислота (МХПБК), масс-спектр
 (МС), метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ), N-бромсукцинимид (NBS), N-
 карбоксиангидрид (NCA), N-хлорсукцинимид (NCS), N-метилморфолин (NMM),
 25 N-метилпирролидон (NMP), пиридинийхлорхромат (ПХХ), пиридинийдихромат
 (ПДХ), фенил (Ph), пропилен (Pr), изопропилен (i-Pr), пиридин (pyr), комнатная
 температура (КТ), трет-бутилдиметилсилил или t-BuMe₂Si (ТБДМС),
 30 триэтиламин (ТЭА или Et₃N), 2,2,6,6-тетраметилпиперидин 1-оксил (ТЕМПО),
 трифлат или CF₃SO₂- (Tf), трифторуксусная кислота (ТФК), 1,1'-бис-2,2,6,6-
 тетраметилгептан-2,6-дион (ТМГД), O-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-
 35 тетраметилуронийтетрафторборат (TBTU), тонкослойная хроматография (ТСХ),
 тетрагидрофуран (ТГФ), триметилсилил или Me₃Si (TMC), моногидрат пара-
 толуолсульфоновой кислоты (TsOH или pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- или тозил (Ts),
 40 N-уретан-N-карбоксиангидрид (UNCA). При использовании для алкильного
 фрагмента общепринятая номенклатура, включая приставки нормальный (н),
 изо, вторичный (втор-), третичный (трет-) и нео, обладает обычными значениями
 45 (Rigaudy and Klesney, *Nomenclature in Organic Chemistry*, IUPAC 1979 Pergamon
 Press, Oxford.).

Термин "артрит" при использовании в настоящем изобретении означает
 острый ревматоидный артрит, хронический ревматоидный артрит, хламидийный
 50 артрит, хронический абсорбирующий артрит, филляриозный артрит, артрит,

возникающий из-за болезни кишечника, филярийный артрит, гонорейный артрит, подагрический артрит, гемофилический артрит, гипертрофический артрит, ювенильный хронический артрит, артрит Лайма, очаговый артрит
5 новорожденных, нодозный артрит, охронозный артрит, псориатический артрит, гнойный артрит или родственные заболевания, которые требуют введения млекопитающему соединения формул I-V в терапевтически эффективной дозе,
10 достаточной для ингибирования ВТК.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно применять для лечения субъектов с аутоиммунными патологическими состояниями и
15 нарушениями. При использовании в настоящем изобретении термин "аутоиммунное патологическое состояние" и аналогичные термины означают заболевание, нарушение или патологическое состояние, вызванное иммунной системой животного. Аутоиммунными нарушениями являются такие, при
20 которых иммунная система животного ошибочно разрушает саму себя, имея при этом в качестве цели клетки, ткани и/или органы тела животного. Например, аутоиммунная реакция, направленная против нервной системы, выражается в рассеянном склерозе, а направленная против кишечника - в болезни Крона. В
25 случае других аутоиммунных нарушений, таких как системная красная волчанка (волчанка), у разных особей с одним и тем же заболеванием могут повреждаться разные ткани или органы. У одного человека с волчанкой могут быть
30 повреждены кожа и суставы, в то время как у другого могут быть повреждены кожа, почки и легкие. В конечном счете, разрушение иммунной системой некоторых тканей может быть постоянным, такое как разрушение
35 вырабатывающих инсулин клеток поджелудочной железы при диабете типа 1. Конкретные аутоиммунные нарушения, которые можно ослабить с помощью соединений и способов, предлагаемых в настоящем изобретении, включают, но
40 не ограничиваются только ими, аутоиммунные нарушения нервной системы (например, рассеянный склероз, тяжелая псевдопаралитическая миастения, аутоиммунная невропатия, такая как синдром Гийена-Барре, и аутоиммунный
45 увеит), аутоиммунные нарушения крови (например, аутоиммунная гемолитическая анемия, пернициозная анемия и аутоиммунная тромбоцитопения), аутоиммунные нарушения кровеносных сосудов (например,
50 височный артериит, анти-фосфолипидный синдром, васкулиты, такие как

грануломатоз Вегенера и болезнь Бехчета), аутоиммунные нарушения кожи (например, псориаз, герпетиформный дерматит, пузырчатка обыкновенная и витилиго), аутоиммунные нарушения желудочно-кишечного тракта (например, 5 болезнь Крона, язвенный колит, первичный билиарный цирроз и аутоиммунный гепатит), аутоиммунные нарушения желез внутренней секреции (например, диабет типа 1 или диабет, опосредованный иммунной системой, диффузный 10 токсический зоб, тиреоидит Хашимото, аутоиммунные оофорит и орхит и аутоиммунное нарушение надпочечников); аутоиммунные нарушения различных органов (включая заболевания соединительных тканей и скелетно-мышечной 15 системы) (например, ревматоидальный артрит, системная красная волчанка, склеродермия, полимиозит, дерматомиозит, спондилоартропатия, такая как анкилозирующий спондилоартрит, и синдром Шегрена) или родственные заболевания, которые требуют введения млекопитающему соединения формул I-V в терапевтически эффективной дозе, достаточной для ингибирования ВТК. Кроме того, опосредованные иммунной системой заболевания, такие как 20 "трансплантат против хозяина" и аллергические нарушения, в настоящем изобретении также включены в определение иммунных нарушений. Поскольку целый ряд иммунных нарушений вызван воспалением, существует некоторое совпадение заболеваний, которые рассматриваются как иммунные нарушения и 25 как воспалительные нарушения. В случае такого совпадающего заболевания в настоящем изобретении оно рассматривается или как иммунное нарушение, или как воспалительное нарушение. "Лечение иммунного нарушения" при 30 использовании в настоящем изобретении означает введение соединения или композиции, предлагаемых в настоящем изобретении, субъекту, у которого имеется иммунное нарушение, симптом такого заболевания или 35 предрасположенность к такому заболеванию, с целью излечения, облегчения, изменения, влияния или предупреждения аутоиммунного нарушения, симптома такого нарушения или предрасположенности к такому нарушению. 40

При использовании в настоящем изобретении термин "астма" означает 45 легочное заболевание, нарушение или патологическое состояние, характеризующееся обратимой обструкцией дыхательных путей, воспалением дыхательных путей и повышенной чувствительностью дыхательных путей к 50 различным стимулам.

Термины "лечить", "лечение" или "подвергать лечению" относятся и к терапевтическому лечению и к профилактическим и предупредительным мерам, при которых задачей является предупреждение или замедление (уменьшение) нежелательного физиологического изменения или нарушения, такого как развитие или распространение рака. Благоприятные или необходимые клинические результаты могут включать, но не ограничиваются только ими, облегчение симптомов, уменьшение степени проявления заболевания, стабилизацию (т.е. отсутствие ухудшения) заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение протекания или временное облегчение заболевания и ремиссию (частичную или полную), обнаруживаемую или не обнаруживаемую. "Лечение" также может означать увеличение продолжительности жизни по сравнению с ожидаемой продолжительностью жизни при отсутствии лечения. Нуждающиеся в лечении включают тех, у которых уже имеется патологическое состояние или нарушение, а также тех, которые подвержены такому патологическому состоянию или нарушению, или тех, у которых патологическое состояние или нарушение необходимо предупредить. Например, лечение воспалительного состояния означает уменьшение размера или опасности воспаления. Уменьшение может означать, но не ограничивается только этим, полное устранение воспаления. Например, уменьшение может включать уменьшение, составляющее 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100%, или любое промежуточное значение по сравнению с не подвергавшимся лечению или контрольным субъектом, которое определяют с помощью любой подходящей методики измерения или анализа, раскрытой в настоящем изобретении или известной в данной области техники.

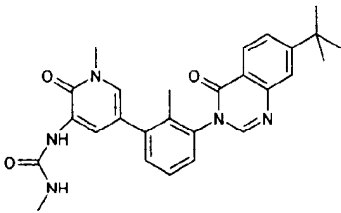
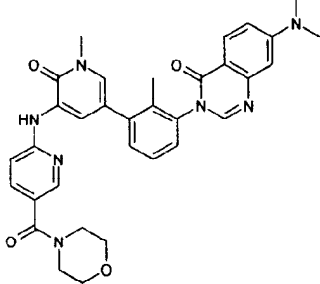
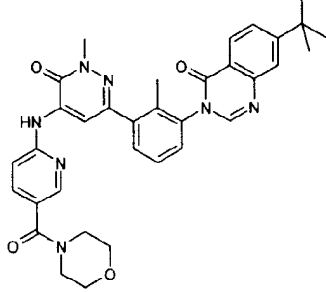
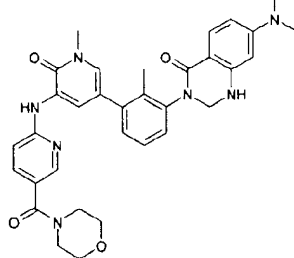
Примеры типичных соединений, входящих в объем настоящего изобретения, приведены в представленной ниже таблице. Эти примеры и методики синтеза приведены для того, чтобы специалисты в данной области техники смогли лучше понять и осуществить настоящее изобретение. Их следует рассматривать не в качестве ограничивающих объем настоящего изобретения, а только в качестве его иллюстративных и репрезентативных примеров.

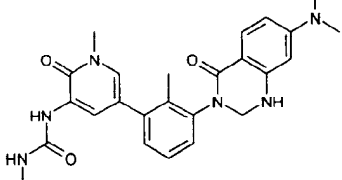
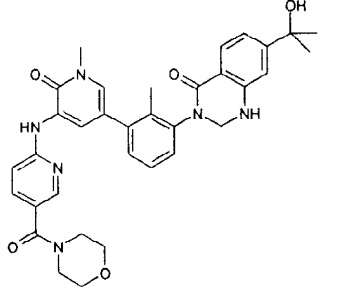
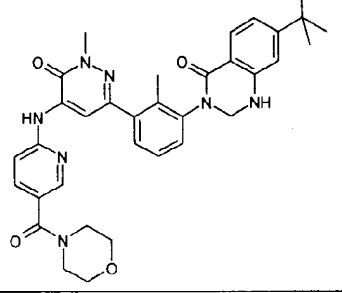
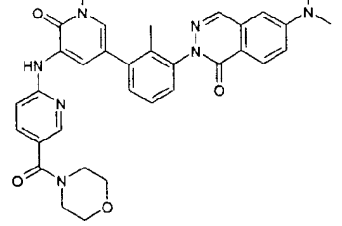
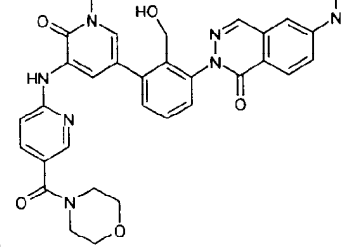
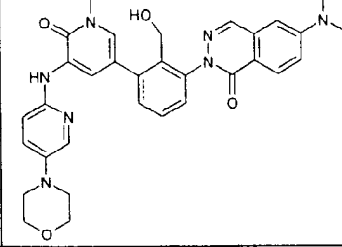
Обычно номенклатура, использованная в настоящей заявке, основана на AUTONOMTM v.4.0, компьютерной системе института Beilstein для генерации систематической номенклатуры ИЮПАК (Международный союз теоретической

и прикладной химии). Если имеется расхождение между изображенной структурой и названием, присвоенным этой структуре, более точной является изображенная структура. Кроме того, если стереохимическая конфигурация структуры или части структуры не указана, например, жирными или штриховыми линиями, то структуру или часть структуры следует интерпретировать, как включающую все ее стереоизомеры.

В ТАБЛИЦЕ I приведены примеры соединений пиридинона и пиридазинона общих формул I-IV:

ТАБЛИЦА I.

№ соед.	Структура	Название	Т. пл.
I-1		1-{5-[3-(7-трет-Бутил-4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)-2-метилфенил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил}-3-метилмочевина	
I-2		7-Диметиламино-3-(2-метил-3-{1-метил-5-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-иламино]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил}фенил)-3Н-хиназолин-4-он	
I-3		7-трет-Бутил-3-(2-метил-3-{1-метил-5-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-иламино]-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил}фенил)-3Н-хиназолин-4-он	
II-1		7-Диметиламино-3-(2-метил-3-{1-метил-5-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-иламино]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил}фенил)-2,3-дигидро-1Н-хиназолин-4-он	247,1-250,9

№ соедин.	Структура	Название	Т. пл.
II-2		1-({5-[3-(7-Диметиламино-4-оксо-1,4-дигидро-2Н-хиназолин-3-ил)-2-метилфенил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил}-3-метилмочевина	218,5-223,8
II-3		7-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-3-(2-метил-3-{1-метил-5-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-иламино]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил}фенил)-2,3-дигидро-1Н-хиназолин-4-он	196,0-197,0
II-4		7-трет-Бутил-3-(2-метил-3-{1-метил-5-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-иламино]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил}фенил)-2,3-дигидро-1Н-хиназолин-4-он	
III-1		6-Диметиламино-2-(2-метил-3-{1-метил-5-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-иламино]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил}фенил)-2Н-фалазин-1-он	
III-2		6-Диметиламино-2-(2-гидроксиметил-3-{1-метил-5-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-иламино]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил}фенил)-2Н-фалазин-1-он	
III-3		6-Диметиламино-2-{2-гидроксиметил-3-[1-метил-5-(5-морфолин-4-илпиридин-2-иламино)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]фенил}-2Н-фалазин-1-он	

№ соед.	Структура	Название	Т. пл.
III-4		6-трет-Бутил-2-(2-гидроксиметил-3-{1-метил-5-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-иламино]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил} фенил)-2Н-фталазин-1-он	
III-5		6-трет-Бутил-2-{2-гидроксиметил-3-[1-метил-5-(5-морфолин-4-илпиридин-2-иламино)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]фенил}-2Н-фталазин-1-он	
III-6		6-трет-Бутил-2-[2-гидроксиметил-3-(5-{5-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил]-2Н-фталазин-1-он	
III-7		6-Диметиламино-2-[2-гидроксиметил-3-(5-{5-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-иламино}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил]-2Н-фталазин-1-он	
III-8		6-Диметиламино-2-(2-гидроксиметил-3-{1-метил-5-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил} фенил)-2Н-фталазин-1-он	

№ соедин.	Структура	Название	Т. пл.
III-9		2-(3-{5-[5-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил}-2-гидроксиметилфенил)-6-трет-бутил-2Н-фталазин-1-он	
III-10		2-(3-{5-[5-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил}-2-гидроксиметилфенил)-6-диметиламино-2Н-фталазин-1-он	
III-11		6-трет-Бутил-2-(2-гидроксиметил-3-{1-метил-5-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил}фенил)-2Н-фталазин-1-он	
III-12		6-трет-Бутил-2-(3-{5-[5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил}-2-гидроксиметилфенил)-2Н-фталазин-1-он	
III-13		6-трет-Бутил-2-{2-гидроксиметил-3-[1-метил-6-оксо-5-(5-пиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-1,6-дигидропиридин-3-ил}фенил)-2Н-фталазин-1-он	

№ соед.	Структура	Название	Т. пл.
III-14		трет-Бутиловый эфир 4-(6-{5-[3-(6-трет-бутил-1-оксо-1H-фталазин-2-ил)-2-гидроксиметилфенил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино}пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты	
IV-1		5-[3-(6-Бром-1,1-диоксо-3,4-дигидро-1H-1λ6-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-гидроксиметилфенил]-1-метил-3-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-иламино]-1H-пиридин-2-он	
IV-2		5-[3-(6-Циклопропил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-1H-1λ6-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-гидроксиметилфенил]-1-метил-3-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-иламино]-1H-пиридин-2-он	
IV-3		5-[3-(6-Диметиламино-1,1-диоксо-3,4-дигидро-1H-1λ6-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-гидроксиметилфенил]-1-метил-3-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-иламино]-1H-пиридин-2-он	
IV-4		5-[3-(6-Фтор-1,1-диоксо-3,4-дигидро-1H-1λ6-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-гидроксиметилфенил]-1-метил-3-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-иламино]-1H-пиридин-2-он	

Производные пиридина и пиридина, описанные в настоящем изобретении, являются ингибиторами киназы, в частности ингибиторами Btk. Эти ингибиторы можно применять для лечения одного или большего количества заболеваний, чувствительных к ингибированию киназы, включая заболевания,

чувствительные к ингибированию Btk и/или ингибированию пролиферации В-клеток у млекопитающих. Если не ограничиваться какими-либо определенными теоретическими соображениями, то можно полагать, что взаимодействие соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, с Btk приводит к ингибированию активности Btk и таким образом делает эти соединения применимыми в фармацевтике. В соответствии с этим настоящее изобретение относится к способу лечения млекопитающего, например, человека, у которого наблюдается заболевание, чувствительное к ингибированию активности Btk и/или ингибированию пролиферации В-клеток, включающему введение млекопитающему, у которого наблюдается такое заболевание, по меньшей мере одного химического вещества, предлагаемого в настоящем изобретении, в эффективном количестве. Эффективную концентрацию можно определить экспериментально, например, путем определения концентрации соединения в крови, или теоретически, путем расчета биологической доступности. Другие киназы, на которые можно оказывать воздействие, в дополнение к Btk включают, но не ограничиваются только ими, другие тирозинкиназы и серин/треонинкиназы.

Киназы играют важную роль на путях передачи сигналов, которые контролируют основные клеточные процессы, такие как пролиферация, дифференциация и гибель (апоптоз). Аномальная активация киназ участвует в широком круге заболеваний, включая различные типы рака, аутоиммунные и/или воспалительные заболевания и острые воспалительные реакции.

Многосторонняя роль киназ на ключевых путях передачи сигналов клеток предоставляет значительную возможность выявления новых лекарственных средств, направленно воздействующих на киназы и пути передачи сигналов.

Один вариант осуществления относится к способу лечения пациента, у которого наблюдается аутоиммунное и/или воспалительное заболевание, или острая воспалительная реакция, чувствительные к ингибированию активности Btk и/или пролиферации В-клеток.

Аутоиммунные и/или воспалительные заболевания, на которые можно оказывать воздействие с помощью соединений и композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими: псориаз, аллергию, болезнь Крона, синдром раздраженной толстой кишки, болезнь

Шегрена, отторжение тканевого лоскута и сверхострое отторжение трансплантата после трансплантации органа, астму, системную красную волчанку (и связанный с ней гломерулонефрит), дерматомиозит, рассеянный склероз, склеродермию, васкулит (связанный с ANCA (антинейтрофильные цитоплазматические антитела) и другие васкулиты), аутоиммунные гемолитические и тромбоцитопенические состояния, синдром Гудпасчера (и связанные с ним гломерулонефрит и легочное кровотечение), атеросклероз, ревматоидальный артрит, хроническую идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), болезнь Аддисона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, диабет, септический шок и тяжелую псевдопаралитическую миастению.

В объем настоящего изобретения входят способы лечения, в которых по меньшей мере одно химическое вещество, предлагаемое в настоящем изобретении, вводят в комбинации с противовоспалительным средством. Противовоспалительные средства включают, но не ограничиваются только ими, NSAID (нестероидные противовоспалительные лекарственные средства), неспецифические и специфические ингибиторы фермента COX-2 циклооксигеназы, соединения золота, кортикостероиды, метотрексат, антагонисты рецепторов фактора некроза опухоли (TNF), иммуносупрессивные средства и метотрексат.

Примеры NSAID включают, но не ограничиваются только ими, ибупрофен, флурбипрофен, напроксен и напроксен-натрий, диклофенак, комбинации диклофенак-натрия и мизопростола, сулиндак, оксапрозин, дифлунизал, пироксикам, индометацин, этодолак, фенопрофен-калий, кетопрофен, натрий-набуметон, сульфасалазин, толметин-натрий и гидроксихлорхин. Примеры NSAID также включают специфические ингибиторы COX-2, такие как целекоксиб, валдекоксиб, лумиракоксиб и/или эторикоксиб.

В некоторых вариантах осуществления противовоспалительным средством является салицилат. Салицилаты включают, но не ограничиваются только ими, ацетилсалициловую кислоту или аспирин, салицилат натрия и холин и салицилаты магния.

Противовоспалительным средством также может являться кортикостероид. Например, кортикостероидом может являться кортизон, дексаметазон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизолона натрийфосфат или преднизон.

В дополнительных вариантах осуществления противовоспалительным средством является соединение золота, такое как тиомалат золота натрия или ауранофин.

Настоящее изобретение также включает варианты осуществления, в которых противовоспалительным средством является ингибитор метаболизма, такой как ингибитор дигидрофолатредуктазы, такой как метотрексат, или ингибитор дигидрооротатдегидрогеназы, такой как лефлуномид.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения относятся к комбинациям, в которых по меньшей мере одним противовоспалительным средством являются моноклональные антитела против C5 (такие как экулизумаб или пекселизумаб), антагонист TNF, такой как этанерцепт или инфликсимаб, который представляет собой моноклональные антитела против TNF-альфа.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения относятся к комбинациям, в которых по меньшей мере одним активным средством является иммуносупрессивное соединение, такое как иммуносупрессивное соединение, выбранное из группы, включающей метотрексат, лефлуномид, циклоспорин, такролимус, азатиоприн и микофенолятмотефил.

В-Клетки и предшественники В-клеток, экспрессирующие ВТК, участвуют в патологии онкогенеза В-клеток, включая, но не ограничиваясь только ими, лимфому В-клеток, лимфому (включая ходжкинскую или неходжкинскую лимфому), волосатоклеточную лимфому, множественную миелому, хронический и острый миелогенный лейкоз и хронический и острый лимфолейкоз.

Показано, что ВТК является ингибитором индуцирующего гибель Fas/APO-1 (CD-95) передающего сигналы комплекса (DISC) в В-клеточной линии дифференцировки лимфоцитов. Гибель клеток лейкоза/лимфомы может быть обусловлена равновесием между противоположно направленными проапоптозными эффектами каспаз, активированных с помощью DISC, и действующим в обратном направлении антиапоптозным регуляторным механизмом, в котором участвует ВТК и/или ее субстраты (Vassilev *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1998, 274, 1646-1656).

Установлено, что ингибиторы ВТК применимы в качестве химических сенсibiliзирующих средств и поэтому применимы в комбинации с другими химиотерапевтическими средствами, в частности со средствами,

индуцирующими апоптоз. Примеры химиотерапевтических лекарственных средств, которые применимы в комбинации с химически сенсibiliзирующими ингибиторами ВТК, включают ингибиторы топоизомеразы I (камптотecin или топотекан), ингибиторы топоизомеразы II (например, дауномицин и этопозид), алкилирующие средства (например, циклофосфамид, мелфалан и BCNU), действующие на тубулин средства (например, таксол и винбластин) и биологические средства (например, антитела, такие как антитела к CD20, IDEC 8, иммунотоксины и цитокины).

Активность Btk также связана с некоторыми лейкозами, при которых экспрессируется ген слияния *bcr-abl*, образованный транслокацией частей хромосом 9 и 22. Эта аномалия обычно наблюдается при хроническом миелогенном лейкозе. Btk конститутивно фосфорилируется киназой *bcr-abl*, которая инициирует сигналы жизнеспособности в прямом направлении, что нарушает апоптоз клеток, содержащих *bcr-abl*. (Feldhahn *et al. J. Exp. Med.* 2005 201(11):1837-1852)

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в виде самых различных дозированных форм, содержащих носители, предназначенных для перорального введения, и с использованием различных носителей. Пероральное введение можно осуществлять с помощью таблеток, таблеток с покрытием, драже, капсул из мягкого и твердого желатина, растворов, эмульсий, сиропов или суспензий. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, эффективны при введении другими путями, включая, наряду с другими путями введения, непрерывное (внутривенное капельное), местное, парентеральное, внутримышечное, внутривенное, подкожное, чрескожное (которое может включать агент, увеличивающий проницаемость) трансбуккальное, назальное, ингаляционное и проводимое с помощью суппозиторий в введение. Предпочтительным путем введения обычно является пероральный с использованием обычного суточного дозирования режима, который можно подобрать в соответствии с тяжестью заболевания и реакцией пациента на активный ингредиент.

Соединение или соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, а также их фармацевтически применимые соли, совместно с одним или более обычных инертных наполнителей, носителей или разбавителей можно

приготовить в виде фармацевтических композиций и разовых дозированных форм. Фармацевтические композиции и разовые дозированные формы могут включать обычные ингредиенты в обычных количествах с добавлением или без добавления дополнительных активных соединений или действующих веществ и разовые дозированные формы могут содержать любое подходящее эффективное количество активного ингредиента, соответствующего применяемому суточному дозировочному диапазону. Фармацевтические композиции можно использовать в виде твердых веществ, таких как таблетки или заполненные капсулы, полужидких веществ, порошков, композиций пролонгированного действия, или в виде жидкостей, таких как растворы, суспензии, эмульсии, эликсиры или заполненные капсулы для перорального введения; или в виде суппозиторий для ректального или вагинального введения; или в виде стерильных растворов для инъекций, предназначенных для парентерального введения. Типичный препарат будет содержать от примерно 5 до примерно 95% (мас./мас.) активного соединения или соединений. Подразумевается, что термин "препарат" или "дозированная форма" включает и твердые, и жидкие композиции активного соединения, и специалист в данной области техники должен понимать, что активный ингредиент может находиться в разных препаратах в зависимости от органа-мишени или ткани-мишени, от требуемой дозы и фармакокинетических параметров.

Термин "инертный наполнитель" при использовании в настоящем изобретении означает соединение, которое является пригодным для приготовления фармацевтической композиции, обычно безопасное, нетоксичное и биологически и в других отношениях не являющееся нежелательным, и включает инертные наполнители, которые приемлемы для ветеринарии, а также для фармацевтического применения для людей. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить по отдельности, но обычно их вводят в смеси с одним или более подходящих фармацевтических инертных носителей, разбавителей или носителей, выбранных в соответствии с предполагаемым режимом введения и стандартной фармацевтической практикой.

"Фармацевтически приемлемое" означает применимое для приготовления фармацевтической композиции, обычно безопасное, нетоксичное и биологически и в других отношениях не являющееся нежелательным, и

включает то, что является приемлемым для ветеринарии, а также для фармацевтического применения для людей.

"Фармацевтически приемлемой соли" активного ингредиента может быть изначально придана желательная фармакокинетическая характеристика активного ингредиента, которая отсутствует у несолевой формы, и она даже может благоприятно влиять на фармакодинамику активного ингредиента с точки зрения его терапевтической активности в организме. Выражение "фармацевтически приемлемая соль" соединения означает соль, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает необходимой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают: (1) соли присоединения с кислотами, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, цикlopentanпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этанedisульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогоптоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и т.п.; или (2) соли, образованные с кислым протоном, содержащимся в исходном соединении, замещенным ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координацией с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, N-метилглюкамин и т.п.

Твердые формы препаратов включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, облатки, суппозитории и диспергирующиеся гранулы. Твердым носителем может быть одно или более веществ, которые также могут выступать в качестве разбавителей, вкусовых веществ, солюбилизаторов, смазывающих веществ, суспендирующих веществ, связующих, консервантов, веществ, обеспечивающих распадаемость таблеток, или капсулирующего материала. В порошках носитель обычно представляет собой тонкоизмельченное твердое вещество, которое образует смесь с тонкоизмельченным активным компонентом. В таблетках активный компонент обычно в подходящих соотношениях смешан с носителем, обладающим необходимой связывающей способностью, и спрессован с приданием необходимой формы и размера. Подходящие носители включают, но не ограничиваются только ими, карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакантовую камедь, метилцеллюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, легкоплавкий воск, масло какао и т. п. Твердые формы препаратов в дополнение к активному компоненту могут содержать красители, ароматизаторы, стабилизаторы, буферные вещества, искусственные и натуральные подсластители, диспергирующие вещества, загустители, солюбилизующие вещества и т.п.

Жидкие композиции, также пригодные для перорального введения, включают жидкую композицию, включая эмульсии, сиропы, эликсиры, водные растворы, водные суспензии. Они включают твердые формы препаратов, которые предназначены для проводимого незадолго до введения превращения в жидкие формы препаратов. Эмульсии можно приготовить в растворах, например, в водных растворах пропиленгликоля, или они могут содержать эмульгирующие вещества, например, такие как лецитин, сорбитанмоноолеат или камедь акации. Водные растворы можно приготовить путем растворения активного компонента в воде и прибавления подходящих красителей, ароматизаторов, стабилизаторов и загущающих веществ. Водные суспензии можно приготовить путем диспергирования тонкоизмельченного активного компонента в воде, содержащей вязкое вещество, такое как натуральные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы и другие хорошо известные суспендирующие вещества.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить для парентерального введения (например, путем инъекции, например, инъекции ударной дозы вещества или непрерывного вливания) и можно приготовить в виде разовой дозированной формы в ампулах, предварительно заполненных шприцах, предназначенных для вливания контейнерах небольшого объема или содержащих множество доз контейнерах с добавленным консервантом.

Композиции могут находиться в таких формах, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных разбавителях, например, в виде растворов в водном растворе полиэтиленгликоля. Примеры масляных и неводных носителей, разбавителей, растворителей и наполнителей включают пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла (например, оливковое масло) и пригодные для инъекции органические сложные эфиры (например, этилолеат) и они могут содержать образующие композиции вещества, такие как консервирующие, смачивающие, эмульгирующие или суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие вещества. Альтернативно, активный ингредиент может находиться в порошкообразном виде, полученном асептическим выделением стерильного твердого вещества или лиофилизацией из раствора для проводимого перед применением восстановления с помощью подходящего разбавителя, например, стерильной апиrogenной воды.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить для местного введения в эпидермис в виде мазей, кремов или лосьонов, или в виде чрескожного пластыря. Мази и кремы можно, например, приготовить с помощью водной или маслообразной основы с добавлением подходящих загущающих и/или желирующих веществ. Лосьоны можно приготовить с помощью водной или маслообразной основы и они обычно также содержат одно или более эмульгирующих веществ, стабилизирующих веществ, диспергирующих веществ, суспендирующих веществ, загущающих веществ или окрашивающих веществ. Композиции, пригодные для местного введения в полость рта, включают лепешки, содержащие активные агенты во вкусовом веществе-основе, обычно сахарозе и камеди акации или трагакантовой камеди; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и камедь акации; и жидкости для полоскания рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить для введения в виде суппозиториев. Сначала расплавляют низкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масло какао, и активный компонент равномерно диспергируют, например, путем перемешивания. Затем расплавленную однородную смесь выливают в формы соответствующего размера, дают ей охладиться и затвердеть.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить для вагинального введения. В данной области техники известно, что подходящими являются pessaries, тампоны, кремы, гели, пасты, пены и аэрозольные препараты, содержащие такие носители в дополнение к активному ингредиенту.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить для назального введения. Растворы или суспензии вводят непосредственно в носовую полость с помощью обычных средств, например, капельницы, пипетки или путем распыления. Композиции могут поставляться в виде форм, содержащих одну или множество доз. В последнем случае применения капельницы или пипетки это можно выполнить путем введения пациентом соответствующего, заранее заданного объема раствора или суспензии. В случае распыления это можно выполнить, например, с помощью дозирующего измельчающего распыляющего насоса.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить для аэрозольного введения, в особенности в дыхательные пути и с включением внутриназального введения. Соединение обычно обладает частицами небольшого размера, например, порядка пяти (5) микрон или менее. Частицы такого размера можно получить способами, известными в данной области техники, например, микронизацией. Активный ингредиент поставляется в находящейся под давлением упаковке с подходящим пропеллентом, таким как хлорфторуглерод (ХФУ), например, дихлордифторметан, трихлорфторметан или дихлортетрафторэтан, или диоксид углерода, или другой подходящий газ. Аэрозоль обычно также может содержать поверхностно-активное вещество, такое как лецитин. Дозу лекарственного препарата можно регулировать с помощью дозирующего клапана. Альтернативно, активные ингредиенты могут поставляться в виде сухого порошка, например, порошкообразной смеси

соединения с подходящей порошкообразной основой, такой как лактоза, крахмал, производные крахмала, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, и поливинилпирролидон (ПВП). Порошкообразный носитель будет образовывать
5 гель в носовой полости. Порошкообразная композиция может поставляться в разовой дозе, например, в капсулах или патронах, например, в желатиновых или блистерных упаковках, из которых порошок может вводиться с помощью
10 ингалятора.

При необходимости композиции можно приготовить с энтеросолюбильным покрытием, приспособленным для пролонгированного или регулируемого
15 введения активного ингредиента. Например, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно поместить в устройства для чрескожной или подкожной доставки лекарственных препаратов. Такие устройства доставки являются предпочтительными, когда необходимо пролонгированное действие
20 соединения и когда принципиально важным является соблюдение пациентом режима лечения. Системы чрескожной доставки, содержащие соединения, часто прикрепляют к приклеивающейся к коже твердой подложке. Необходимое
25 соединение также можно объединять со средством, увеличивающим проницаемость, например, азоном (1-додецилазациклопептан-2-оном). Системы доставки пролонгированного действия вводят подкожно в субдермальный слой
30 оперативным путем или путем инъекции. Подкожный имплантат содержит соединение, капсулированное в растворимой в липидах мембране, например, силиконовом каучуке, или в биологически разрушающемся полимере, например, полимолочной кислоте.
35

Подходящие композиции, а также фармацевтические носители, разбавители и инертные наполнители описаны в публикации *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 1995, edited by Martin, Mack Publishing Company, 19th
40 edition, Easton, Pennsylvania. После изучения настоящего изобретения специалист по составлению композиций может внести в композиции изменения и получить многочисленные композиции, предназначенные для конкретного
45 пути введения, не делая композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, нестабильными и не ухудшая их терапевтическую активность.

Модификацию соединений, предлагаемых в настоящем изобретении,
50 например, для того, чтобы сделать их лучше растворимыми в воде или другом

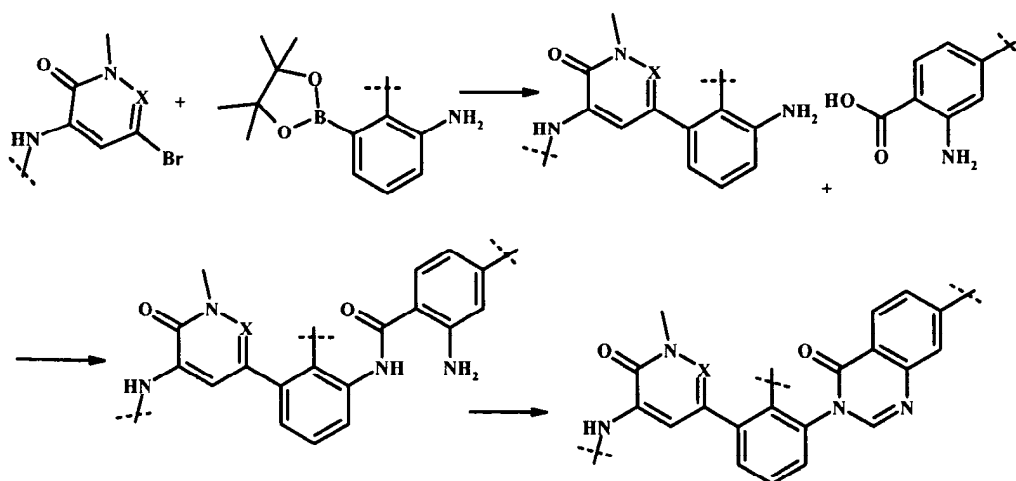
разбавителе, можно без труда осуществить путем внесения небольших изменений (состава соли, этерификации и т.п.), которые входят в компетенцию специалиста с общей подготовкой в данной области техники. В компетенцию
5 специалиста с общей подготовкой в данной области техники также входит изменение пути введения и дозировочного режима введения конкретного соединения, так чтобы управлять фармакокинетикой соединений, предлагаемых
10 в настоящем изобретении, для обеспечения максимального благоприятного воздействия на пациентов.

Выражение "терапевтически эффективное количество" при использовании в
15 настоящем изобретении означает количество, необходимое для ослабления симптомов заболевания у индивидуума. Дозу следует подбирать в каждом конкретном случае в соответствии с индивидуальными потребностями. Эта дозировка может меняться в широких пределах в зависимости от множества
20 факторов, таких как тяжесть подвергающегося лечению заболевания, возраст и общее состояние здоровья пациента, другие лекарственные средства, которыми лечится пациент, путь и форма введения и предпочтения и опыт практикующего
25 врача. При пероральном введении суточная доза, составляющая от примерно 0,01 до примерно 1000 мг/(кг массы тела) в сутки, должна являться подходящей для монотерапии и/или комбинированной терапии. Предпочтительная суточная
30 доза составляет от примерно 0,1 до примерно 500 мг/(кг массы тела), более предпочтительная от 0,1 до примерно 100 мг/(кг массы тела) и наиболее предпочтительная от 1,0 до примерно 10 мг/(кг массы тела) в сутки. Таким
35 образом, для введения лицу массой 70 кг дозировочный диапазон должен составлять от примерно 7 мг до 0,7 г в сутки. Суточную дозу можно вводить в виде одной дозы или разделенных доз, обычно от 1 до 5 доз в сутки. Обычно
40 лечение начинают с меньших доз, которые меньше оптимальной дозы соединения. Затем дозу увеличивают небольшими шагами, пока не будет достигнут оптимальный для данного конкретного пациента эффект. Специалист
45 с общей подготовкой в данной области техники при лечении заболеваний, описанных в настоящем изобретении, без чрезмерного экспериментирования и на основании личной подготовки, опыта и раскрытия настоящей заявки должен быть способен определить терапевтически эффективное количество соединений,
50

предлагаемых в настоящем изобретении, необходимое для лечения данного заболевания и пациента.

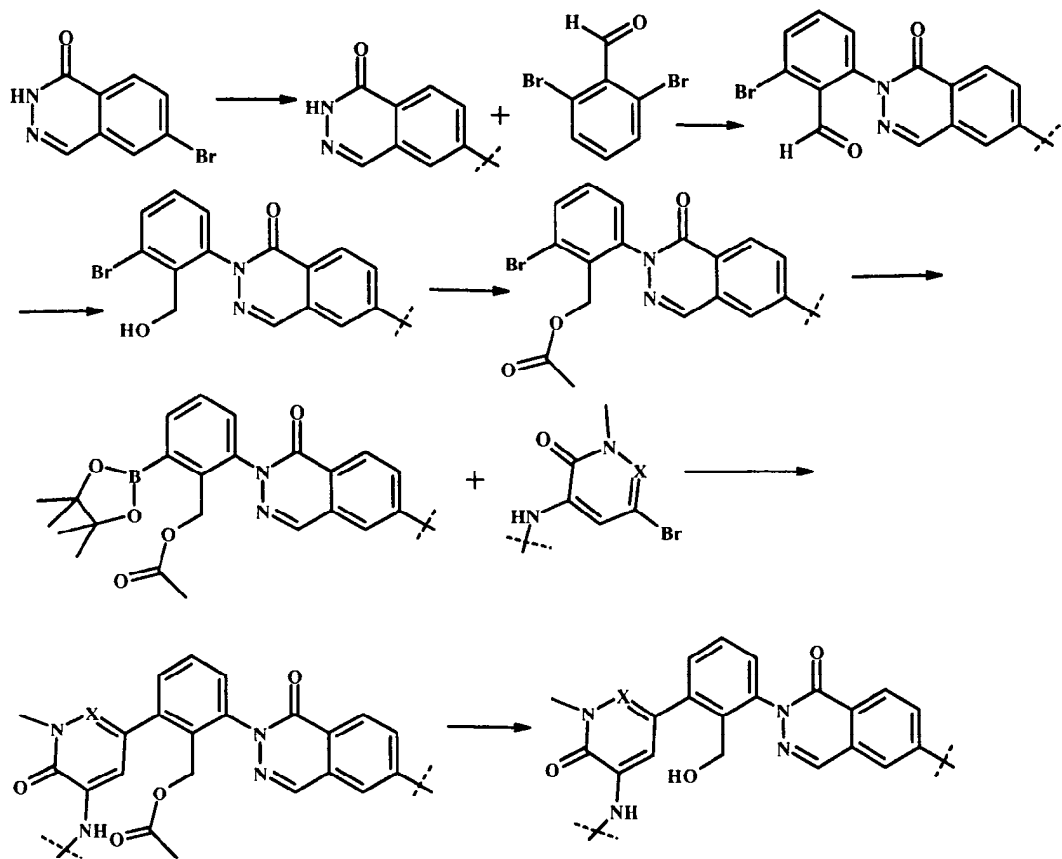
Предпочтительно, чтобы фармацевтические препараты представляли собой разовые дозированные формы. В такой форме препарат разделяется на разовые дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента. Разовая дозированная форма может представлять собой упакованный препарат, и упаковка содержит отдельные количества препарата, такие как упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Разовая дозированная форма также может представлять собой капсулу, таблетку, облатку или пастилку или она может представлять собой соответствующее количество любой из них в упакованном виде.

Общая схема 1.



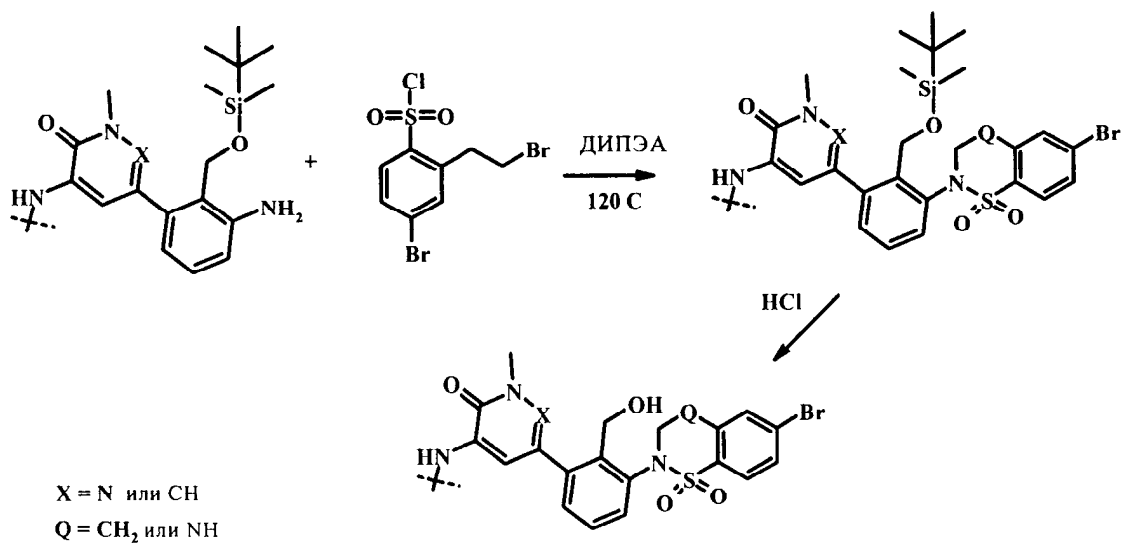
X = CH или N

Общая схема 2.



X = N или CH

Общая схема 3.



ПРИМЕРЫ

Пример 1: 1-Метил-4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин

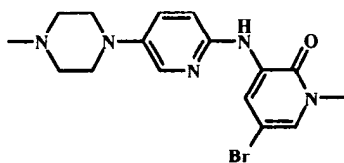
К 5-бром-2-нитропиридину (2,00 г, 9,85 ммоль) в 10 мл диметилсульфоксида добавляли карбонат калия (2,72 г, 19,7 ммоль), 1-

метилпиперазин (1,64 мл, 14,8 ммоль) и тетрабутиламмониййодид (36 мг, 0,097 ммоль) и нагревали при 120°C в течение 18 ч. Смесь подкисляли 1М водным раствором HCl и подвергали распределению между ДХМ и водой. Водный слой подщелачивали 2М водным раствором карбоната натрия и экстрагировали с помощью ДХМ. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, концентрировали в вакууме и растирали с водой и получали 1-метил-4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин (1,82 г, 8,19 ммоль). МС (ИЭР) (масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением) 223,1 (M+H)⁺.

Пример 2: 5-(4-Метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламин

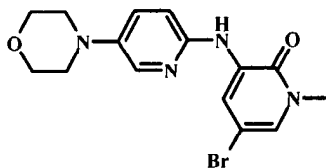
1-Метил-4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин (1,748 г, 7,865 ммоль) (пример 1) перемешивали в 30 мл метанола с 175 мг 10% палладия на угле в атмосфере водорода в течение 5 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламин (1,485 г, 7,724 ммоль). МС (ИЭР) 193,1 (M+H)⁺.

Пример 3: 5-Бром-1-метил-3-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-1Н-пиридин-2-он



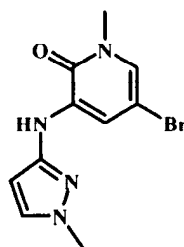
К 5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламину (1,06 г, 5,53 ммоль) (пример 2), 3,5-дибром-1-метил-1Н-пиридин-2-ону (1,23 г, 4,61 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантену (400 мг, 0,691 ммоль) и карбонату цезия (4,50 г, 13,8 ммоль) добавляли 45 мл 1,4-диоксана и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (422 мг, 0,461 ммоль). Смесь нагревали в атмосфере аргона на масляной бане с температурой, равной 120°C, в течение 6 ч. Смесь подвергали распределению между этилацетатом и разбавленным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом магния, концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-хроматографии (элюирование в градиентном режиме смесью 2-5% метанола/ДХМ) и получали 5-бром-1-метил-3-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-1Н-пиридин-2-он (484 мг, 1,28 ммоль). МС (ИЭР) 380,0 (M+H)⁺.

Пример 4: 5-Бром-1-метил-3-(5-морфолин-4-илпиридин-2-иламино)-1Н-пиридин-2-он



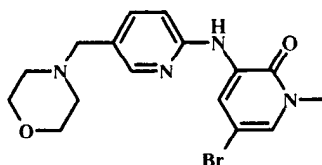
Это соединение получали аналогично получению 5-бром-1-метил-3-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-иламино]-1Н-пиридин-2-она. МС (ИЭР) 365,0 (М+Н)⁺.

Пример 5: 5-Бром-1-метил-3-(1-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-1Н-пиридин-2-он



3,5-Дибром-1-метил-1Н-пиридин-2-он (469 мг, 1,76 ммоль), 1-метил-1Н-пиразол-3-иламин (205 мг, 2,11 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (80 мг, 0,087 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (82 мг, 0,13 ммоль) и карбонат цезия (801 мг, 2,46 ммоль) помещали в герметизированный сосуд, содержащий 10 мл толуола. Смесь нагревали при 130°C в течение 18 ч. Полученную смесь выливали в 50 мл воды. Смесь экстрагировали этилацетатом. Слой, содержащий этилацетат, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-хроматографии (элюировали смесью этилацетат/гексаны) и получали 5-бром-1-метил-3-(1-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-1Н-пиридин-2-он (271 мг, 0,957 ммоль). МС (ИЭР) 284,9 (М+Н)⁺.

Пример 6: 5-Бром-1-метил-3-(5-морфолин-4-илметилпиридин-2-иламино)-1Н-пиридин-2-он

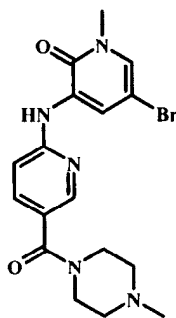


5-Бром-1-метил-3-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-иламино]-1Н-пиридин-2-он (2,3 г, 5,9 ммоль) растворяли в 30 мл ТГФ. Добавляли комплекс борана с ТГФ (2,5 г, 29 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч смесь концентрировали в вакууме. Добавляли этанол. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-хроматографии и получали 5-бром-1-метил-3-(5-морфолин-4-илметилпиридин-2-иламино)-1Н-пиридин-2-он (500 мг, 1,32 ммоль). МС (ИЭР) 381,0 (M+H)⁺.

Пример 7: (6-Хлорпиридин-3-ил)-(4-метилпиперазин-1-ил)метанон

К раствору 6-хлорникотиновой кислоты (3,00 г, 19,0 ммоль) в 30 мл ДМФ добавляли (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинфосфонийгексафторфосфат (10,9 г, 20,9 ммоль), 1-метилпиперазин (2,30 г, 22,1 ммоль) и триэтиламин (2,18 г, 21,5 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч смесь подвергали распределению между этилацетатом и водой. Слой, содержащий этилацетат, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме, и очищали с помощью флэш-хроматографии (элюировали смесью 3% метанола/ДХМ) и получали (6-хлорпиридин-3-ил)-(4-метилпиперазин-1-ил)-метанон (2,50 г, 9,33 ммоль).

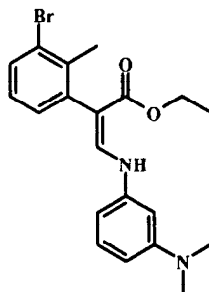
Пример 8: 5-Бром-1-метил-3-[5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)пиридин-2-иламино]-1Н-пиридин-2-он



К раствору (6-хлорпиридин-3-ил)-(4-метилпиперазин-1-ил)метанона (2,00 г, 7,46 ммоль) (пример 7) в 10 мл ДМФ добавляли 3-амино-5-бром-1-метил-1Н-пиридин-2-он (1,80 г, 8,95 ммоль) и гидрид натрия (537 мг, 22,4 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч реакцию останавливали водой. Смесь экстрагировали этилацетатом. Слой, содержащий этилацетат, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-хроматографии (элюирование в градиентном режиме смесью 0-5%

метанола/ДХМ) и получали 5-бром-1-метил-3-[5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-пиридин-2-иламино]-1Н-пиридин-2-он (900 мг, 1,94 ммоль). МС (ИЭР) 406,0 (М+Н)⁺.

Пример 9: Этиловый эфир 2-(3-бром-2-метилфенил)-3-(3-диметиламинофениламино)акриловой кислоты



Бензиловый эфир (3-бром-2-метилфенил)уксусной кислоты (421 мг, 1,32 ммоль) растворяли в этилформиате (2,5 мл, 31 ммоль). Добавляли гидрид натрия (95%, 67 мг, 2,6 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин реакцию останавливали 1М водным раствором HCl. Смесь подвергали распределению между этилацетатом и водой. Слой, содержащий этилацетат, промывали водой, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом магния, и концентрировали в вакууме.

Порцию этого вещества и N,N-диметилбензол-1,3-диамин (96 мг, 0,70 ммоль) перемешивали в 1 мл этанола в течение 18 ч. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-хроматографии (элюирование в градиентном режиме смесью 5-20% этилацетата/гексаны) и получали этиловый эфир 2-(3-бром-2-метилфенил)-3-(3-диметиламинофениламино)-акриловой кислоты (164 мг, 0,407 ммоль). МС (ИЭР) 405,0 (М+Н)⁺.

Пример 10: 6-Хлорпиридазин-3-иламин

3,6-Дихлорпиридазин (7,5 г, 50,35 ммоль) растворяли в этанольном растворе аммиака (100 мл) и нагревали в сосуде высокого давления при 130°C в течение ночи. Затем этанол выпаривали при пониженном давлении и неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (230-400 меш) с использованием смеси EtOAc/гексан (6:4) и получали искомое соединение (4 г, 61 %) в виде твердого вещества.

Пример 11: 4-Бром-6-хлорпиридазин-3-иламин

К раствору 6-хлорпиридазин-3-иламина (4 г, 31 ммоль) (пример 10) в метаноле (60 мл) добавляли NaHCO_3 (5,2 г, 62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем по каплям добавляли Br_2 (4,9 г, 31 ммоль). Затем полученную реакционную смесь дополнительно перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную массу концентрировали при пониженном давлении, неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием смеси EtOAc /гексан (8:2) и получали 4-бром-6-хлорпиридазин-3-иламин (2,3 г, 36 %) в виде твердого вещества.

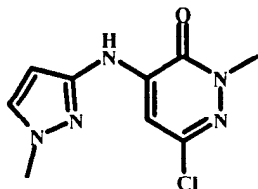
Пример 12: 4-Бром-6-хлор-2Н-пиридазин-3-он

К охлажденному (0-5°C) раствору NaNO_2 (1 г, 13,20 ммоль) в концентрированной H_2SO_4 (15 мл) добавляли 4-бром-6-хлорпиридазин-3-иламин (2,3 г, 11 ммоль) (пример 11) в 50 мл уксусной кислоты. Затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, затем добавляли воду (75 мл) и перемешивание продолжали при КТ в течение 5 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc , сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием смеси EtOAc /гексан (8:2) и получали искомое соединение (2,2 г, 95 %) в виде желтоватого твердого вещества.

Пример 13: 4-Бром-6-хлор-2-метил-2Н-пиридазин-3-он

4-Бром-6-хлор-2Н-пиридазин-3-он (5,02 г, 23,97 ммоль) (пример 12) растворяли в 40 мл ДМФ. Добавляли карбонат цезия (9,37 г, 28,76 ммоль). Через 5 мин в течение 20 мин по каплям добавляли йодметан (5,103 г, 35,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Осадок отфильтровывали и концентрировали и полученный остаток обрабатывали с помощью 20 мл ДХМ. Нерастворившееся вещество повторно отфильтровывали и промывали с помощью ДХМ. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали 4-бром-6-хлор-2-метил-2Н-пиридазин-3-он (5,223 г, 23,37 ммоль). МС (ИЭР) 224,9 (M+H)⁺

Пример 14: 6-Хлор-2-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-пиридазин-3-он



1-Метил-1Н-пиразол-3-амин (806 мг, 8,3 ммоль) растворяли в 40 мл диоксана. Добавляли трет-бутоксид калия (1,793 г, 15,98 ммоль). В заключение добавляли 4-бром-6-хлор-2-метил-2Н-пиридазин-3-он (1,7 г, 7,61 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь переносили в колбу Эрленмейера объемом 150 мл и подкисляли с помощью 15 мл 1 М водного раствора хлористоводородной кислоты, затем обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия до установления значения pH, равного примерно 8. Смесь дважды экстрагировали порциями по 100 мл ДХМ; органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 1,5 г светло-оранжевого твердого вещества. Это неочищенное вещество растирали со смесью ДХМ и гексана. Суспензию фильтровали и полученный осадок на фильтре сушили в высоком вакууме и получали 6-хлор-2-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-3-иламино)-2Н-пиридазин-3-он (967 мг, 4,03 ммоль). МС (ИЭР) 240,0 (М+Н)⁺.

Пример 15: 4-Бром-2-(2-бромэтил)-бензолсульфонилхлорид

Хлорсульфоновую кислоту (17 мл) при 0°C по каплям добавляли к 1-бром-3-(2-бромэтил)-бензолу (5 г, 19 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем при КТ в течение еще 3 ч. Смесь медленно выливали в воду со льдом и экстрагировали метиленхлоридом и объединенные органические слои выпаривали при пониженном давлении и получали 4,3 г неочищенного 4-бром-2-(2-бромэтил)бензолсульфонилхлорида, который непосредственно использовали в следующей реакции. МС (ИЭР) 342,9 (М-Cl+OH)⁻.

Пример 16: 5-[3-(6-Бром-1,1-диоксо-3,4-дигидро-1Н-1λ6-бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)фенил]-3-[5-(морфолин-4-карбонил)-пиридин-2-иламино]-1Н-пиридин-2-он

Смесь 5-[3-Амино-2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-фенил]-1-метил-3-[5-(морфолин-4-карбонил)-пиридин-2-иламино]-1Н-пиридин-2-она (0,2 г, 0,36 ммоль), 4-бром-2-(2-бромэтил)-бензолсульфонилхлорида (0,4 г, 1,08 ммоль) (пример 15) и ДИПЭА (1 мл) в дихлорэтано (10 мл) нагревали с помощью

микроволнового излучения при 120°C в течение 30 мин, затем добавляли 4-бром-2-(2-бромэтил)-бензолсульфонилхлорид (0,4 г, 1,08 ммоль) и ДИПЭА (1 мл) и нагревали с помощью микроволнового излучения при 120°C в течение 30 мин. Эту процедуру повторяли трижды, затем смесь концентрировали и получали темный остаток. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (метиленхлорид/ацетон) давала 0,15 г 5-[3-(6-бром-1,1-диоксо-3,4-дигидро-1Н-1λ6-бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)фенил]-3-[5-(морфолин-4-карбонил)-пиридин-2-иламино]-1Н-пиридин-2-она в виде палевого твердого вещества МС (ИЭР) 796,2 (М + Н)⁺.

Пример 17: 5-[3-(6-Бром-1,1-диоксо-3,4-дигидро-1Н-1λ6-бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-2-гидроксиметилфенил]-1-метил-3-[5-(морфолин-4-карбонил)-пиридин-2-иламино]-1Н-пиридин-2-он (IV-1)

Смесь 5-[3-(6-бром-1,1-диоксо-3,4-дигидро-1Н-1λ6-бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)фенил]-3-[5-(морфолин-4-карбонил)-пиридин-2-иламино]-1Н-пиридин-2-она (0,05 г, 0,06 ммоль) и концентрированной HCl (1 мл) в метаноле (10 мл) перемешивали КТ в течение 30 мин. Смесь нейтрализовывали твердым Na₂CO₃ и концентрировали и получали темный остаток. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (метиленхлорид/ацетон) давала 0,01 г 5-[3-(6-бром-1,1-диоксо-3,4-дигидро-1Н-1λ6-бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-фенил]-1-метил-3-[5-(морфолин-4-карбонил)-пиридин-2-иламино]-1Н-пиридин-2-она в виде палевого твердого вещества МС (ИЭР) 682,0 (М + Н)⁺.

Пример 18: (4-трет-Бутил-2-нитрофенилэтинил)триметилсилан

К 4-трет-бутил-2-нитрофениловому эфиру трифторметансульфоновой кислоты (3,715 г, 11,35 ммоль), дихлорбис(трифенилфосфин)палладию(II) (336 мг, 0,478 ммоль) и йодиду меди(I) (168 мг, 0,882 ммоль) добавляли ДМФ (45 мл), триэтиламин (1,72 г, 17,0 ммоль) и триметилсилилацетилен (2,229 г, 22,70 ммоль). Полученную смесь нагревали в атмосфере азота при 90°C в течение 15 мин. Смесь подвергали распределению между этилацетатом и водой. Слой, содержащий этилацетат, промывали рассолом, сушили над безводным MgSO₄, концентрировали в вакууме, и очищали с помощью флэш-хроматографии при элюировании с помощью CH₂Cl₂ и получали (4-трет-бутил-2-нитрофенилэтинил)триметилсилан (3,193 г, 11,61 ммоль).

Пример 19: 4-трет-Бутил-1-этинил-2-нитробензол

(4-трет-Бутил-2-нитрофенилэтинил)триметилсилан (3,167 г, 11,51 ммоль) (пример 18) и карбонат калия (3,18 г, 23,0 ммоль) перемешивали в 75 мл метанола в течение 20 мин. Полученную смесь подвергали распределению между этилацетатом и водой. Слой, содержащий этилацетат, промывали рассолом, сушили над безводным MgSO_4 , концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-хроматографии при элюировании в градиентном режиме смесью 0-5% этилацетата/гексаны и получали 4-трет-бутил-1-этинил-2-нитробензол (1,910 г, 9,398 ммоль).

Пример 20: 4-трет-Бутил-2-нитробензойная кислота

4-трет-Бутил-1-этинил-2-нитробензол (1,662 г, 8,176 ммоль) (пример 19) растворяли в 20 мл тетрахлорида углерода, 20 мл ацетонитрила и 40 мл воды. Добавляли йодную кислоту (9,322 г, 40,89 ммоль), затем гидрат хлорида рутения(III) (85 мг, 0,41 ммоль). После перемешивания в течение 90 мин полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали тремя порциями ДХМ. Объединенные слои, содержащие ДХМ, сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали в вакууме и получали 4-трет-бутил-2-нитробензойную кислоту (1,924 г, 86,19 ммоль).

Пример 21: 2-Амино-4-трет-бутилбензойная кислота

4-трет-Бутил-2-нитробензойную кислоту (199 мг, 8,91 ммоль) (пример 20), и 10% палладий на угле (40 мг) перемешивали в 6 мл этанола в атмосфере водорода в течение 3 ч. Полученную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и получали 2-амино-4-трет-бутилбензойную кислоту (177 мг, 0,916 ммоль).

Пример 22: 7-трет-Бутил-3-[2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]-3Н-хиназолин-4-он

Раствор 2-амино-4-трет-бутилбензойной кислоты (78 мг, 0,41 ммоль) (пример 21) в 2 мл триметилортоформиата нагревали при 105°C в течение 30 мин. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Добавляли 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фениламин (100 мг, 0,41 ммоль) в 2 мл толуола. Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч, концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-хроматографии (15% этилацетата/гексаны) и получали 7-трет-бутил-3-[2-метил-3-(4,4,5,5-

тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]-3Н-хиназолин-4-он (68 мг, 0,16 ммоль). МС (ИЭР) 419,2 (М+Н)⁺.

Пример 23: 7-трет-Бутил-3-(2-метил-3-{1-метил-5-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-иламино]-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил}фенил)-3Н-хиназолин-4-он (I-3)

Раствор 6-хлор-2-метил-4-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-иламино]-2Н-пиридазин-3-она (56 мг, 0,16 ммоль), 7-трет-бутил-3-[2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]-3Н-хиназолин-4-она (68 мг, 0,16 ммоль) (пример 22), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (19 мг, 0,016 ммоль) и карбоната натрия (52 мг, 0,49 ммоль) в 2 мл 1,2-диметоксиэтана и 1 мл воды нагревали в микроволновом синтезаторе при 170°C в течение 12,5 мин.

Полученную смесь подвергали распределению между этилацетатом и водой.

Слой, содержащий этилацетат, промывали рассолом, сушили над безводным MgSO₄, концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ТСХ (10% MeOH/CH₂Cl₂) и получали 7-трет-бутил-3-(2-метил-3-{1-метил-5-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-иламино]-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил}фенил)-3Н-хиназолин-4-он (26,4 мг, 0,044 ммоль). МС (ИЭР) 606 (М+Н)⁺.

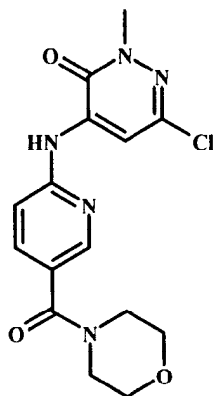
Пример 24: 7-трет-Бутил-3-(2-метил-3-{1-метил-5-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-иламино]-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил}фенил)-2,3-дигидро-1Н-хиназолин-4-он (II-4)

К смеси 7-трет-бутил-3-(2-метил-3-{1-метил-5-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-иламино]-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил}фенил)-3Н-хиназолин-4-она (11 мг, 0,018 ммоль) (I-3) и цианоборогидрида натрия (1,3 мг, 0,019 ммоль) в 1 мл метанола добавляли 1 каплю 2М раствора хлористоводородной кислоты в метаноле для доведения значения pH до 3. После перемешивания в течение 45 мин полученную смесь подвергали распределению между этилацетатом и разбавленным водным раствором NaHCO₃. Слой, содержащий этилацетат, промывали рассолом, сушили над безводным MgSO₄, концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ТСХ (5% MeOH/CH₂Cl₂) и получали 7-трет-бутил-3-(2-метил-3-{1-метил-5-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-иламино]-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил}фенил)-2,3-дигидро-1Н-хиназолин-4-он (6,5 мг, 0,011 ммоль). МС (ИЭР) 608 (М+Н)⁺.

Пример 25: (6-Аминопиридин-3-ил)морфолин-4-илметанон

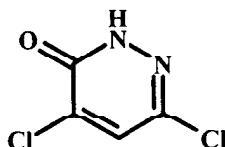
К раствору морфолина (9,00 г, 103 ммоль) в 400 мл этанола добавляли N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимидгидрохлорид (10,0 г, 52,2 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (7,00 г, 51,8 ммоль) и 6-аминоникотиновую кислоту (6,00 г, 43,4 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч полученное твердое вещество отфильтровывали. Это вещество растирали с смесью 100 мл метанола и 100 мл ДХМ и получали (6-аминопиридин-3-ил)-морфолин-4-илметанон (3,08 г, 14,9 ммоль). МС (ИЭР) 208,1 (M+H)⁺.

Пример 26: 6-Хлор-2-метил-4-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-иламино]-2Н-пиридазин-3-он



(6-Аминопиридин-3-ил)морфолин-4-илметанон (2,921 г, 14,11 ммоль) (пример 25) суспендировали в 50 мл ДМФ и охлаждали до 0°C. Добавляли 60% суспензию гидроксида натрия в минеральном масле (847 мг, 21,2 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин и охлаждали до 0°C. Добавляли 4,6-дихлор-2-метил-2Н-пиридазин-3-он (1,256 г, 7,056 ммоль). Через 2 ч смесь подвергали распределению между насыщенным водным раствором хлорида аммония и этилацетатом. Слой, содержащий этилацетат, сушили над безводным MgSO₄, концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-хроматографии (2% MeOH/CH₂Cl₂) и получали 6-хлор-2-метил-4-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-иламино]-2Н-пиридазин-3-он (732 мг, 2,09 ммоль). МС (ИЭР) 350,1 (M+H)⁺.

Пример 27: 4,6-Дихлор-2Н-пиридазин-3-он



3,4,6-Трихлорпиридазин (34,39 г, 187,5 ммоль) в 100 мл уксусной кислоты кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Полученную смесь охлаждали до КТ и фильтровали. Фильтрат разбавляли этилацетатом. Смесь
5 трижды промывали водой, промывали рассолом, сушили над безводным MgSO_4 , концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-хроматографии (30% этилацетата/гексаны) и получали 4,6-дихлор-2Н-пиридазин-3-он (6,143 г, 37,23
10 ммоль). МС (ИЭР) 165,0 (М+Н)⁺.

Пример 28: 4-трет-Бутил-N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)бензамид
30,95 г (347 ммоль) 2-Амино-2-метил-1-пропанола отвешивали в колбу
15 Эрленмейера объемом 500 мл, снабженную стержнем для перемешивания и мембраной. Добавляли 200 мл CH_2Cl_2 . Колбу заполняли азотом и в ней поддерживали атмосферу азота. Раствор перемешивали в бане из воды со льдом. В течение 30 мин по каплям добавляли 34 мл (174 ммоль) 4-трет-
20 бутилбензоилхлорида. Происходило образование белого осадка. Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Твердые вещества удаляли
25 фильтрованием и промывали с помощью CH_2Cl_2 . Растворитель удаляли из фильтрата в ротормном испарителе и сушили при 60°/4 торр и получали 45,79 г
30 искомого соединения в виде светло-желтого смолообразного вещества. МС (ИЭР) 248 (М - Н)⁻.

Пример 29: 2-(4-трет-Бутилфенил)-4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол
Все количество 4-трет-бутил-N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)бензамида,
35 полученного выше (174 ммоль) (пример 28), помещали в круглодонную колбу объемом 500 мл, снабженную стержнем для перемешивания и мембраной. Колбу заполняли азотом и в ней поддерживали атмосферу азота. В течение 20 мин по каплям добавляли 50 мл (685 ммоль) тионилхлорида. Колбу нагревали феном
40 для растворения некоторого количества смолообразного вещества и инициирования реакции. Реакционная смесь затвердевала. Колбу нагревали феном для растворения всех твердых веществ. Охлаждали до КТ. При
45 перемешивании раствор реакционной смеси тонкой струей выливали в 500 мл Et_2O . Происходило образование белого осадка. Осадок собирали фильтрованием и тщательно промывали с помощью Et_2O . Собранные твердые вещества
50 растворяли в 300 мл воды и нейтрализовывали 25% раствором NaOH. Желтый

водный раствор экстрагировали с помощью 2×200 мл Et₂O. Желтые экстракты промывали с помощью 200 мл рассола, сушили над MgSO₄ и растворитель удаляли в роторном испарителе и получали 28,50 г искомого соединения в виде
5 белого воскообразного вещества. МС (ИЭР) 232 (М + Н)⁺.

Пример 30: 5-трет-Бутил-2-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-
ил)бензальдегид

Высушенную в сушильном шкафу 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл снабжали термометром, стержнем для перемешивания, мембраной и патрубком для подачи азота. Добавляли 8,02 г (34,7 ммоль) 2-(4-трет-
15 бутилфенил)-4,4-диметил-4,5-дигидрооксазола (пример 29). Колбу заполняли с помощью N₂ и в ней поддерживали атмосферу N₂. Добавляли 100 мл безводного ТГФ. Прозрачный раствор охлаждали до -78°C. Энергично перемешивали и в течение 10 мин по каплям добавляли 17 мл (43 ммоль) 2,5 М раствора н-
20 бутиллития в гексане. Прозрачный янтарный раствор перемешивали при -20°C в течение 4 ч. Реакционная смесь становилась красновато-янтарной и мутной. Смесь охлаждали до -78°C. Энергично перемешивали и по каплям добавляли 12
25 мл ДМФ с такой скоростью, чтобы температура оставалась ниже -60°C. Перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакцию останавливали с помощью 100
30 мл 0,5 М водного раствора KHSO₄. Водная фаза все еще оставалась сильнощелочной. Добавляли дополнительное количество 1,0 М раствора KHSO₄ до установления pH~2. Двухфазный раствор разбавляли с помощью 300 мл Et₂O.
35 Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью 100 мл Et₂O. Объединенные органические фазы промывали с помощью 200 мл рассола и сушили над K₂CO₃. Фильтровали через 120 г силикагеля и промывали с
40 помощью 300 мл Et₂O для удаления примесей исходного вещества. Растворитель удаляли в роторном испарителе и получали 8,18 г искомого соединения в виде прозрачной желтой жидкости. МС (ИЭР) 260 (М + Н)⁺.
45

Пример 31: 5-трет-Бутил-3-этокси-3Н-изобензофуран-1-он

3,66 г (14,1 ммоль) 5-трет-Бутил-2-(4,4-диметил-4,5-дигидрооксазол-2-
ил)бензальдегида (пример 30) отвешивали в круглодонную колбу объемом 200
50 мл, снабженную стержнем для перемешивания и обратным холодильником.

Добавляли 75 мл этанола и перемешивали и получали прозрачный раствор. Добавляли 50 мл 50% водного раствора серной кислоты. Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 22 ч. Реакционную смесь
5 выливали в 400 мл воды. Водную смесь экстрагировали с помощью 2×200 мл CH_2Cl_2 . Органические экстракты объединяли и промывали с помощью 200 мл рассола. Сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли в роторном испарителе.
10 Сушили в высоком вакууме и получали 2,9 г искомого соединения в виде почти белого твердого вещества. МС (ИЭР) 235 (М + Н)⁺.

Пример 32: 6-трет-Бутил-2Н-фталазин-1-он

15 2,9 г (12 ммоль) 5-трет-Бутил-3-этоксид-3Н-изобензофуран-1-она (пример 31) отвешивали в круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную стержнем для перемешивания и крышкой. Добавляли 10 мл (130 ммоль) гидразинмоногидрата. Добавляли 15 мл ледяной уксусной кислоты. Смесь
20 перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь при перемешивании выливали в 200 мл воды. Твердые вещества собирали
25 фильтрованием и промывали водой. Сушили в высоком вакууме и получали 2,24 г искомого соединения в виде почти белого твердого вещества. МС (ИЭР) 203 (М + Н)⁺.

30 Пример 33: 2-Бром-6-(6-трет-бутил-1-оксо-1Н-фталазин-2-ил)бензальдегид

5,90 г (22,4 ммоль) 2,6-Дибромбензальдегида, 1,80 г (8,90 ммоль) 6-трет-бутил-2Н-фталазин-1-она (пример 32), 6,02 г (18,5 ммоль) карбоната цезия, 179 мг (0,940 ммоль) йодида меди(I) и 428 мг (1,87 ммоль) 4,7-диметокси-1,10-
35 фенантролина отвешивали в реакционную колбу объемом 100 мл, снабженную стержнем для перемешивания и крышкой с мембраной. Добавляли 50 мл безводного диоксана. Реакционную смесь продували азотом в течение 15 мин.
40 Смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь подвергали распределению между 200 мл смеси 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ и 200 мл воды. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью 2×100 мл смеси 10%
45 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Объединенные органические экстракты промывали с помощью 200 мл рассола, сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли в роторном испарителе. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на
50

силикагеле и получали 2,37 г искомого соединения в виде почти белого твердого вещества. МС (ИЭР) дублет: 385, 387 (М + Н)⁺.

Пример 34: 2-(6-трет-Бутил-1-оксо-1Н-фталазин-2-ил)-6-{1-метил-5-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-иламино]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил}бензальдегид

149 мг (0,338 ммоль) 1-Метил-3-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-иламино]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиридин-2-она и 116 мг (0,301 ммоль) 2-бром-6-(6-трет-бутил-1-оксо-1Н-фталазин-2-ил)бензальдегида (пример 33) отвешивали в реакционный сосуд объемом 4 мл, снабженный стержнем для перемешивания и крышкой с мембраной. Добавляли 2,5 мл диоксана. Добавляли 0,33 мл (0,92 ммоль) раствора карбоната цезия в воде концентрации 0,91 г/мл. Смесь продували азотом в течение 10 мин.

Добавляли 13 мг (0,016 ммоль) комплекса 1:1 [1,1'бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)хлорида с ДХМ. Смесь продували азотом в течение 5 мин. Сосуд герметично закрывали крышкой и смесь перемешивали при 95°C в течение 90 мин. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли с помощью 15 мл CH₂Cl₂ и сушили над Na₂SO₄. Фильтровали через шприцевый фильтр, обладающий порами размером 0,45 мкм, и растворитель удаляли в роторном испарителе. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле и получали 129 мг искомого соединения в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР) 619 (М + Н)⁺.

Пример 35: 6-трет-Бутил-2-(2-гидроксиметил-3-{1-метил-5-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-иламино]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил}фенил)-2Н-фталазин-1-он (III-4)

121 мг (0,20 ммоль) 2-(6-трет-Бутил-1-оксо-1Н-фталазин-2-ил)-6-{1-метил-5-[5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-2-иламино]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил}бензальдегида (пример 34) отвешивали в реакционный сосуд объемом 20 мл, снабженный стержнем для перемешивания и мембраной. Добавляли 4 мл CH₂Cl₂ и 2 мл MeOH и перемешивали и получали прозрачный янтарный раствор. Добавляли 1,1 мл (0,29 ммоль) свежеприготовленного раствора борогидрида натрия в MeOH концентрации 10 мг/мл. Перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакцию останавливали с помощью 5 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl.

К реакционной смеси добавляли 5 мл CH_2Cl_2 и фазы разделяли. Органическую фазу промывали с помощью 5 мл рассола, сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли в роторном испарителе. К остатку добавляли 2 мл ацетонитрила и сосуд погружали в ультразвуковую ванну. Остаток сразу же растворялся, затем из раствора кристаллизовался белый осадок. К смеси добавляли 5 мл Et_2O и осадок собирали фильтрованием. Сушили в высоком вакууме и получали 95 мг искомого соединения в виде почти белого твердого вещества. МС (ИЭР) 621 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Пример 36: Исследование ингибирования тирозинкиназы Брутона (Btk)

Исследование представляло собой захват фосфорилированного радиоактивным ^{33}P продукта с помощью фильтрования. Взаимодействия Btk, биотинилированного пептидного субстрата SH_2 (гомологичный Src) и АТФ (аденозинтрифосфат) приводило к фосфорилированию пептидного субстрата. Биотинилированный продукт связывается с гранулами стрептавидинсефарозы. Все связанные, меченные радиоактивным изотопом продукты детектировали с помощью сцинтилляционного счетчика.

Для исследования использовали полипропиленовые 96-луночные планшеты (Greiner) и 96-луночные фильтрующие планшеты из гидрофильного поливинилиденфторида (ПВДФ) с порами размером 1,2 мкм (Millipore). Приведенные концентрации являлись конечными концентрациями при анализе: 10-100 мкМ соединений в ДМСО (Burdick and Jackson), 5-10 нМ фермента Btk (меченый His, полноразмерный), 30 мкМ пептидного субстрата (биотин-Аса-АААЕЕIYGEI- NH_2), 100 мкМ АТФ (Sigma), 8 мМ имидазола (Sigma, pH 7,2), 8 мМ глицерин-2-фосфата (Sigma), 200 мкМ ЭГТК (этиленгликольаминоэтилтетрауксусная кислота) (Roche Diagnostics), 1 мМ MnCl_2 (Sigma), 20 мМ MgCl_2 (Sigma), 0,1 мг/мл БСА (бычий сывороточный альбумин) (Sigma), 2 мМ ДТТ (дитиотреитол) (Sigma), 1 мкКи ^{33}P АТФ (Amersham), 20% гранул стрептавидинсефарозы (Amersham), 50 мМ ЭДТК (этилендиаминтетрауксусная кислота) (Gibco), 2 М NaCl (Gibco), 2 М NaCl с добавлением 1% фосфорной кислоты (Gibco), microscint-20 (Perkin Elmer).

Значения IC_{50} рассчитывали по 10 экспериментальным значениям, полученным для каждого соединения, используя данные, полученные с

помощью исследования стандартного образца в 96-луночном планшете. В каждом планшете исследовали одно контрольное соединение и семь неизвестных ингибиторов и исследование каждого планшета повторяли дважды. Обычно соединения разбавляли в полулогарифмическом режиме, начиная от 100 мкМ и заканчивая 3 нМ. Контрольным соединением являлся стауроспорин. Фоновое значение определяли при отсутствии пептидного субстрата. Общую активность определяли в присутствии пептидного субстрата. Для определения ингибирования Btk использовали следующую методику.

1) Приготовление образцов: Исследуемые соединения разбавляли с полулогарифмическим приращением буфером для анализа (имидазол, глицерин-2-фосфат, ЭГТК, $MnCl_2$, $MgCl_2$, БСА).

2) Приготовление гранул

а.) гранулы промывали с помощью центрифугирования при 500 g
б.) гранулы восстанавливали с помощью забуференного фосфатом физиологического раствора (ЗФФ) и ЭДТК и получали 20% взвесь гранул

3) Реакционную смесь без субстрата (буфер для анализа, ДТТ, АТФ, ^{33}P АТФ) и реакционную смесь с субстратом (буфер для анализа, ДТТ, АТФ, ^{33}P АТФ, пептидный субстрат) предварительно инкубировали при 30°C в течение 15 мин.

4) Для начала анализа 10 мкл Btk в буфере для фермента (имидазол, глицерин-2-фосфат, БСА) и 10 мкл исследуемых соединений предварительно инкубировали при КТ в течение 10 мин.

5) К Btk и соединениям добавляли 30 мкл реакционной смеси без субстрата или с субстратом.

6) 50 мкл Полной смеси для анализа инкубировали при 30°C в течение 30 мин.

7) Для завершения реакции 40 мкл смеси для анализа переносили в 150 мкл взвеси гранул в фильтрующем планшете.

8) Через 30 мин фильтрующие планшеты промывали, используя следующую последовательность операций:

- а. 3×250 мкл NaCl
- б. 3×250 мкл NaCl, содержащего 1% фосфорной кислоты
- с. 1×250 мкл H_2O

9) Планшеты сушили при 65°C в течение 1 ч или при КТ в течение ночи

10) Добавляли 50 мкл microscint-20 и подсчитывали количество импульсов в минуту (КИМ) ^{33}P с помощью сцинтилляционного счетчика.

Рассчитывали выраженную в % активность по исходным данным в КИМ
 выраженная в % активность = (активность образца – фоновое значение)/(общая
 активность – фоновое значение)×100

IC₅₀ рассчитывали по выраженной в % активности с помощью односторонней
 сигмоидальной модели для зависимости доза - ответ

$$y = A + ((B - A) / (1 + ((x / C)^D)))$$

x = концентрация соединения, y = выраженная в % активность, A = минимальное
 значение, B = максимальное значение, C = IC₅₀, D = 1 (наклон Хилла)

Типичные результаты приведены ниже в таблице II:

ТАБЛИЦА II.

Соединение	Ингибирование Btk, IC ₅₀ (мкМ)
I-1	0,112
II-1	0,022
II-3	0,018
III-1	0,124

Пример 37: Ингибирование активации В-клеток - исследование В-клеток с
 помощью FLIPR (флуоресцентное визуализирующее считывающее устройство
 для планшетов) с помощью клеток Ramos

Ингибирование активации В-клеток соединениями, предлагаемыми в
 настоящем изобретении, демонстрируется путем определения влияния
 исследуемых соединений на стимулированные с помощью анти-IgM ответы В-
 клеток.

Исследование В-клеток с помощью FLIPR представляет собой основанную
 на использовании клеток функциональную методику определения влияния
 потенциальных ингибиторов увеличения внутриклеточного содержания кальция
 путем стимулирования антителами к IgM. Клетки Ramos (линия клеток лимфомы
 Беркитта человека. ATCC-No. CRL-1596) выращивали в среде (описана ниже). За
 день до проведения исследования клетки Ramos повторно суспендировали в
 свежей среде для выращивания (такой же, как указанная выше) и помещали в
 матрасы для выращивания тканевых культур при концентрации, равной

0,5×10⁶/мл. В день проведения исследования клетки подсчитывали и помещали в
матрацы для выращивания тканевых культур при концентрации, равной
1×10⁶/мл, в среде для выращивания, к которой прибавляли 1 мкМ FLUO-3AM
(TefLabs Cat-No. 0116, приготовлено в безводном ДМСО и 10% плурониловой
кислоте) и инкубировали при 37°C (4% CO₂) в течение 1 ч. Для удаления
внеклеточного красителя клетки собирали центрифугированием (5 мин, 1000
об/мин), повторно суспендировали в буфере FLIPR (описан ниже below) при
концентрации, равной 1×10⁶ клеток/мл, и затем помещали в черные/прозрачные
96-луночные планшеты, покрытые поли-D-лизиним (BD Cat-No. 356692) при
концентрации, равной 1×10⁵ клеток/лунка. Исследуемые соединения добавляли
при различных концентрациях в диапазоне от 100 до 0,03 мкМ (7 concentrations,
подробности приведены ниже) и инкутировали с клетками в течение 30 мин при
КТ. Передачу сигналов Ca²⁺ клетками Ramos стимулировали путем добавления
10 мкг/мл анти-IgM (Southern Biotech, Cat-No. 2020-01) и измеряли с помощью
FLIPR (Molecular Devices, захват изображений 96-луночных планшетов с
помощью камеры CCD с аргоновым лазером с возбуждением при длине волны
480 нм).

Среды/буферы:

Среда для выращивания: среда RPMI 1640 с L-глутамином (Invitrogen, Cat-No. 61870-010), 10% фетальная бычья сыворотка (ФБС, Summit Biotechnology Cat-No. FP-100-05); 1 мМ пирувата натрия (Invitrogen Cat. No. 11360-070).

Буфер для FLIPR: CCPX (сбалансированный солевой раствор Хенкса) (Invitrogen, Cat-No. 141175-079), 2 мМ CaCl₂ (Sigma Cat-No. C-4901), HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоная кислота) (Invitrogen, Cat-No. 15630-080), 2,5 мМ пробенецида (Sigma, Cat-No. P-8761), 0,1% BCA (Sigma, Cat-No. A-7906), 11 мМ глюкозы (Sigma, Cat-No. G-7528)

Подробное описание разведений соединений:

Для получения наибольшей конечной концентрации при исследовании, равной 100 мкМ, 24 мкл 10 мМ исходного раствора соединения (приготовлен в ДМСО) добавляли прямо к 576 мкл буфера FLIPR. Исследуемые соединения разводили в буфере FLIPR (с помощью робота для пипетирования Biomek 2000)

по следующей схеме разведения: разбавитель, $1,00 \times 10^{-4}$ М, $1,00 \times 10^{-5}$, $3,16 \times 10^{-6}$, $1,00 \times 10^{-6}$, $3,16 \times 10^{-7}$, $1,00 \times 10^{-7}$, $3,16 \times 10^{-8}$.

Увеличение внутриклеточного содержания кальция приводили с использованием статистики максимальных и минимальных значений (путем вычитания базового значения из значения для пика, обусловленного добавлением стимулирующих антител) с использованием в качестве контроля FLIPR Molecular Devices и программного обеспечения для передачи статистических данных. Значения IC_{50} определяли путем нелинейной аппроксимации зависимостей (программное обеспечение GraphPad Prism).

Пример 38: Исследование *in vivo* индуцированного коллагеном артрита у мышей (mCIA)

В день 0 мышам в основание хвоста или в несколько положений на спине путем инъекции вводили эмульсию коллагена типа II (внутрикожно) в полном адьюванте Фрейнда (CFA). После иммунизации коллагеном у животных примерно за 21 - 35 дней развивался артрит. Начало артрита синхронизировали (стимулировали) путем системного введения коллагена в неполном адьюванте Фрейнда (IFA; внутрикожно) в день 21. После дня 20 животных ежедневно осматривали для выявления начала слабого артрита (показатель 1 или 2; см. ниже описание показателей), который являлся сигналом для стимулирования. После стимулирования оценивали состояние мышей и им вводили исследуемые терапевтические средства в течение заданного времени (обычно 2-3 недели) при заданной частоте введения, ежедневно или два раза в день.

Пример 39: Исследование *in vivo* индуцированного коллагеном артрита у крыс (rCIA)

В день 0 крысам в несколько положений на спине путем инъекции внутрикожно вводили эмульсию коллагена типа II крупного рогатого скота в неполном адьюванте Фрейнда (IFA). Примерно в день 7 в основание хвоста или в несколько положений на спине проводили вторичную инъекцию эмульсии коллагена. Артрит обычно наблюдался через 12-14 дней после начальной инъекции коллагена. Оценку развития артрита у животных можно было проводить так, как описано выше (оценка артрита), начиная с дня 14. Животным в качестве предупредительного лечения вводили исследуемые терапевтические средства, начиная со времени второго введения коллагена и в течение заданного

времени (обычно 2-3 недели) при заданной частоте введения, ежедневно или два раза в день.

Пример 40: Оценка артрита:

В обеих моделях (примеры 38 и 39) развитие воспаления лап и суставов конечностей оценивали с помощью системы показателей, которая включала оценку состояния 4 лап с помощью описанных ниже критериев:

Показатель: 1= отек и/или покраснение лапы или одного пальца,
2= отек двух или большего количества суставов,
3= общий отек лапы с участием более двух пальцев,
4= тяжелый артрит всей лапы и пальцев.

Оценку проводили в день 0 перед началом измерений и повторно начинали при появлении первых признаков или отека и проводили до 3 раз в неделю до конца эксперимента. Показатель артрита для каждой мыши определяли суммированием четырех показателей для каждой лапы и максимальный показатель для животного равнялся 16.

Пример 41: Модель астмы у крыс *in vivo*

Самцов крыс Brown-Norway внутрибрюшинно сенсибилизировали с помощью 100 мкг ОА (овальбумин) в 0,2 мл алюминиевых квасцов в течение 3 недель (дни 0, 7 и 14). В день 21 (через неделю после последней сенсибилизации) крысам один раз в день подкожно вводили разбавитель или композицию соединения за 0,5 ч до введения аэрозоля ОА (1% ОА в течение 45 мин) и прекращали через 4 или 24 ч после введения аэрозоля. После умерщвления у животных брали пробы сыворотки и плазмы для серологии и изучения фармакокинетики соответственно. В трахею устанавливали канюлю и легкие трижды промывали с помощью 3ФФ. В бронхоальвеолярной жидкости определяли полное количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу. Полное количество лейкоцитов в аликвоте клеток (20-100 мкл) определяли с помощью счетчика Coulter. Для определения лейкоцитарной формулы 50-200 мкл пробы центрифугировали с помощью Cytospin и предметные стекла окрашивали посредством Diff-Quik. Содержание моноцитов, эозинофилов, нейтрофилов и лимфоцитов определяли с помощью оптического микроскопа по стандартным морфологическим критериям и выражали в процентах. Типичные ингибиторы Btk приводили к уменьшению полного количества лейкоцитов в

бронхоальвеолярной жидкости крыс, которых сенсibilизировали с помощью
ОА и которым вводили аэрозоль, по сравнению с контролем.

Пример 42: Фармацевтические композиции

Композиция для перорального введения (А)

Ингредиент	мас./мас. %
Активный ингредиент	20,0%
Лактоза	79,5%
Стеарат магния	0,5%

Ингредиенты смешивают и дозируют в капсулы, содержащие примерно по
100 мг каждая; одна капсула содержит приблизительно полную суточную дозу.

Композиция для перорального введения (В)

Ингредиент	мас./мас. %
Активный ингредиент	20,0%
Стеарат магния	0,5%
Натриевая соль кроскармеллозы	2,0%
Лактоза	76,5%
ПВП (поливинилпирролидон)	1,0%

Ингредиенты объединяют и гранулируют с использованием растворителя,
такого как метанол. Затем композицию сушат и формуют в таблетки
(содержащие примерно 20 мг активного соединения) с помощью
соответствующей таблетующей машины.

Композиция для перорального введения (С)

Ингредиент	мас./мас. %
Активное соединение	1,0 г
Фумаровая кислота	0,5 г
Хлорид натрия	2,0 г
Метилпарабен	0,15 г
Пропилпарабен	0,05 г
Гранулированный сахар	25,5 г
Сорбит (70% раствор)	12,85 г
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 г
Вкусная добавка	0,035 мл
Красители	0,5 мг
Дистиллированная вода	до 100 мл

Ингредиенты смешивают с получением суспензии для перорального
введения.

Композиция для парентерального введения (D)

Ингредиент	мас./мас. %
Активный ингредиент	0,25 г
Хлорид натрия	сколько требуется для получения изотонического раствора
Вода для инъекций	100 мл

Активный ингредиент растворяют в части воды для инъекций. Затем при перемешивании прибавляют количество хлорида натрия, достаточное для получения изотонического раствора. Раствор доводят до необходимой массы путем добавления оставшейся воды для инъекций, фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,2 мкм и упаковывают в стерильных условиях.

Композиция для суппозитория (E)

Ингредиент	мас./мас. %
Активный ингредиент	1,0%
Полиэтиленгликоль 1000	74,5%
Полиэтиленгликоль 4000	24,5%

Ингредиенты расплавляют в смеси друг с другом и перемешивают на паровой бане и выливают в формы, вмещающие полную массу, равную 2,5 г.

Композиция для местного применения (F)

Ингредиент	г
Активное соединение	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Минеральное масло	5
Вазелин	10
Метилпарабен	0,15
Пропилпарабен	0,05
БГА (бутилированный гидроксианизол)	0,01
Вода	до 100

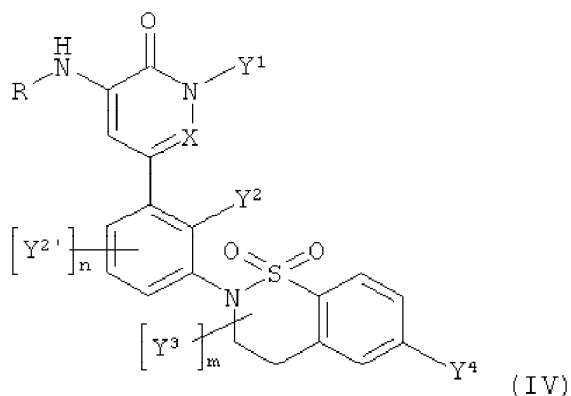
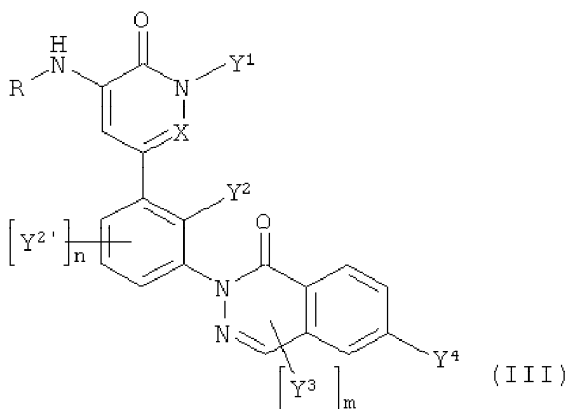
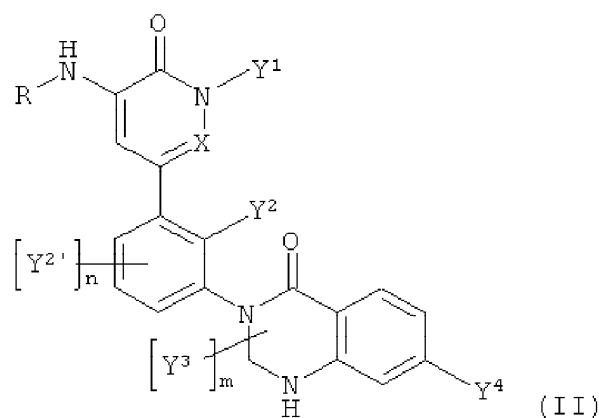
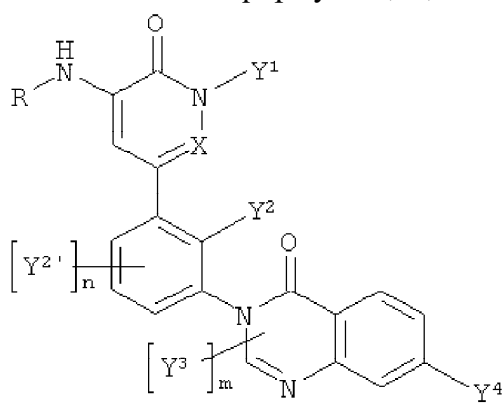
Приведенное выше изобретение описано довольно подробно для иллюстрации и примера с целью обеспечения ясности и понимания. Для специалиста в данной области техники должно быть очевидно, что в объеме прилагаемой формулы изобретения возможны изменения и модификации. Поэтому следует понимать, что приведенное выше описание является иллюстративным, а не ограничивающим. Поэтому объем настоящего

изобретения следует определять не с учетом приведенного выше описания, а по прилагаемой формуле изобретения вместе со всем объемом эквивалентов, на которые распространяется такая формула изобретения.

Все патенты, заявки на патенты и публикации, цитированные в настоящей заявке, включены в нее в качестве ссылки во всей своей полноте и для всех объектов в такой степени, как если бы по отдельности был отмечен каждый отдельный патент, заявка на патент или публикация.

Формула изобретения

1. Соединение формулы I, II, III или IV:



в которой:

R обозначает $-R^1-R^2-R^3$ или $-R^2-R^3$; где

R^1 обозначает гетероарил, содержащий в кольце 6 атомов, включая один гетероатом N;

R^2 обозначает $-C(=O)$, $-C(=O)N(R^{2'})$, где $R^{2'}$ обозначает H;

R^3 обозначает R^4 ; где R^4 обозначает низший алкил, гетероциклоалкил, (низший алкил)гетероциклоалкил или гетероциклоалкил(низший алкил), где гетероциклоалкил содержит в кольце 6 атомов, включая два гетероатома, выбранных из N и O; и где R^4 может быть замещен одним или более заместителем, выбранным из низшего алкила, оксогруппы и низшей алкоксигруппы;

X обозначает CH или N;

Y^1 обозначает низший алкил;

Y^2 обозначает Y^{2b} ; где Y^{2b} обозначает низший алкил, необязательно замещенный одним $Y^{2b'}$; и $Y^{2b'}$ обозначает гидроксигруппу;

n равен 0;

m равен 0;

Y^4 обозначает Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} или Y^{4d} ; где

Y^{4a} обозначает галоген;

Y^{4b} обозначает низший алкил, необязательно содержащий один заместитель, выбранный из гидроксигруппы;

Y^{4c} обозначает низший циклоалкил; и

Y^{4d} обозначает аминогруппу, необязательно замещенную одним или более низшим алкилом;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, в котором Y^1 обозначает метил.

3. Соединение по п.1, в котором X обозначает CH .

4. Соединение по п.1, в котором Y^2 обозначает метил или гидроксиметил.

5. Соединение по п.1, в котором R обозначает $-R^1-R^2-R^3$; где R^1 обозначает пиридил; R^2 обозначает $-C(=O)$; R^3 обозначает R^4 ; и R^4 обозначает морфолин или пиперазин.

6. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении Vtk-киназы, включающая соединение по любому из пп.1-5 в терапевтически эффективном количестве в смеси по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем, инертным наполнителем или разбавителем.