



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2001128067/04, 13.03.2000

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.03.2000(30) Конвенционный приоритет:
17.03.1999 GB 9906277.0

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2004

(45) Опубликовано: 27.09.2006 Бюл. № 27

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: DE 522788, C, 23.03.1931. EP 084256,
A, 24.06.1998. WO 9822103, A, 01.04.1999.
W.A.Denny et al. J. Med. Chem., v.22, №2
(1979-02) p.134-150.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
17.10.2001(86) Заявка РСТ:
GB 00/00914 (13.03.2000)(87) Публикация РСТ:
WO 00/55120 (21.09.2000)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

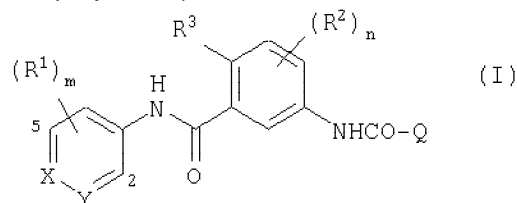
(72) Автор(ы):
БРАУН Дирг Сатерленд (GB)(73) Патентообладатель(и):
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ АМИДА, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к производным амида общей формулы I, где X - CH; Y - CH или N; m=1 или 2, R¹ - C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкокси, N,N-ди[(C₁-C₆)алкил]амино, гетероцикл-С₁-С₆алкил, где гетероцикл - пиперазинил или гомопиперазинил, n=3; R² - галоген, алкилС₁-С₆; R³ - водород, Q - фенил, необязательно замещенный циано, или пиридил, необязательно замещенный морфолино, или их фармацевтически приемлемым солям, способам

получения указанных соединений, содержащим их фармацевтическим композициям и их применению при лечении заболеваний или состояний, опосредуемых цитокинами.



5 н. и 5 з.п. ф-лы, 2 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

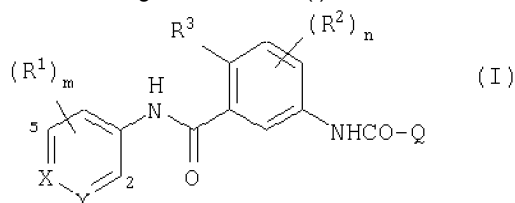
(51) Int. Cl.

A61K 31/496 (2006.01)**A61P 29/00** (2006.01)**C07D 237/22** (2006.01)**C07D 213/82** (2006.01)**C07D 413/14** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2001128067/04, 13.03.2000**(24) Effective date for property rights: **13.03.2000**(30) Priority:
17.03.1999 GB 9906277.0(43) Application published: **20.01.2004**(45) Date of publication: **27.09.2006 Bull. 27**(85) Commencement of national phase: **17.10.2001**(86) PCT application:
GB 00/00914 (13.03.2000)(87) PCT publication:
WO 00/55120 (21.09.2000)Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj**(72) Inventor(s):
BRAUN Dirg Saterlend (GB)(73) Proprietor(s):
ASTRAZENEKA AB (SE)(54) **DERIVATIVES OF AMIDE, METHODS FOR THEIR PREPARING, PHARMACEUTICAL COMPOSITION, METHOD OF TREATMENT**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to derivatives of amide of the general formula (I)



wherein X means -CH; Y means -CH or nitrogen atom (N); m = 1 or 2; R¹ means (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C)-alkoxy-group, N,N-di-[(C₁-C₆)-alkyl]-amino-group,

heterocyclyl-(C₁-C₆)-alkyl wherein heterocyclyl represents piperazinyl or homopiperazinyl; n = 3; R² means halogen atom, (C₁-C₆)-alkyl; R³ means hydrogen atom; Q means phenyl optionally substituted with cyano-group, or pyridyl optionally substituted with morpholino-group, or their pharmaceutically acceptable salts, to methods for synthesis of indicated compounds, pharmaceutical compositions containing thereof and their using in treatment of diseases or states mediated by cytokines.

EFFECT: improved preparing methods, valuable medicinal properties of compounds and pharmaceutical compositions.

10 cl, 2 tbl, 7 ex

Данное изобретение относится к производным амида, полезным в качестве ингибиторов цитокинопосредованных заболеваний. Изобретение также относится к способам получения производных амида изобретения, фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и к их применению в способах лечения, например, ингибированием цитокинопосредованного заболевания.

Производные амида, описываемые в настоящем изобретении, являются ингибиторами продуцирования цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (далее TNF), например TNF_{α} , и различных представителей семейства интерлейкинов (далее IL), например IL-1, IL-6 и IL-8. Соответственно, соединения изобретения будут полезны при лечении заболеваний или состояний, при которых происходит избыточное продуцирование цитокинов, например избыточное продуцирование TNF_{α} или IL-1. Известно, что цитокины продуцируются широким рядом клеток, таких как моноциты и макрофаги, и что они вызывают самые разные физиологические действия, которые, как полагают, важны при заболеваниях или состояниях, таких как воспаление и иммунорегуляция. Например, TNF_{α} и IL-1 вовлекаются в каскад передачи клеточных сигналов, который, как полагают, вносит вклад в патологию болезненных состояний, таких как воспалительные и аллергические заболевания, и цитокин-индуцированную токсичность. Также известно, что в некоторых клеточных системах продуцирование TNF_{α} предшествует и опосредует продуцирование других цитокинов, таких как IL-1.

Аномальные уровни цитокинов также вовлечены, например, в продуцирование физиологически активных эйкозаноидов, таких как простагландины и лейкотриены, стимуляцию выделения протеолитических ферментов, таких как коллагеназа, активацию иммунной системы, например, путем стимуляции хелперных Т-клеток, активацию остеокластной активности, ведущей к резорбции кальция, стимуляции высвобождения протеогликанов, например из хряща, стимуляции клеточной пролиферации и ангиогенезу.

Также полагают, что цитокины замешаны в появлении и развитии болезненных состояний, таких как воспалительные и аллергические заболевания, например воспаление суставов (в частности, ревматоидный артрит, остеоартрит и подагра), воспаление желудочно-кишечного тракта (в частности, воспаление кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и гастрит), кожное заболевание (в частности, псориаз, экзема и дерматит) и респираторное заболевание (в частности, астма, бронхит, аллергический ринит, респираторный дистресс-синдром взрослых и хроническая обструктивная болезнь легких), и в появлении и развитии различных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных расстройств, таких как застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, формирование атеросклеротических бляшек, гипертензия, агрегация тромбоцитов, стенокардия, удар, болезнь Альцгеймера, травма при реперфузии, сосудистая травма, включая рестеноз, и болезнь периферических сосудов, и, например, различные расстройства костного метаболизма, такие как остеопороз (включая сенильный и постменопаузальный остеопороз), болезнь Педжета, костные метастазы, гиперкальциемия, гиперпаратиреозидизм, остеосклероз, остеопетроз и периодонтит, и аномальные изменения в костном метаболизме, которые могут сопровождать ревматоидный артрит и остеоартрит. Цитокины при избыточном продуцировании также вовлекаются в опосредование некоторых осложнений бактериальных, грибковых и/или вирусных инфекций, таких как эндотоксиновый шок, септический шок и токсический шок, и в опосредование некоторых осложнений при операции на ЦНС или травме, такой как нейротравма и ишемический удар. Цитокины при избыточном продуцировании также вовлекаются в опосредование или обострение развития заболеваний, включая резорбцию хряща или мышцы, фиброз легких, цирроз, фиброз почек, кахексию, обнаруживаемую при некоторых хронических заболеваниях, таких как злокачественное заболевание и синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), опухолевая инвазивность и опухолевые метастазы и рассеянный склероз.

Доказательством центральной роли TNF_{α} , исполняемой им в каскаде передач клеточных сигналов, приводящей к появлению ревматоидного артрита, является

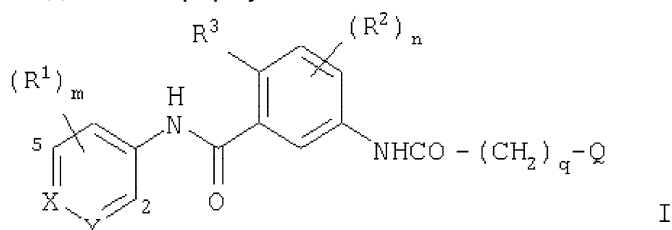
эффективность при клинических исследованиях антител $\text{TNF}\alpha$ (The Lancet, 1994, 344, 1125 и British Journal of Rheumatology, 1995, 34, 334).

Таким образом, полагают, что цитокины, такие как $\text{TNF}\alpha$ и IL-1, являются важными медиаторами значительного ряда заболеваний и болезненных состояний. Соответственно, ожидается, что ингибирование продуцирования и/или действия указанных цитокинов будет благоприятным фактором при профилактике, регуляции или лечении таких заболеваний и состояний.

При отсутствии желания утверждать на основании только одного биологического процесса, что соединения, описываемые в настоящем изобретении, обладают фармакологической активностью, предполагается, что на основании ингибирования фермента киназы p38 соединения ингибируют действие цитокинов. Киназа p38, иначе известная как цитокин-супрессорный связывающий белок (далее CSBP) и реактивирующая киназа (далее RK), является членом семейства ферментов киназ - митогенактивированных белков (MAP), которые, как известно, активируются физиологическим стрессом, таким как стресс, вызванный ионизирующим излучением, цитотоксичными веществами и токсинами, например эндотоксинами, такими как бактериальный липополисахарид, и многими веществами, такими как цитокины, например $\text{TNF}\alpha$ и IL-1. Известно, что киназа p38 фосфорилирует некоторые внутриклеточные белки, участвующие в каскаде ферментативных стадий, ведущих к биосинтезу и выделению цитокинов, таких как $\text{TNF}\alpha$ и IL-1. Обзор известных ингибиторов киназы p38 приводится G.J. Hanson в Expert Opinions on Therapeutic Patents, 1997, 7, 729-733. Известно, что киназа p38 существует в изоформах, идентифицированных как p38 α и p38 β .

Соединения, описываемые в настоящем изобретении, являются ингибиторами продуцирования цитокинов, таких как TNF , в частности $\text{TNF}\alpha$, и различных интерлейкинов, в частности IL-1.

В соответствии со своим первым аспектом настоящее изобретение относится к соединению формулы I



где X представляет CH или N;
Y представляет CH или N;
m равен 0, 1, 2 или 3;

R^1 представляет гидрокси, галоген, трифторметил, циано, меркапто, нитро, амино, карбокси, карбамоил, формил, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкилтио, (C_1-C_6) алкилсульфинил, (C_1-C_6) алкилсульфонил, (C_1-C_6) алкиламино, ди- $[(C_1-C_6)$ алкил]амино, (C_1-C_6) алкоксикарбонил, N -(C_1-C_6)алкилкарбамоил, N,N -ди- $[(C_1-C_6)$ алкил]карбамоил, (C_2-C_6) алканоил, (C_1-C_6) алканоилокси, (C_1-C_6) алканоиламино, N -(C_1-C_6)алкилсульфамоил, N,N -ди- $[(C_1-C_6)$ алкил]сульфамоил, (C_1-C_6) алкансульфониламино, N -(C_1-C_6)алкил- (C_1-C_6) алкансульфониламино, галоген- (C_1-C_6) алкил, гидроксид- (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкоксид- (C_1-C_6) алкил, циано- (C_1-C_6) алкил, амино- (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкиламино- (C_1-C_6) алкил, ди- $[(C_1-C_6)$ алкил]амино- (C_1-C_6) алкил, карбокси- (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкоксикарбонил- (C_1-C_6) алкил, карбамоил- (C_1-C_6) алкил, N -(C_1-C_6)алкилкарбамоил- (C_1-C_6) алкил, N,N -ди- $[(C_1-C_6)$ алкил] карбамоил- (C_1-C_6) алкил, галоген- (C_2-C_6) алкокси, гидроксид- (C_2-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкоксид- (C_2-C_6) алкокси, циано- (C_1-C_6) алкокси, карбокси- (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкоксикарбонил- (C_1-C_6) алкокси, карбамоил- (C_1-C_6) алкокси, N -(C_1-C_6)алкилкарбамоил- (C_1-C_6) алкокси, N,N -ди- $[(C_1-C_6)$ алкил]карбамоил- (C_1-C_6) алкокси, амино- (C_2-C_6) алкокси,

(C₁-C₆)алкиламино-(C₂-C₆)алкокси, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₂-C₆)алкокси, галоген-(C₂-C₆)алкиламино, гидрокси-(C₂-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)алкокси-(C₂-C₆)алкиламино, циано-(C₁-C₆)алкиламино, карбокси-(C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)алкоксикарбонил-(C₁-C₆)алкиламино, карбамоил-(C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкилкарбамоил-
 5 (C₁-C₆)алкиламино, N,N-ди-[(C₁-C₆)алкил]карбамоил-(C₁-C₆)алкиламино, amino-(C₂-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)алкиламино-(C₁-C₆)алкиламино, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₂-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкилгалоген-(C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкилгидрокси-(C₂-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкил-(C₁-C₆)алкокси-(C₂-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкилциано-(C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкилкарбокси-
 10 (C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкил-(C₁-C₆)алкоксикарбонил-(C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкилкарбамоил-(C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкил-N-(C₁-C₆)алкилкарбамоил-(C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкил-N,N-ди-[(C₁-C₆)алкил]карбамоил-(C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкиламино-(C₂-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкил-
 15 (C₁-C₆)алкиламино-(C₂-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкил-ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₂-C₆)алкиламино, галоген-(C₂-C₆)алканоиламино, гидрокси-(C₂-C₆)алканоиламино, (C₁-C₆)алкокси-(C₂-C₆)алканоиламино, циано-(C₂-C₆)алканоиламино, карбокси-(C₂-C₆)алканоиламино, (C₁-C₆)алкоксикарбонил-(C₂-C₆)алканоиламино, карбамоил-(C₂-C₆)алканоиламино, N-(C₁-C₆)алкилкарбамоил-(C₂-C₆)алканоиламино, N,N-ди-
 20 [(C₁-C₆)алкил]карбамоил-(C₂-C₆)алканоиламино, amino-(C₂-C₆)алканоиламино, (C₁-C₆)алкиламино-(C₂-C₆)алканоиламино или ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₁-C₆)алканоиламино,

или R¹ представляет арил, арил-(C₁-C₆)алкил, арил-(C₁-C₆)алкокси, арилокси, ариламино, N-(C₁-C₆)алкилариламино, арил-(C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкиларил-
 25 (C₁-C₆)алкиламино, ароиламино, арилсульфониламино, N-арилсульфамоил, арил-(C₂-C₆)алканоиламино, гетероарил, гетероарил-(C₁-C₆)алкил, гетероарилокси, гетероарил-(C₁-C₆)алкокси, гетероариламино, N-(C₁-C₆)алкилгетероариламино, гетероарил-(C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкилгетероарил-(C₁-C₆)алкиламино, гетероарилкарбониламино, гетероарилсульфониламино, N-гетероарилсульфамоил,
 30 гетероарил-(C₂-C₆)алканоиламино, гетероарил-(C₁-C₆)алкокси-(C₁-C₆)алкил, гетероарил-(C₁-C₆)алкиламино-(C₁-C₆)алкил, N-(C₁-C₆)алкилгетероарил-(C₁-C₆)алкиламино-(C₁-C₆)алкил, гетероциклил, гетероциклил-(C₁-C₆)алкил, гетероциклилокси, гетероциклил-(C₁-C₆)алкокси, гетероциклиламино, N-(C₁-C₆)алкилгетероциклиламино, гетероциклил-(C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкилгетероциклил-(C₁-C₆)алкиламино,
 35 гетероциклилкарбониламино, гетероциклилсульфониламино, N-гетероциклилсульфамоил, гетероциклил-(C₂-C₆)алканоиламино, гетероциклил-(C₁-C₆)алкокси-(C₁-C₆)алкил, гетероциклил-(C₁-C₆)алкиламино-(C₁-C₆)алкил или N-(C₁-C₆)алкилгетероциклил-(C₁-C₆)алкиламино-(C₁-C₆)алкил,

или (R¹)_m представляет (C₁-C₃)алкилендиоксигруппу,
 40 и где любой из заместителей R¹, имеющих указанные выше значения, содержащий CH₂-группу, связанную с 2 атомами углерода, или CH₃-группу, связанную с атомом углерода, может, необязательно, содержать в каждой указанной CH₂- или CH₃-группе заместитель, выбранный из гидрокси, amino, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкиламино, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино и гетероциклила,
 45

и где любая арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа в заместителе R¹ может, необязательно, содержать 1 или 2 заместителя, выбранных из гидрокси, галогена, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, карбокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонила, N-(C₁-C₆)алкилкарбамоила, N,N-ди-[(C₁-C₆)алкил]карбамоила,
 50 (C₂-C₆)алканоила, amino, (C₁-C₆)алкиламино, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино, галоген-(C₁-C₆)алкила, гидрокси-(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси-(C₁-C₆)алкила, циано-(C₁-C₆)алкила, amino-(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкиламино-(C₁-C₆)алкила, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₁-C₆)алкила, арила и арил-(C₁-C₆)алкила,

n равен 0, 1, 2 или 3;

R^2 представляет гидроксид, галоген, трифторметил, циано, меркапто, нитро, амина, карбокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонил, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкиламино или ди-[(C₁-C₆)алкил]амино;

R^3 представляет водород, галоген, (C₁-C₆)алкил или (C₁-C₆)алкокси;

q равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

Q представляет арил, арилокси, арил-(C₁-C₆)алкокси, ариламино, N-(C₁-C₆)алкилариламино, арил-(C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкиларил-(C₁-C₆)алкиламино, ароиламино, арилсульфониламино, N-арилкарбамоил, N-арилсульфамоил, арил-(C₂-C₆)алканоилагомино, (C₃-C₇)циклоалкил, гетероарил, гетероарилокси, гетероарил-(C₁-C₆)алкокси, гетероарилагомино, N-(C₁-C₆)алкилгетероарилагомино, гетероарил-(C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкилгетероарил-(C₁-C₆)алкиламино, гетероарилкарбонилагомино, гетероарилсульфонилагомино, N-гетероарилкарбамоил, N-гетероарилсульфамоил, гетероарил-(C₂-C₆)алканоилагомино, гетероциклил, гетероциклилокси, гетероциклил-(C₁-C₆)алкокси, гетероциклиламино, N-(C₁-C₆)алкилгетероциклиламино, гетероциклил-(C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкилгетероциклил-(C₁-C₆)алкиламино, гетероциклилкарбонилагомино, гетероциклилсульфонилагомино, N-гетероциклилкарбамоил, N-гетероциклилсульфамоил или гетероциклил-(C₂-C₆)алканоилагомино,

и Q, необязательно, замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из гидроксид, галогена, трифторметила, циано, меркапто, нитро, амина, карбокси, карбамоила, формила, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₁-C₆)алкинила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкилтио, (C₁-C₆)алкилсульфина, (C₁-C₆)алкилсульфона, (C₁-C₆)алкиламино, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино, (C₁-C₆)алкоксикарбонила, N-(C₁-C₆)алкилкарбамоила, N,N-ди-[(C₁-C₆)алкил]карбамоила, (C₂-C₆)алканоилаго, (C₂-C₆)алканоилагокси, (C₁-C₆)алканоилагомино, N-(C₁-C₆)алкилсульфамоила, N,N-ди-[(C₁-C₆)алкил]сульфамоила, (C₁-C₆)алкансульфонилагомино, N-(C₁-C₆)алкил-(C₁-C₆)алкансульфонилагомино, галоген-(C₁-C₆)алкила, гидроксид-(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкоксид-(C₁-C₆)алкила, циано-(C₁-C₆)алкила, амина-(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкиламино-(C₁-C₆)алкила, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₁-C₆)алкила, карбоксид-(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкоксикарбонил-(C₁-C₆)алкила, карбамоил-(C₁-C₆)алкила, N-(C₁-C₆)алкилкарбамоил-(C₁-C₆)алкила, N,N-ди-[(C₁-C₆)алкил]карбамоил-(C₁-C₆)алкила, галоген-(C₂-C₆)алкоксид, гидроксид-(C₂-C₆)алкоксид, (C₁-C₆)алкоксид-(C₂-C₆)алкоксид, циано-(C₁-C₆)алкоксид, карбоксид-(C₁-C₆)алкоксид, (C₁-C₆)алкоксикарбонил-(C₁-C₆)алкоксид, карбамоил-(C₁-C₆)алкоксид, N-(C₁-C₆)алкилкарбамоил-(C₁-C₆)алкоксид, N,N-ди-[(C₁-C₆)алкил]карбамоил-(C₁-C₆)алкоксид, амина-(C₂-C₆)алкоксид, (C₁-C₆)алкиламино-(C₂-C₆)алкоксид, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₂-C₆)алкоксид, галоген-(C₂-C₆)алкиламино, гидроксид-(C₂-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)алкоксид-(C₂-C₆)алкиламино, циано-(C₁-C₆)алкиламино, карбоксид-(C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)алкоксикарбонил-(C₁-C₆)алкиламино, карбамоил-(C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкилкарбамоил-(C₁-C₆)алкиламино, N,N-ди-[(C₁-C₆)алкил]карбамоил-(C₁-C₆)алкиламино, амина-(C₂-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)алкиламино-(C₂-C₆)алкиламино, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₂-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкилгалоген-(C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкилгидроксид-(C₂-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкил-(C₁-C₆)алкоксид-(C₂-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкилциано-(C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкилкарбоксид-(C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкил-(C₁-C₆)алкоксикарбонил-(C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкилкарбамоил-(C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкил-N-(C₁-C₆)алкилкарбамоил-(C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкил-N,N-ди-[(C₁-C₆)алкил]карбамоил-(C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкиламино-(C₂-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкил-(C₁-C₆)алкиламино-(C₂-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкил-ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₂-C₆)алкиламино, галоген-(C₂-C₆)алканоилагомино, гидроксид-(C₂-C₆)алканоилагомино, (C₁-C₆)алкоксид-(C₂-C₆)алканоилагомино, циано-(C₂-C₆)алканоилагомино, карбоксид-(C₂-C₆)

алканоиламино, (C₁-C₆)алкоксикарбонил-(C₂-C₆)алканоиламино, карбамоил-(C₂-C₆)алканоиламино, N-(C₁-C₆)алкилкарбамоил-(C₂-C₆)алканоиламино, N,N-ди-[(C₁-C₆)алкил]карбамоил-(C₂-C₆)алканоиламино, amino-(C₂-C₆)алканоиламино, (C₁-C₆)алкиламино-(C₂-C₆)алканоиламино, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₂-C₆)алканоиламино, арила, арил-(C₁-C₆)алкила, арил-(C₁-C₆)алкокси, арилокси, ариламино, N-(C₁-C₆)алкилариламино, арил-(C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкиларил-(C₁-C₆)алкиламино, ароиламино, арилсульфониламино, N-арилсульфамоила, арил-(C₂-C₆)алканоиламино, гетероарила, гетероарил-(C₁-C₆)алкила, гетероарилокси, гетероарил-(C₁-C₆)алкокси, гетероариламино, N-(C₁-C₆)алкилгетероариламино, гетероарил-(C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкилгетероарил-(C₁-C₆)алкиламино, гетероарилкарбониламино, гетероарилсульфониламино, N-гетероарилсульфамоила, гетероарил-(C₂-C₆) алканоиламино, гетероарил-(C₁-C₆)алкокси-(C₁-C₆)алкила, гетероарил-(C₁-C₆)алкиламино-(C₁-C₆)алкила, N-(C₁-C₆)алкилгетероарил-(C₁-C₆)алкиламино-(C₁-C₆)алкила, гетероциклила, гетероциклил-(C₁-C₆)алкила, гетероциклилокси, гетероциклил-(C₁-C₆)алкокси, гетероциклиламино, N-(C₁-C₆)алкилгетероциклиламино, гетероциклил-(C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкилгетероциклил-(C₁-C₆)алкиламино, гетероциклилкарбониламино, гетероциклилсульфониламино, N-гетероциклилсульфамоила, гетероциклил-(C₂-C₆)алканоиламино, гетероциклил-(C₁-C₆)алкокси-(C₁-C₆)алкила, гетероциклил-(C₁-C₆)алкиламино-(C₁-C₆)алкила и N-(C₁-C₆)алкилгетероциклил-(C₁-C₆)алкиламино-(C₁-C₆)алкила, или Q замещен (C₁-C₃)алкилендиоксигруппой, и где любые заместители для Q, имеющие значения, указанные выше, содержащие СН₂-группу, связанную с 2 атомами углерода, или СН₃-группу, связанную с атомом углерода, могут, необязательно, содержать в каждой указанной СН₂- или СН₃-группе заместитель, выбранный из гидроксидной, амино-, (C₁-C₆)алкоксидной, (C₁-C₆)алкиламино-, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино- и гетероциклила, и где любая арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа в заместителе для Q может, необязательно, содержать 1 или 2 заместителя, выбранных из гидроксидной, галоген-, (C₁-C₆)алкила-, (C₁-C₆)алкоксидной, карбоксидной, (C₁-C₆)алкоксикарбонидной, N-(C₁-C₆)алкилкарбамоидной, N,N-ди-[(C₁-C₆)алкил]карбамоидной, (C₂-C₆)алканоидной, амино-, (C₁-C₆)алкиламино-, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-, галоген-, (C₁-C₆)алкила-, гидроксидной-, (C₁-C₆)алкила-, (C₁-C₆)алкоксидной-, (C₁-C₆)алкила-, циано-, (C₁-C₆)алкила-, амино-, (C₁-C₆)алкила-, (C₁-C₆)алкиламино-, (C₁-C₆)алкила-, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-, (C₁-C₆)алкила-, арила- и арил-(C₁-C₆)алкила-, или к его фармацевтически приемлемой соли или его сложному эфиру, расщепляемому in vivo.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение относится к соединению формулы I, где каждый из X, Y, R¹, R², m, n, q и Q имеет любое из указанных выше значений и R³ выбран из галогена и (C₁-C₆)алкила; или к его фармацевтически приемлемой соли или его сложному эфиру, расщепляемому in vivo.

В данном описании термин "(C₁-C₆)алкил" включает алкильные группы с линейными или разветвленными цепями, такие как пропил, изопропил и трет-бутил, и (C₃-C₆)циклоалкильные группы, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Однако ссылки на отдельные алкильные группы, такие как "пропил", характерны только для версии с линейной цепью, ссылки на отдельные алкильные группы с разветвленными цепями, такие как "изопропил", характерны только для версии с разветвленной цепью, и ссылки на отдельные циклоалкильные группы, такие как "циклопентил", характерны только для 5-членных колец. Аналогичный подход применяется и к другим общим терминам, например (C₁-C₆)алкокси включает метокси, этокси, циклопропилокси и циклопентилокси, (C₁-C₆)алкиламино включает метиламино, этиламино, циклобутиламино и циклогексиламино, и ди-[(C₁-C₆)алкил]амино включает диметиламино, диэтиламино, N-циклобутил-N-циклометиламино и N-циклогексил-N-этиламино.

Следует иметь в виду, что поскольку некоторые соединения формулы I, описанной

выше, могут существовать в оптически активных или рацемических формах, вследствие наличия одного или нескольких асимметричных атомов углерода, изобретение в своем определении включает любую такую оптически активную или рацемическую форму, обладающую свойством ингибирования цитокинов, в частности TNF. Синтез оптически

активных форм можно осуществить обычными методами органической химии, хорошо известными в данной области, например путем синтеза из оптически активных исходных веществ или путем расщепления рацемической формы. Подобным образом ингибирующие свойства в отношении TNF можно оценить, используя стандартные лабораторные методы, указанные ниже.

Подходящими значениями радикалов, указанных выше, являются значения, перечисленные ниже.

Подходящим значением "арил" в определениях R^1 и Q, когда они представляют собой арил, в определении заместителя на Q, когда он представляет собой арил, или в определении арильной группы в заместителе R^1 или Q группе, или в заместителе на Q является, например, фенил, инденил, инданил, нафтил, тетрагидронафтил или флуоренил, более предпочтительно фенил.

Подходящим значением "гетероарил" в определении R^1 или Q, когда они представляют собой гетероарил, в определении гетероарильной группы в заместителе R^1 или группе Q, в определении заместителя на Q, когда такой заместитель представляет собой гетероарил, или в определении гетероарильной группы в заместителе на Q является, например, ароматическое 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, 9- или 10-членное бициклическое кольцо или 13- или 14-членное трициклическое кольцо, содержащее каждое до пяти гетероатомов в кольце, выбранных из атомов кислорода, азота и серы, например фурил, пирролил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, 1,3,5-триазенил, бензофуранил, индолил, бензотиенил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, индазолил, бензофуразанил, хинолил, изохинолил, хиназолинил, хиноксалинил, циннолинил, нафтиридилил, карбазолил, дибензофуранил, дибензотиофенил, *S,S*-диоксодибензотиофенил, ксантенил, дибензо-1,4-диоксинил, феноксатиинил, феноксазинил, дибензотиинил, фенотиазинил, тиантренил, бензофуропиридил, пиридоиндолил, акридинил или фенантридинил, более предпочтительно фурил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, бензофуранил, индолил, бензотиенил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, индазолил, бензофуразанил, хинолил, изохинолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридилил, карбазолил, дибензофуранил, дибензотиофенил или ксантенил, более предпочтительно фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, пиридил, бензотиенил, бензофуразанил, хинолил, карбазолил, дибензофуранил или дибензотиофенил.

Подходящим значением "гетероцикл" в определении R^1 или Q, когда они представляют собой гетероцикл, в определении заместителя на Q, когда такой заместитель представляет собой гетероцикл, или гетероциклической группы в заместителе R^1 или группе Q, или в заместителе для Q, является, например, неароматическое насыщенное или частично насыщенное 3-10-членное моноциклическое или бициклическое кольцо, содержащее до пяти гетероатомов, выбранных из атомов кислорода, азота и серы, например оксиранил, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролинил, пирролидинил, 1,1-диоксидоизотиазолидинил, морфолинил, тетрагидро-1,4-тиазинил, 1,1-диоксотетрагидро-1,4-тиазинил, пиперидинил, гомопиперидинил, пиперазинил, гомопиперазинил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, дигидропиримидинил или тетрагидропиримидинил, или, например, имидазолинил, имидазолидинил, пиразолинил, пиразолидинил, или, например, их бензопроизводные, такие как 2,3-дигидробензофуранил, 2,3-дигидробензотиенил, индолинил, изоиндолинил, хроманил и изохроманил, предпочтительно гетероциклическая группа представляет собой пирролидин-1-ил,

пирролидин-2-ил, морфолино, пиперидино, пиперазин-1-ил или гомопиперазин-1-ил.

Подходящим значением Q, когда Q представляет (C₃-C₇)циклоалкил, является, например, неароматическое моно- или бициклическое 3-7-членное углеродное кольцо, такое как циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил или бицикло
5 [2.2.1]гептил, предпочтительно циклобутил, цикlopентил, циклогексил или циклогептил, более предпочтительно циклогексил.

Подходящие значения различных групп R¹, R² или R³ или различных заместителей на Q или на арильной, гетероарильной или гетероциклической группах в R¹ или на арильной, гетероарильной или гетероциклической группах в заместителе на Q включают:

10 для галогена: фтор, хлор, бром и йод;

для (C₁-C₆)алкила: метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил;

для (C₂-C₆)алкенила: винил и аллил;

для (C₂-C₆)алкинила: этинил и 2-пропинил;

15 для (C₁-C₆)алкокси: метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропилокси, бутокси, циклобутилокси и цикlopентилокси;

для (C₁-C₆)алкиламино: метиламино, этиламино, пропиламино, циклобутиламино и циклогексиламино;

для ди-[(C₁-C₆)алкил]амино: диметиламино, диэтиламино и N-этил-N-метиламино;

20 для (C₁-C₆)алкоксикарбонила: метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил и трет-бутоксикарбонил;

для N-(C₁-C₆)алкилкарбамоила: N-метилкарбамоил, N-этилкарбамоил и N-пропилкарбамоил;

для N,N-ди-[(C₁-C₆)алкил]

25 карбамоила: N,N-диметилкарбамоил, N-этил-N-метилкарбамоил и N,N-диэтилкарбамоил;

для (C₂-C₆)алканоила: ацетил и пропионил;

для галоген-(C₁-C₆)алкила: фторметил, хлорметил, бромметил, дифторметил, дихлорметил, дибромметил, 2-фторэтил, 2-хлорэтил и 2-бромэтил;

30 для гидроксид-(C₁-C₆)алкила: гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 1-гидроксиэтил и 3-гидроксипропил;

для (C₁-C₆)алкокси-(C₁-C₆)алкила: метоксиметил, этоксиметил, 1-метоксиэтил, 2-метоксиэтил, 2-этоксидэтил и 3-метоксипропил;

для циано-(C₁-C₆)алкила: цианометил, 2-цианоэтил, 1-цианоэтил и 3-цианопропил;

для амино-(C₁-C₆)алкила: аминометил, 2-аминоэтил, 1-аминоэтил и 3-аминопропил;

35 для (C₁-C₆)алкиламино-(C₁-C₆)алкила: метиламинометил, этиламинометил, 1-метиламиноэтил, 2-метиламиноэтил, 2-этиламиноэтил и 3-метиламинопропил;

для ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₁-C₆)алкила: диметиламинометил, диэтиламинометил, 1-диметиламиноэтил, 2-диметиламиноэтил и 3-диметиламинопропил.

Подходящие значения R¹ или Q и подходящие значения заместителей для R¹ или Q включают:

40 для арил-(C₁-C₆)алкила: бензил, 2-фенилэтил, 2-фенилпропил и 3-фенилпропил;

для арил-(C₁-C₆)алкокси: бензилокси и 2-фенилэтоксид;

для арилокси: фенокси и 2-нафтилокси;

для ариламино: анилин;

45 для N-(C₁-C₆)алкилариламино: N-метиланилин и N-этиланилин;

для арил-(C₁-C₆)алкиламино: бензиламино, 2-фенилэтиламино, 2-фенилпропиламино и 3-фенилпропиламино;

для N-(C₁-C₆)алкиларил-(C₁-C₆)алкиламино: N-бензил-N-метиланилин;

для ароиламино: бензамидо и 2-нафтоиламино;

50 для арилсульфонамино: бензолсульфонамидо;

для N-арилкарбамоила: N-фенилкарбамоил;

для N-арилсульфамоила: N-фенилсульфамоил;

для арил-(C₂-C₆)алканоиламино: фенилацетамидо и 3-фенилпропионамидо;

для гетероарил-(C₁-C₆)алкила: гетероарилметил, 2-гетероарилэтил, 2-гетероарилпропил и 3-гетероарилпропил;

для гетероарил-(C₁-C₆)алкокси: гетероарилметокси и 2-гетероарилэтокси;

для N-(C₁-C₆)алкилгетероариламино: N-метилгетероариламино;

5 для гетероарил-(C₁-C₆)алкиламино: гетероарилметиламино, 2-гетероарилэтиламино и 3-гетероарилпропиламино;

для N-(C₁-C₆)алкилгетероарил-(C₁-C₆)алкиламино: N-метилгетероарилметиламино и N-метил-2-гетероарилэтиламино;

10 для гетероарил-(C₂-C₆)алканоиламино: гетероарилацетамидо и 3-гетероарилпропионамидо;

для гетероарил-(C₁-C₆)алкокси-(C₁-C₆)алкила: гетероарилметоксиметил, 2-гетероарилэтоксиметил и 3-гетероарилпропоксиметил;

для гетероарил-(C₁-C₆)алкиламино-(C₁-C₆)алкила: гетероарилметиламинометил, 2-гетероарилэтиламинометил и 3-гетероарилпропиламинометил;

15 для N-(C₁-C₆)алкилгетероарил-(C₁-C₆)алкиламино-(C₁-C₆)алкила: N-гетероарилметил-N-метиламинометил, N-(2-гетероарилэтил)-N-метиламинометил и N-(3-гетероарилпропил)-N-метиламинометил;

для гетероциклил-(C₁-C₆)алкила: гетероциклилметил, 2-гетероциклилэтил, 2-гетероциклилпропил и 3-гетероциклилпропил;

20 для гетероциклил-(C₁-C₆)алкокси: гетероциклилметокси и 2-гетероциклилэтокси;

для N-(C₁-C₆)алкилгетероциклиламино: N-метилгетероциклиламино;

для гетероциклил-(C₁-C₆)алкиламино: гетероциклилметиламино, 2-гетероциклилэтиламино и 3-гетероциклилпропиламино;

25 для N-(C₁-C₆)алкилгетероциклил-(C₁-C₆)алкиламино: N-метилгетероциклилметиламино и N-метил-2-гетероциклилэтиламино;

для гетероциклил-(C₂-C₆)алканоиламино: гетероциклилацетамидо и 3-гетероциклилпропионамидо;

для гетероциклил-(C₁-C₆)алкокси-(C₁-C₆)алкила: гетероциклилметоксиметил, 2-гетероциклилэтоксиметил и 3-гетероциклилпропоксиметил;

30 для гетероциклил-(C₁-C₆)алкиламино-(C₁-C₆)алкила: гетероциклилметиламинометил, 2-гетероциклилэтиламинометил и 3-гетероциклилэтиламинометил;

для N-(C₁-C₆)алкилгетероциклил-(C₁-C₆)алкиламино-(C₁-C₆)алкила: N-гетероциклилметил-N-метиламинометил, N-(2-гетероциклилэтил)-N-метиламинометил и N-(3-гетероциклилпропил)-N-метиламинометил;

35 для (C₁-C₃)алкилендиокси: метилендиокси, этилендиокси и триметилендиокси;

для (C₁-C₆)алкилтио: метилтио, этилтио и пропилтио;

для (C₁-C₆)алкилсульфинила: метилсульфинил, этилсульфинил и пропилсульфинил;

для (C₁-C₆)алкилсульфонила: метилсульфонил, этилсульфонил и пропилсульфонил;

для (C₂-C₆)алканоилокси: ацетокси и пропионилокси;

40 для (C₁-C₆)алканоиламино: формамидо, ацетамидо и пропионамидо;

для N-(C₁-C₆)алкилсульфамоила: N-метилсульфамоил и N-этилсульфамоил;

для N,N-ди-[(C₁-C₆)алкил]сульфамоила: N,N-диметилсульфамоил;

для (C₁-C₆)алкансульфониламино: метансульфониламино и этансульфониламино;

45 для N-(C₁-C₆)алкил-(C₁-C₆)алкансульфониламино: N-метилметансульфониламино и N-метилэтансульфониламино;

для карбокси-(C₁-C₆)алкила: карбоксиметил, 1-карбоксиэтил, 2-карбоксиэтил, 3-карбоксипропил и 4-карбоксибутил;

для (C₁-C₆)алкоксикарбонил-(C₁-C₆)алкила: метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, трет-бутоксикарбонилметил, 1-метоксикарбонилэтил, 1-этоксикарбонилэтил, 2-метоксикарбонилэтил, 2-этоксикарбонилэтил, 3-метоксикарбонилпропил и 3-этоксикарбонилпропил;

для карбамоил-(C₁-C₆)алкила: карбамоилметил, 1-карбамоилэтил, 2-карбамоилэтил и 3-карбамоилпропил;

- для N-(C₁-C₆)алкилкарбамоил-(C₁-C₆)алкила: N-метилкарбамоилметил, N-этилкарбамоилметил, N-пропилкарбамоилметил, 1-(N-метилкарбамоил)этил, 1-(N-этил-карбамоил)этил, 2-(N-метилкарбамоил)этил, 2-(N-этилкарбамоил)этил и 3-(N-метилкарбамоил)пропил;
- 5 для N,N-ди[(C₁-C₆)алкил]карбамоил-(C₁-C₆)алкила: N,N-диметилкарбамоилметил, N-этил-N-метилкарбамоилметил, N,N-диэтилкарбамоилметил, 1-(N,N-диметилкарбамоил)этил, 1-(N,N-диэтилкарбамоил)этил, 2-(N,N-диметилкарбамоил)этил, 2-(N,N-диэтилкарбамоил)этил, 3-(N,N-диметилкарбамоил)пропил и 4-(N,N-диметилкарбамоил)бутил;
- 10 для галоген-(C₂-C₆)алкокси: 2-хлорэтоксид, 2-бромэтоксид, 3-хлорпропоксид, 1,1,2,2-тетрафторэтоксид и 2,2,2-трифторэтоксид;
- для гидроксид-(C₂-C₆)алкокси: 2-гидроксиэтоксид, 3-гидроксипропоксид, 2-гидрокси-1-метилэтоксид, 2-гидрокси-2-пропоксид и 4-гидроксибутоксид;
- для (C₁-C₆)алкокси-(C₂-C₆)алкокси: 2-метоксиэтоксид, 2-этоксидэтоксид, 3-метоксипропоксид, 2-метокси-1-метоксиэтоксид и 4-этоксидбутоксид;
- 15 для циано-(C₁-C₆)алкокси: цианометоксид, 2-цианоэтоксид и 3-цианопропоксид;
- для карбоксид-(C₁-C₆)алкокси: карбоксиметоксид, 1-карбоксиэтоксид, 2-карбоксиэтоксид и 3-карбоксипропоксид;
- для (C₁-C₆)алкоксикарбонил-(C₁-C₆)алкокси: метоксикарбонилметоксид, этоксикарбонилметоксид, трет-бутоксикарбонилметоксид, 2-метоксикарбонилэтоксид и 3-этоксикарбонилпропоксид;
- 20 для карбамоил-(C₁-C₆)алкокси: карбамоилметоксид и 2-карбамоилэтоксид;
- для N-(C₁-C₆)алкилкарбамоил-(C₁-C₆)алкокси: N-метилкарбамоилметоксид, 2-(N-этилкарбамоил)этоксид и 3-(N-метилкарбамоил)пропоксид;
- 25 для N,N-ди-[(C₁-C₆)алкил]карбамоил-(C₁-C₆)алкокси: N,N-диметилкарбамоилметоксид, 2-(N,N-диметилкарбамоил)этоксид и 3-(N,N-диэтилкарбамоил)пропоксид;
- для аминоксид-(C₂-C₆)алкокси: 2-аминоэтоксид, 2-амино-1-метилэтоксид, 3-аминопропоксид, 2-амино-2-метилпропоксид и 4-аминобутоксид;
- для (C₁-C₆)алкиламино-(C₂-C₆)алкокси: 2-метиламиноэтоксид, 2-метиламино-1-метилэтоксид и 3-этиламинопропоксид;
- 30 для ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₂-C₆)алкокси: 2-диметиламиноэтоксид, 2-диэтиламиноэтоксид, 2-диметиламинопропоксид, 2-диметиламино-2-метилэтоксид, 3-диметиламинопропоксид и 4-диметиламинобутоксид;
- для галоген-(C₂-C₆)алкиламино: 2-фторэтиламино, 2-хлорэтиламино, 2-бромэтиламино, 3-фторпропиламино и 3-хлорпропиламино;
- 35 для гидроксид-(C₂-C₆)алкиламино: 2-гидроксиэтиламино, 3-гидроксипропиламино, 2-гидрокси-2-метилпропиламино и 4-гидроксибутиламино;
- для (C₁-C₆)алкокси-(C₂-C₆)алкиламино: 2-метоксиэтиламино, 2-этоксидэтиламино, 3-метоксипропиламино и 3-этоксидпропиламино;
- 40 для циано-(C₁-C₆)алкиламино: цианометиламино, 2-цианоэтиламино и 3-цианопропиламино;
- для карбоксид-(C₁-C₆)алкиламино: карбоксиметиламино, 1-карбоксиэтиламино, 2-карбоксиэтиламино и 3-карбоксипропиламино;
- для (C₁-C₆)алкоксикарбонил-(C₁-C₆)алкиламино: метоксикарбонилметиламино, 2-(этоксикарбонил)этиламино и 3-(трет-бутоксикарбонил)пропиламино;
- 45 для карбамоил-(C₁-C₆)алкиламино: карбамоилметиламино и 2-карбамоилэтиламино;
- для N-(C₁-C₆)алкилкарбамоил-(C₁-C₆)алкиламино: N-метилкарбамоилметиламино, N-этилкарбамоилметиламино и 2-(N-метилкарбамоил)этиламино;
- 50 для N,N-ди-[(C₁-C₆)алкил]карбамоил-(C₁-C₆)алкиламино: N,N-диметилкарбамоилметиламино, N,N-диэтилкарбамоилметиламино и 2-(N,N-диметилкарбамоил)этиламино;
- для аминоксид-(C₂-C₆)алкиламино: 2-аминоэтиламино, 3-аминопропиламино, 2-амино-2-

метилпропиламино и 4-аминобутиламино;

для (C₁-C₆)алкиламино-(C₂-C₆)алкиламино: 2-метиламиноэтиламино, 2-этиламиноэтиламино, 2-пропиламиноэтиламино, 3-метиламинопропиламино, 3-этиламинопропиламино, 2-метиламино-2-метилпропиламино и 4-метиламинобутиламино;

5 для ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₂-C₆)алкиламино: 2-диметиламиноэтиламино, 2-(N-этил-N-метиламино)этиламино, 2-диэтиламиноэтиламино, 2-дипропиламиноэтиламино, 3-диметиламинопропиламино, 3-диэтиламинопропиламино, 2-диметиламино-2-метилпропиламино и 4-диметиламинобутиламино;

10 для N-(C₁-C₆)алкилгалоген-(C₂-C₆)алкиламино: N-(2-хлорэтил)-N-метиламино, N-(2-бромэтил)-N-метиламино и N-(2-бромэтил)-N-этиламино;

для N-(C₁-C₆)алкилгидрокси-(C₂-C₆)алкиламино: N-(2-гидроксиэтил)-N-метиламино, N-(3-гидроксипропил)-N-метиламино и N-этил-N-(2-гидроксиэтил)амино;

15 для N-(C₁-C₆)алкил-(C₁-C₆)алкокси-(C₂-C₆)алкиламино: N-метил-N-(2-метоксиэтил)амино, N-метил-N-(3-метоксипропил)амино и N-этил-N-(2-метоксиэтил)амино;

для N-(C₁-C₆)алкилциано-(C₁-C₆)алкиламино: N-(цианометил)-N-метиламино;

для N-(C₁-C₆)алкилкарбокسي-(C₁-C₆)алкиламино: N-карбоксиметил-N-метиламино и N-(2-карбоксиэтил)-N-метиламино;

20 для N-(C₁-C₆)алкил-(C₁-C₆)алкоксикарбонил-(C₁-C₆)алкиламино: N-метоксикарбонилметил-N-метиламино, N-(2-этоксикарбонилэтил)-N-этиламино и N-(2-трет-бутоксикарбонилэтил)-N-метиламино;

для N-(C₁-C₆)алкилкарбамоил-(C₁-C₆)алкиламино: N-карбамоилметил-N-метиламино и N-(2-карбамоилэтил)-N-метиламино;

25 для N-(C₁-C₆)алкил-N-(C₁-C₆)алкилкарбамоил-(C₁-C₆)алкиламино: N-(N-метилкарбамоилметил)-N-метиламино, N-(N-этилкарбамоилметил)-N-метиламино и N-(2-(N-метилкарбамоил)этил)-N-метиламино;

30 для N-(C₁-C₆)алкиламино-(C₂-C₆)алкиламино: N-(2-аминометил)-N-метиламино, N-(3-аминопропил)-N-метиламино и N-(4-аминобутил)-N-метиламино;

для N-(C₁-C₆)алкил-(C₁-C₆)алкиламино-(C₂-C₆)алкиламино: N-(2-метиламиноэтил)-N-метиламино, N-(3-метиламинопропил)-N-метиламино, N-(3-этиламинопропил)-N-этиламино и N-(4-метиламинобутил)-N-метиламино;

35 для N-(C₁-C₆)алкилди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₂-C₆)алкиламино: N-(2-диметиламиноэтил)-N-метиламино, N-(2-диэтиламиноэтил)-N-метиламино, N-(3-диэтиламинопропил)-N-метиламино и N-(4-диметиламинобутил)-N-метиламино;

для галоген-(C₂-C₆)алканоиламино: 2-хлорацетамидо и 3-хлорпропионамидо;

для гидрокси-(C₂-C₆)алканоиламино: 2-гидроксиацетамидо и 3-гидроксипропионамидо;

40 для (C₁-C₆)алкокси-(C₂-C₆)алканоиламино: 2-метоксияцетамидо и 3-метоксипропионамидо;

для циано-(C₂-C₆)алканоиламино: 2-цианоацетамидо и 3-цианопропионамидо;

для карбокسي-(C₂-C₆)алканоиламино: 2-карбоксиацетамидо и 3-карбоксипропионамидо;

для (C₁-C₆)алкоксикарбонил-(C₂-C₆)алканоиламино: 2-метоксикарбонилацетамидо,

45 2-(трет-бутоксикарбонил)ацетамидо и 3-метоксикарбонилпропионамидо;

для карбамоил-(C₂-C₆)алканоиламино: 2-карбамоилацетамидо, 3-карбамоилпропионамидо и 4-карбамоилбутирамидо;

для N-(C₁-C₆)алкилкарбамоил-(C₂-C₆)алканоиламино: 2-(N-метилкарбамоил)ацетамидо и 3-(N-этилкарбамоил)пропионамидо;

50 для N,N-ди-[(C₁-C₆)алкил]карбамоил-(C₂-C₆)алканоиламино:

2-(N,N-диметилкарбамоил)ацетамидо, 2-(N,N-диэтилкарбамоил)ацетамидо и

3-(N,N-диметилкарбамоил)пропионамидо;

для амино-(C₂-C₆)алканоиламино: 2-аминоацетамидо, 2-аминопропионамидо и 3-

аминопропионамидо;

для (C₁-C₆)алкиламино-(C₂-C₆)алканоиламино: 2-метиламиноацетамидо, 2-этиламиноацетамидо, 2-метиламинопропионамидо и 3-метиламинопропионамидо;

для ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₂-C₆)алканоиламино: 2-диметиламиноацетамидо, 2-диэтиламиноацетамидо, 2-диметиламинопропионамидо и 3-диметиламинопропионамидо.

Когда, как определено здесь ранее, любой из заместителей в R¹ или Q, содержащий СН₂-группу, связанную с 2 атомами углерода, или СН₃-группу, связанную с атомом углерода, может содержать, необязательно, в каждой из указанной СН₂- или СН₃-группе заместитель, выбранный из гидроксидной, аминной, (C₁-C₆)алкоксидной, (C₁-C₆)алкиламино, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино и гетероциклила, подходящими заместителями, образованными таким образом, являются, например, замещенные гетероциклил-(C₁-C₆)алкоксидные группы, такие как 2-гидрокси-3-пиперидинопропокси и 2-гидрокси-3-морфолинопропокси, замещенные аминно-(C₂-C₆)алкоксидные группы, такие как 3-амино-2-гидроксипропокси, замещенные (C₁-C₆)алкиламино-(C₂-C₆)алкоксидные группы, такие как 2-гидрокси-3-метиламинопропокси, замещенные ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₂-C₆)алкоксидные группы, такие как 3-диметиламино-2-гидроксипропокси, 3-[N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино]пропокси и 3-[N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино]-2-гидроксипропокси, замещенные гетероциклил-(C₁-C₆)алкиламиногруппы, такие как 2-гидрокси-3-пиперидинопропиламино и 2-гидрокси-3-морфолинопропиламино, замещенные аминно-(C₂-C₆)алкиламиногруппы, такие как 3-амино-2-гидроксипропиламино, замещенные (C₁-C₆)алкиламино-(C₂-C₆)алкиламиногруппы, такие как 2-гидрокси-3-метиламинопропиламино, замещенные ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₂-C₆)алкиламиногруппы, такие как 3-диметиламино-2-гидроксипропиламино, 3-[N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино]пропиламино и 3-[N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино]-2-гидроксипропиламино, и замещенные (C₁-C₆)алкиламино-(C₂-C₆)алкильные группы, такие как 2-диметиламиноэтиламинометил, 3-диметиламинопропиламинометил, 3-диметиламино-2,2-диметилпропиламинометил, 2-морфолиноэтиламинометил, 2-пиперазин-1-илэтиламинометил и 3-морфолинопропиламинометил.

Во избежание каких-либо недоразумений, следует иметь в виду, что, когда X или Y представляет СН-группу, и кольцо, в которое входят группы X и Y, содержит один или несколько заместителей R¹, заместитель R¹ может располагаться в любом подходящем месте кольца, включая положение у атома углерода X или Y.

Подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения формулы I является, например, аддитивная соль кислоты соединения формулы I, которое является достаточно основным, например аддитивная соль неорганической или органической кислоты, такой как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, трифторуксусная, лимонная или малеиновая кислота; или соль соединения формулы I, которое является достаточно кислотным, например соль щелочного или щелочно-земельного металла, такая как кальциевая или магниевая соль, или соль аммония, или соль органического основания, такого как метиламин, диметиламин, триметиламин, пиперидин, морфолин или трис-(2-гидроксиэтил)амин.

В данной области техники известны различные формы пролекарств. В качестве примеров, описывающих такие пролекарственные производные, см.:

- a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology. Vol.42, p.309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H.Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H.Bundgaard p.113-191 (1991);
- c) H.Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- d) H.Bundgaard. et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); and
- e) N.Kakeya. et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984).

Примером таких пролекарств являются образованные сложные эфиры соединения формулы I, расщепляемые in vivo. Расщепляемый in vivo сложный эфир соединения

формулы I, содержащий карбоксигруппу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир, который расщепляется в организме человека или животного с образованием исходной кислоты. Подходящими фармацевтически приемлемыми сложными эфирами для карбокси являются (C₁-C₆)алкоксиметилловые эфиры, например метоксиметилловый эфир; (C₁-C₆)алканойлоксиметилловые эфиры, например пивалоилоксиметилловый эфир; фталидилловые эфиры; (C₃-C₈)циклоалкоксикарбонилокси-(C₁-C₆)алкиловые эфиры, например 1-циклогексилкарбонилоксиэтиловый эфир; 1,3-диоксолан-2-илметилловые эфиры, например 5-метил-1,3-диоксолан-2-илметилловый эфир; и (C₁-C₆)алкоксикарбонилоксиэтиловые эфиры, например 1-метоксикарбонилоксиэтиловый эфир; и такие эфиры могут образовываться по любой карбоксигруппе в соединениях данного изобретения.

Специфическими новыми соединениями по первому аспекту изобретения являются, например, амидные производные формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, где

(a) R³ представляет водород, галоген (такой, как фтор, хлор или бром) или (C₁-C₆)алкил (такой, как метил, этил, пропил и изопропил), предпочтительно R³ представляет водород, хлор, метил или этил, более предпочтительно водород, хлор или метил; и X, Y, R¹, R², Q, m, n и q имеют любые значения из указанных выше или в данном разделе, относящемся к новым специфическим соединениям изобретения;

(b) Q представляет фенил или гетероароматическое 5- или 6-членное моноциклическое кольцо или 9- или 10-членное бициклическое кольцо с вплоть до пятью гетероатомами, выбранными из атомов кислорода, азота и серы, содержащее основной заместитель, выбранный из заместителей для Q, указанных выше; и X, Y, R¹, R², R³, m, n и q имеют любые значения из указанных выше или в данном разделе, относящемся к новым специфическим соединениям изобретения;

(c) Q представляет фенил, инденил, инданил или флуоренил, которые, необязательно, содержат 1, 2 или 3 заместителя, выбранных из заместителей для Q, указанных здесь выше; и X, Y, R¹, R², R³, m, n и q имеют любые значения из указанных выше или в данном разделе, относящемся к новым специфическим соединениям изобретения;

(d) Q представляет фенил или гетероароматическое 5- или 6-членное моноциклическое кольцо или 9- или 10-членное бициклическое кольцо с вплоть до пятью гетероатомами, выбранными из атомов кислорода, азота и серы, содержащее основной заместитель, выбранный из амина, (C₁-C₆)алкиламина, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино, амина-(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкиламина-(C₁-C₆)алкила, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₁-C₆)алкила, амина-(C₂-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкиламина-(C₂-C₆)алкокси, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₂-C₆)алкокси, амина-(C₂-C₆)алкиламина, (C₁-C₆)алкиламина-(C₂-C₆)алкиламина, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₂-C₆)алкиламина, N-(C₁-C₆)алкиламина-(C₂-C₆)алкиламина, N-(C₁-C₆)алкил-(C₁-C₆)алкиламина-(C₂-C₆)алкиламина, N-(C₁-C₆)алкил-ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₂-C₆)алкиламина, амина-(C₂-C₆)алканойламина, (C₁-C₆)алкиламина-(C₂-C₆)алканойламина, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₂-C₆)алканойламина, гетероарила, гетероарил-(C₁-C₆)алкила, гетероарил-(C₁-C₆)алкокси, гетероциклила, гетероциклил-(C₁-C₆)алкила и гетероциклил-(C₁-C₆)алкокси, и где любая гетероарильная или гетероциклильная группа в основном заместителе на Q может, необязательно, содержать 1 или 2 заместителя, выбранных из галогена, (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алканойла, амина, (C₁-C₆)алкиламина и ди-[(C₁-C₆)алкил]амино; и X, Y, R¹, R², R³, m, n и q имеют любые значения из указанных выше или в данном разделе, относящемся к новым специфическим соединениям изобретения;

(e) Q представляет фенил или гетероароматическое 5- или 6-членное моноциклическое кольцо или 9- или 10-членное бициклическое кольцо с вплоть до пятью гетероатомами, выбранными из атомов кислорода, азота и серы, содержащее, необязательно, 1, 2 или 3 заместителя, выбранных из гидроксильной, галогенной, трифторметильной, циановой, нитро-, карбоксильной, (C₁-C₆)алкильной, (C₁-C₆)алкоксильной, (C₁-C₆)алкиламина, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-, (C₁-C₆)алкоксикарбонильной, (C₂-C₆)алканойльной, галоген-(C₁-C₆)алкильной, (C₁-C₆)алкокси-

(C₁-C₆)алкила, amino-(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкиламино-(C₁-C₆)алкила, ди-[(C₁-C₆)алкил] amino-(C₁-C₆)алкила, галоген-(C₂-C₆)алкокси, гидрокси-(C₂-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкокси-(C₂-C₆)алкокси, циано-(C₁-C₆)алкокси, карбокси-(C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонил-(C₁-C₆)алкокси, amino-(C₂-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкиламино-(C₂-C₆)алкокси, ди-[(C₁-C₆)алкил] amino-(C₂-C₆)алкокси, пиридила, имидазолила, пиридил-(C₁-C₆)алкила, имидазолил-(C₁-C₆)алкила, пиридил-(C₁-C₆)алкокси, имидазолил-(C₁-C₆)алкокси, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, 4-(C₁-C₆)алкилпиперазинила, 4-(C₂-C₆)алканойлпиперазинила, пирролидинил-(C₁-C₆)алкила, пиперидинил-(C₁-C₆)алкила, морфолинил-(C₁-C₆)алкила, пиперазинил-(C₁-C₆)алкила, 4-(C₁-C₆)алкилпиперазинил-(C₁-C₆)алкила, 4-(C₂-C₆)алканойлпиперазинил-(C₁-C₆)алкила, пирролидинилокси, пиперидинилокси, 1-(C₁-C₆)алкилпиперидинилокси, пирролидинил-(C₂-C₆)алкокси, пиперидинил-(C₂-C₆)алкокси, морфолинил-(C₂-C₆)алкокси, пиперазинил-(C₂-C₆)алкокси, 4-(C₁-C₆)алкилпиперазинил-(C₂-C₆)алкокси и 4-(C₂-C₆)алканойлпиперазинил-(C₂-C₆)алкокси, или Q содержит заместитель (C₁-C₃)алкилендиокси; и X, Y, R¹, R², R³, m, n и q имеют любые значения из указанных выше или в данном разделе, относящемся к специфическим новым соединениям изобретения;

(f) Q представляет фенил, инденил, инданил, флуоренил или гетероароматическое 5- или 6-членное моноциклическое кольцо с вплоть до тремя гетероатомами, выбранными из атомов кислорода, азота и серы, содержащее, необязательно, 1, 2 или 3 заместителя, выбранных из гидрокси, галогена, трифторметила, циано, нитро, amino, карбокси, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкиламино, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино, (C₁-C₆)алкоксикарбонила, (C₂-C₆)алканойла, (C₁-C₆)алканойламино, (C₁-C₆)алкансульфониламино, N-(C₁-C₆)алкил-(C₁-C₆)алкансульфониламино, фенила, фурила, тиенила, азетидинила, пирролинила, пирролидинила, 1,1-диоксидоизотиазолидинила, пиперидинила, гомопиперидинила, морфолинила, пиперазинила, гомопиперазинила, пирролидинил-(C₁-C₆)алкила, пиперидинил-(C₁-C₆)алкила, морфолинил-(C₁-C₆)алкила и пиперазинил-(C₁-C₆)алкила, и где любая фенильная, фурильная, тиенильная или гетероциклическая группа в заместителе на Q может, необязательно, содержать 1 или 2 заместителя, выбранных из галогена, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси и (C₂-C₆)алканойла; и X, Y, R¹, R², R³, m, n и q имеют любые значения из указанных выше или в данном разделе, относящемся к специфическим новым соединениям изобретения;

(g) Q представляет фенил, фурил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, бензофуранил, индолил, бензотиенил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, индазолил, бензофуразанил, хинолил, изохинолил, хиназолинил, хиноксалинил или нафтиридинил, которые, необязательно, содержат 1 или 2 заместителя, выбранных из заместителей, указанных ранее в параграфах (b), (d) или (e); и X, Y, R¹, R², R³, m, n и q имеют любые значения из указанных выше или в данном разделе, относящемся к специфическим новым соединениям изобретения;

(h) Q представляет фенил, 2- или 3-фурил, 2- или 3-тиенил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 3-, 4- или 5-изоксазолил, 2-, 4- или 5-имидазолил, 3- или 4-пиразолил, 2-, 4- или 5-тиазолил, 3-, 4- или 5-изотиазолил, 2-, 3- или 4-пиридил, 3- или 4-пиридазинил, 2-, 4- или 5-пиримидинил, 2-пиразинил, 2-, 3-, 5- или 6-бензофуранил, 2-, 3-, 5- или 6-индолил, 2-, 3-, 5- или 6-бензотиенил, 2-, 5- или 6-бензоксазолил, 2-, 5- или 6-бензимидазолил, 2-, 5- или 6-бензотиазолил, 3-, 5- или 6-индазолил, 5-бензофуразанил, 2-, 3-, 6- или 7-хинолил, 3-, 6- или 7-изохинолил, 2-, 6- или 7-хиназолинил, 2-, 6- или 7-хиноксалинил или 1,8-нафтиридин-2-ил или 1,8-нафтиридин-3-ил, которые, необязательно, содержат 1 или 2 заместителя, выбранных из заместителей, указанных ранее в параграфах (b), (d) или (e); и X, Y, R¹, R², R³, m, n и q имеют любые значения из указанных выше или в данном разделе, относящемся к специфическим новым соединениям изобретения;

(i) Q представляет гетероароматическое 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, или

9- или 10-членное бициклическое кольцо, или 13- или 14-членное трициклическое кольцо с вплоть до пятью гетероатомами, выбранными из атомов кислорода, азота и серы, содержащее, необязательно, 1, 2 или 3 заместителя, выбранных из гидроксид, галогена, трифторметила, циано, нитро, amino, карбокси, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₃)алкилендиокси, (C₁-C₆)алкиламино, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино и (C₁-C₆)алкоксикарбонила; и X, Y, R¹, R², R³, m, n и q имеют любые значения из указанных выше или в данном разделе, относящемся к специфическим новым соединениям изобретения;

(j) Q представляет гетероароматическое 13- или 14-членное трициклическое кольцо с вплоть до пятью гетероатомами, выбранными из атомов кислорода, азота и серы, содержащее, необязательно, 1, 2 или 3 заместителя, выбранных из гидроксид, галогена, трифторметила, циано, нитро, amino, карбокси, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₃)алкилендиокси, (C₁-C₆)алкиламино, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино и (C₁-C₆)алкоксикарбонила; и X, Y, R¹, R², R³, m, n и q имеют любые значения из указанных выше или в данном разделе, относящемся к специфическим новым соединениям изобретения;

(k) Q представляет фурил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, бензофуранил, индолил, бензотиенил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, индазолил, бензофуразанил, хинолил, изохинолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, карбазолил, дибензофуранил, дибензотиофенолил или ксантенил, которые, необязательно, содержат 1 или 2 заместителя, выбранных из заместителей, указанных ранее в параграфе (i); и X, Y, R¹, R², R³, m, n и q имеют любые значения из указанных выше или в данном разделе, относящемся к специфическим новым соединениям изобретения;

(l) Q представляет 1-, 2- или 3-карбазолил, 1-, 2-, 3- или 4-дибензофуранил или 1-, 2-, 3- или 4-дибензотиофенил, которые, необязательно, содержат 1 или 2 заместителя, выбранных из заместителей, указанных ранее в параграфе (i); и X, Y, R¹, R², R³, m, n и q имеют любые значения из указанных выше или в данном разделе, относящемся к специфическим новым соединениям изобретения;

(m) n равен 0 и X, Y, R¹, R³, Q, m и q имеют любые значения из указанных выше или в данном разделе, относящемся к специфическим новым соединениям изобретения;

(n) n равен 1 и R² представляет галоген или (C₁-C₆)-алкил; и X, Y, R¹, R³, Q, m и q имеют любые значения из указанных выше или в данном разделе, относящемся к специфическим новым соединениям изобретения;

(o) q равен 0 и X, Y, R¹, R², R³, Q, m и n имеют любые значения из указанных выше или в данном разделе, относящемся к специфическим новым соединениям изобретения;

(p) m равен 1 и R¹ представляет amino, (C₁-C₆)алкиламино, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино, amino-(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкиламино-(C₁-C₆)алкил, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₁-C₆)алкил, amino-(C₂-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкиламино-(C₂-C₆)алкокси, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₂-C₆)алкокси, amino-(C₂-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)алкиламино-(C₂-C₆)алкиламино, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₂-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкиламино-(C₂-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкил-(C₁-C₆)алкиламино-(C₂-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкилди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₂-C₆)алкиламино, гетероарил, гетероарил-(C₁-C₆)алкил, гетероарил-(C₁-C₆)алкокси, гетероциклил, гетероциклил-(C₁-C₆)алкил, гетероциклилокси или гетероциклил-(C₁-C₆)алкокси, и где любая гетероарильная или гетероциклильная группа в заместителе R¹ может содержать, необязательно, 1 или 2 заместителя, выбранных из гидроксид, галогена, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₂-C₆)алканойла, amino, (C₁-C₆)алкиламино и ди-[(C₁-C₆)алкил]амино; и X, Y, R², R³, Q, n и q имеют любые значения из указанных выше или в данном разделе, относящемся к специфическим новым соединениям изобретения;

(q) m равен 1 и R¹ представляет amino, (C₁-C₆)алкил-amino, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино, amino-(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкиламино-(C₁-C₆)алкил, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-

(C₁-C₆)алкил, amino-(C₂-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкиламино-(C₂-C₆)алкокси, ди-[(C₁-C₆)алкил] amino-(C₂-C₆)алкокси, amino-(C₂-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)алкиламино-(C₂-C₆)алкиламино, ди-[(C₁-C₆)алкил] amino-(C₂-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкиламино-

(C₂-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкил-(C₁-C₆)алкиламино-

5 (C₂-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкилди-[(C₁-C₆)алкил] amino-(C₂-C₆)алкиламино, пиридил, имидазолил, пиридил-(C₁-C₆)алкил, имидазолил-(C₁-C₆)алкил, пиридил-(C₁-C₆)алкокси, имидазолил-(C₁-C₆)алкокси, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, 4-(C₁-C₆)алкилпиперазинил, гомопиперазинил, 4-(C₁-C₆)алкилгомопиперазинил, 4-(C₂-C₆) алканойлпиперазинил, пирролидинил-(C₁-C₆)алкил, пиперидинил-(C₁-C₆)алкил,
10 морфолинил-(C₁-C₆)алкил, пиперазинил-(C₁-C₆)алкил, 4-(C₁-C₆)алкилпиперазинил-(C₁-C₆)алкил, 4-(C₂-C₆)алканойлпиперазинил-(C₁-C₆)алкил, пирролидинилокси, пиперидинилокси, 1-(C₁-C₆)алкилпиперидинилокси, пирролидинил-(C₂-C₆)алкокси, пиперидинил-(C₂-C₆)алкокси, морфолинил-(C₂-C₆)алкокси, пиперазинил-(C₂-C₆)алкокси, 4-(C₁-C₆)алкилпиперазинил-(C₂-C₆)алкокси или 4-(C₂-C₆)алканойлпиперазинил-
15 (C₂-C₆)алкокси; и X, Y, R², R³, Q, n и q имеют любые значения из указанных выше или в данном разделе, относящиеся к специфическим новым соединениям изобретения;

(r) m равен 1 и R¹ представляет гидроксид, галоген, трифторметил, циано, меркапто, нитро, карбокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонил, (C₁-C₆)алкил или (C₁-C₆)алкокси; и X, Y, R², R³, Q, n и q имеют любые значения из указанных выше или в данном разделе, относящиеся к
20 специфическим новым соединениям изобретения;

(s) m равен 2 и первый заместитель R¹ выбран из заместителей, описанных ранее в параграфе (q), а второй заместитель R¹ выбран из заместителей, описанных ранее в параграфе (r); и X, Y, R², R³, Q, n и q имеют любые значения из указанных выше или в
25 данном разделе, относящиеся к специфическим новым соединениям изобретения;

(t) каждый из X и Y представляет СН-группу; и R¹, R², R³, Q, m, n и q имеют любые значения из указанных выше или в данном разделе, относящиеся к специфическим новым соединениям изобретения; и

(u) один или оба из X и Y представляют N-группу; и R¹, R², R³, Q, m, n и q имеют любые значения из указанных выше или в данном разделе, относящиеся к специфическим новым
30 соединениям изобретения.

Особыми новыми соединениями по второму аспекту изобретения являются, например, производные амида формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, где

(a) R³ представляет галоген (такой, как фтор, хлор или бром) или (C₁-C₆)алкил (такой, как метил, этил, пропил и изопропил), предпочтительно R³ представляет хлор, метил или этил, более предпочтительно хлор или метил; и X, Y, R¹, R², Q, m, n и q имеют любые
35 указанные выше значения.

Предпочтительное соединение по первому аспекту изобретения представляет собой производное амида формулы I, где

40 X представляет СН или N;

Y представляет СН или N;

R³ представляет водород, фтор, хлор, бром, метил или этил;

m равен 0, 1 или 2;

45 R¹ представляет гидроксид, фтор, хлор, бром, трифторметил, циано, метил, этил, пропил, метокси, этокси, amino, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, метиламинометил, этиламинометил, диметиламинометил, диэтиламинометил, 2-аминоэтокси, 3-аминопропокси, 2-метиламиноэтокси, 2-этиламиноэтокси, 3-метиламинопропокси, 3-этиламинопропокси, 2-диметиламиноэтокси, 2-диэтиламиноэтокси, 3-диметиламинопропокси, 3-диэтиламинопропокси, 2-аминоэтиламино, 3-аминопропиламино, 2-метиламиноэтиламино, 2-этиламиноэтиламино, 3-метиламинопропиламино, 3-этиламинопропиламино, 2-диметиламиноэтиламино, 2-диэтиламиноэтиламино, 3-диметиламинопропиламино, 3-диэтиламинопропиламино, N-(2-аминоэтил)-N-метиламино, N-(3-аминопропил)-N-метиламино, N-(2-
50

метиламиноэтил)-N-метиламино, N-(2-этиламиноэтил)-N-метиламино, N-(3-метиламинопропил)-N-метиламино, N-(3-этиламинопропил)-N-метиламино, N-(2-диметиламиноэтил)-N-метиламино, N-(2-диэтиламиноэтил)-N-метиламино, N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино, N-(3-диэтиламинопропил)-N-метиламино, пиридил, пиридилметил, пиридилметокси, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, 4-метилпиперазинил, гомопиперазинил, 4-метилгомопиперазинил, 4-ацетилпиперазинил, пирролидинилметил, пиперидинилметил, морфолинилметил, пиперазинилметил, 4-метилпиперазинилметил, 4-ацетилпиперазинилметил, пирролидинилокси, 1-метилпирролидинилокси, пиперидинилокси, 1-метилпиперидинилокси, 2-(пирролидинил)этокс, 3-(пирролидинил)пропокси, 2-(пиперидинил)этокс, 3-(пиперидинил)пропокси, 2-(морфолинил)этокс, 3-(морфолинил)пропокси, 2-(пиперазинил)этокс, 3-(пиперазинил)пропокси, 2-(4-метилпиперазинил)этокс, 3-(4-метилпиперазинил)пропокси, 2-(4-ацетилпиперазинил)этокс или 3-(4-ацетилпиперазинил)пропокси;

n равен 0 или 1;

R² представляет фтор, хлор, бром, метил или этил;

q равен 0;

Q представляет фенил, фурил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, бензофуранил, индолил, бензотиенил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, индазолил, бензофуразанил, хинолил, изохинолил, хиназолинил, хиноксалинил или нафтиридинил, которые, необязательно, содержат 1 или 2 заместителя, выбранных из гидрокс, фтора, хлора, трифторметила, циано, amino, метила, этила, метокси, этокси, метилendioкси, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, аминометила, метиламинометила, этиламинометила, диметиламинометила, диэтиламинометила, 2-гидроксиэтокс, 3-гидроксипропокси, 2-метоксиэтокс, 2-этоксиэтокс, 3-метоксипропокси, 3-этоксипропокси, 2-аминоэтокс, 3-аминопропокси, 2-метиламиноэтокс, 2-этиламиноэтокс, 3-метиламинопропокси, 3-этиламинопропокси, 2-диметиламиноэтокс, 2-диэтиламиноэтокс, 3-диметиламинопропокси, 3-диэтиламинопропокси, пиридила, пиридилметила, пиридилметокси, пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, 4-метилпиперазинила, гомопиперазинила, 4-метилгомопиперазинила, 4-ацетилпиперазинила, пирролидинилметила, пиперидинилметила, морфолинилметила, пиперазинилметила, 4-метилпиперазинилметила, 4-ацетилпиперазинилметила, пирролидинилокси, 1-метилпирролидинилокси, пиперидинилокси, 1-метилпиперидинилокси, 2-(пирролидинил)этокс, 3-(пирролидинил)пропокси, 2-(пиперидинил)этокс, 3-(пиперидинил)пропокси, 2-(морфолинил)этокс, 3-(морфолинил)пропокси, 2-(пиперазинил)этокс, 3-(пиперазинил)пропокси, 2-(4-метилпиперазинил)этокс, 3-(4-метилпиперазинил)пропокси, 2-(4-ацетилпиперазинил)этокс и 3-(4-ацетилпиперазинил)пропокси;

или его фармацевтически приемлемую соль.

Другое предпочтительное соединение по первому аспекту изобретения представляет собой производное амида формулы I, где

X представляет CH;

Y представляет CH или N;

R³ представляет водород, хлор или метил;

m равен 0, 1 или 2;

R¹ представляет гидрокс, фтор, хлор, бром, трифторметил, циано, метил, этил, пропил, метокси, этокси, amino, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, метиламинометил, этиламинометил, диметиламинометил, диэтиламинометил, 2-аминоэтокс, 3-аминопропокси, 2-метиламиноэтокс, 2-этиламиноэтокс, 3-метиламинопропокси, 3-этиламинопропокси, 2-диметиламиноэтокс, 2-диэтиламиноэтокс, 3-диметиламинопропокси, 3-диэтиламинопропокси, 2-аминоэтиламино, 3-аминопропиламино, 2-метиламиноэтиламино, 2-этиламиноэтиламино, 3-

метиламинопропиламино, 3-этиламинопропиламино, 2-диметиламиноэтиламино, 2-диэтиламиноэтиламино, 3-диметиламинопропиламино, 3-диэтиламинопропиламино, N-(2-аминоэтил)-N-метиламино, N-(3-аминопропил)-N-метиламино, N-(2-метиламиноэтил)-N-метиламино, N-(2-этиламиноэтил)-N-метиламино, N-(3-

5 метиламинопропил)-N-метиламино, N-(3-этиламинопропил)-N-метиламино, N-(2-диметиламиноэтил)-N-метиламино, N-(2-диэтиламиноэтил)-N-метиламино, N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино, N-(3-диэтиламинопропил)-N-метиламино, 2-пиридилметил, 3-пиридилметил, 4-пиридилметил, 2-пиридилметокси, 3-пиридилметокси, 4-пиридилметокси, пирролидин-1-ил, пиперидино, морфолино, пиперазин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, гомопиперазин-1-ил, 4-метилгомопиперазин-1-ил, 4-ацетилпиперазин-1-ил, пирролидин-1-илметил, пиперидинометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил, 4-метилпиперазин-1-илметил, 4-ацетилпиперазин-1-илметил, пирролидин-3-илокси, 1-метилпирролидин-3-илокси, пиперидин-4-илокси, 1-метилпиперидин-4-илокси, 2-(пирролидин-1-ил)этокси, 3-(пирролидин-1-ил)пропокси, 2-пиперидиноэтокси, 3-пиперидинопропокси, 2-морфолиноэтокси, 3-морфолинопропокси, 2-пиперазин-1-илэтокси, 3-пиперазин-1-илпропокси, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси, 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси, 2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-этокси или 3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пропокси;

n равен 0;

q равен 0 и

20 Q представляет фенил, 2-фурил, 2-тиенил, 4-оксазолил, 5-изоксазолил, 4-тиазолил, 5-изотиазолил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-бензофуранил, 2-индолил, 2-бензотиенил, 2-бензоксазолил, 2-бензимидазолил, 2-бензотиазолил, 4-бензофуранил, 2-хинолил, 6-хинолил, 7-хинолил, 3-изохинолил, 6-хиназолинил, 7-хиназолинил, 6-хиноксалинил или 7-хиноксалинил, которые, необязательно, содержат 1 или 2 заместителя, выбранных из гидроксид, фтора, хлора, трифторметила, циано, амино, метила, этила, метокси, этокси, метилendiокси, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, аминометила, метиламинометила, этиламинометила, диметиламинометила, диэтиламинометила, 2-гидроксиэтокси, 3-гидроксипропокси, 2-метоксиэтокси, 2-этоксиэтокси, 3-метоксипропокси, 3-этоксипропокси, 2-аминоэтокси, 3-аминопропокси, 2-метиламиноэтокси, 2-этиламиноэтокси, 3-метиламинопропокси, 3-этиламинопропокси, 2-диметиламиноэтокси, 2-диэтиламиноэтокси, 3-диметиламинопропокси, 3-диэтиламинопропокси, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, 2-пиридилметила, 3-пиридилметила, 4-пиридилметила, 2-пиридилметокси, 3-пиридилметокси, 4-пиридилметокси, пирролидин-1-ила, пиперидино, морфолино, пиперазин-1-ила, 4-метилпиперазин-1-ила, гомопиперазин-1-ила, 4-метилгомопиперазин-1-ила, 4-ацетилпиперазин-1-ила, пирролидинилметила, пиперидинометила, морфолинометила, пиперазин-1-илметила, 4-метилпиперазин-1-илметила, 4-ацетилпиперазин-1-илметила, пирролидин-3-илокси, 1-метилпирролидин-3-илокси, пиперидин-4-илокси, 1-метилпиперидин-4-илокси, 2-пирролидин-1-илэтокси, 3-пирролидин-1-илпропокси, 2-пиперидиноэтокси, 3-пиперидинопропокси, 2-морфолиноэтокси, 3-морфолинопропокси, 2-пиперазин-1-илэтокси, 3-пиперазин-1-илпропокси, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси, 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси, 2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этокси и 3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пропокси; или его фармацевтически приемлемую соль.

Другое предпочтительное соединение по первому аспекту изобретения представляет собой производное амида формулы I,

где X представляет CH;

Y представляет CH или N;

R³ представляет водород, хлор или метил;

m равен 0, 1 или 2;

50 R¹ представляет гидроксид, фтор, хлор, бром, трифторметил, циано, метил, этил, пропил, метокси, этокси, амино, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, метиламинометил, этиламинометил, диметиламинометил, диэтиламинометил, 2-аминоэтокси, 3-аминопропокси, 2-метиламиноэтокси, 2-этиламиноэтокси, 3-

метиламинопропокси, 3-этиламинопропокси, 2-диметиламиноэтокс, 2-диэтиламиноэтокс, 3-диметиламинопропокси, 3-диэтиламинопропокси, 2-аминоэтиламино, 3-аминопропиламино, 2-метиламиноэтиламино, 2-этиламиноэтиламино, 3-метиламинопропиламино, 3-этиламинопропиламино, 2-диметиламиноэтиламино, 2-диэтиламиноэтиламино, 3-диметиламинопропиламино, 3-диэтиламинопропиламино, N-(2-аминоэтил)-N-метиламино, N-(3-аминопропил)-N-метиламино, N-(2-метиламиноэтил)-N-метиламино, N-(2-этиламиноэтил)-N-метиламино, N-(3-метиламинопропил)-N-метиламино, N-(3-этиламинопропил)-N-метиламино, N-(2-диметиламиноэтил)-N-метиламино, N-(2-диэтиламиноэтил)-N-метиламино, N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино, N-(3-диэтиламинопропил)-N-метиламино, 2-пиридилметил, 3-пиридилметил, 4-пиридилметил, 2-пиридилметокси, 3-пиридилметокси, 4-пиридилметокси, пирролидин-1-ил, пиперидино, морфолино, пиперазин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, гомопиперазин-1-ил, 4-метилгомопиперазин-1-ил, 4-ацетилпиперазин-1-ил, пирролидин-1-илметил, пиперидинометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил, 4-метилпиперазин-1-илметил, 4-ацетилпиперазин-1-илметил, пирролидин-3-илокси, 1-метилпирролидин-3-илокси, пиперидин-4-илокси, 1-метилпиперидин-4-илокси, 2-(пирролидин-1-ил)этокс, 3-(пирролидин-1-ил)пропокси, 2-пиперидиноэтокс, 3-пиперидинопропокси, 2-морфолиноэтокс, 3-морфолинопропокси, 2-пиперазин-1-илэтокс, 3-пиперазин-1-илпропокси, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокс, 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси, 2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этокс или 3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пропокси;

n равен 0;

q равен 0 и

Q представляет фенил, 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил, которые, необязательно, содержат 1 или 2 заместителя, выбранных из гидрокс, фтора, хлора, трифторметила, циано, амино, метила, этила, метокси, этокси, метилендиокси, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, аминометила, метиламинометила, этиламинометила, диметиламинометила, диэтиламинометила, 2-гидроксиэтокс, 3-гидроксипропокси, 2-метоксиэтокс, 2-этоксидэтокс, 3-метоксипропокси, 3-этоксидпропокси, 2-аминоэтокс, 3-аминопропокси, 2-метиламиноэтокс, 2-этиламиноэтокс, 3-метиламинопропокси, 3-этиламинопропокси, 2-диметиламиноэтокс, 2-диэтиламиноэтокс, 3-диметиламинопропокси, 3-диэтиламинопропокси, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, 2-пиридилметила, 3-пиридилметила, 4-пиридилметила, 2-пиридилметокси, 3-пиридилметокси, 4-пиридилметокси, пирролидин-1-ила, пиперидино, морфолино, пиперазин-1-ила, 4-метилпиперазин-1-ила, гомопиперазин-1-ила, 4-метилгомопиперазин-1-ила, 4-ацетилпиперазин-1-ила, пирролидин-1-илметила, пиперидинометила, морфолинометила, пиперазин-1-илметила, 4-метил-пиперазин-1-илметила, 4-ацетилпиперазин-1-илметила, пирролидин-3-илокси, 1-метилпирролидин-3-илокси, пиперидин-4-илокси, 1-метилпиперидин-4-илокси, 2-пирролидин-1-илэтокс, 3-пирролидин-1-илпропокси, 2-пиперидиноэтокс, 3-пиперидинопропокси, 2-морфолиноэтокс, 3-морфолинопропокси, 2-пиперазин-1-илэтокс, 3-пиперазин-1-илпропокси, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокс, 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси, 2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этокс и 3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пропокси;

или его фармацевтически приемлемую соль.

Другое предпочтительное соединение по первому аспекту изобретения представляет собой производное амида формулы I,

где X представляет CH;

Y представляет CH или N;

R³ представляет водород, хлор или метил;

m равен 1 или 2;

R¹ представляет гидрокс, фтор, хлор, бром, метил, этил, пропил, метокси, диметиламинметил, диэтиламинметил, 2-диметиламиноэтокс, 2-диэтиламиноэтокс, 3-диметиламинопропокси, 3-диэтиламинопропокси, 2-диметиламино-2-гидроксипропокси, 3-

диэтиламино-2-гидроксипропокс, 2-аминоэтиламино, 3-аминопропиламино, 4-аминобутиламино, 3-метиламинопропиламино, 2-диметиламиноэтиламино, 2-диэтиламиноэтиламино, 3-диметиламинопропиламино, 4-диметиламинобутиламино, 3-амино-2-гидроксипропиламино, 3-диметиламино-2-гидроксипропиламино, N-(2-
 5 диметиламиноэтил)-N-метиламино, N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино, пирролидин-1-ил, морфолино, пиперидино, пиперазин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-этилпиперазин-1-ил, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил, гомопиперазин-1-ил, 4-метилгомопиперазин-1-ил, пиперазин-1-илметил, 4-метилпиперазин-1-илметил, гомопиперазин-1-илметил, 4-метилгомопиперазин-1-илметил, морфолинометил, 3-
 10 аминопирролидин-1-илметил, 3-гидроксипирролидин-1-илметил, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-илметил, пирролидин-3-илокси, 1-метилпирролидин-3-илокси, пиперидин-4-илокси, 1-метилпиперидин-4-илокси, 1-бензилпиперидин-4-илокси, 2-пирролидин-1-илэтокс, 3-пирролидин-1-илпропокс, 2-пиперидиноэтокс, 3-пиперидинопропокс, 2-морфолиноэтокс, 3-морфолинопропокс, 2-пиперазин-1-илэтокс,
 15 3-пиперазин-1-илпропокс, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокс, 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокс, 2-гидрокси-3-пирролидин-1-илпропокс, 2-гидрокси-3-пиперидинопропокс, 2-гидрокси-3-морфолинопропокс, пиперидин-4-иламино, 1-метилпиперидин-4-иламино, 1-бензилпиперидин-4-иламино, 2-пирролидин-1-илэтиламино, 3-пирролидин-1-илпропиламино, 2-морфолиноэтиламино, 3-морфолинопропиламино, 2-
 20 пиперидиноэтиламино, 3-пиперидинопропиламино, 2-пиперазин-1-илпропиламино, 3-пиперазин-1-илпропиламино, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этиламино, 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино, 2-(1-метилпирролидин-2-ил)этиламино, 3-(1-метилпирролидин-2-ил)пропиламино, 2-диметиламиноэтиламинометил, 3-диметиламинопропиламинометил, 3-диметиламино-2,2-диметилпропиламинометил, 2-(1-метилпирролидин-2-
 25 илэтил)аминометил, 3-пирролидин-1-илпропиламинометил, 2-морфолиноэтиламинометил, 3-морфолинопропиламинометил, 2-пиперазин-1-илэтиламинометил, 3-(4-метилпиперазин-1-илпропил)аминометил или 2-пиридилметокс;

n равен 0;

q равен 0 и

30 Q представляет 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил, которые, необязательно, содержат заместитель, выбранный из пирролидин-1-ила, 3-гидроксипирролидин-1-ила, 2-гидроксиметилпирролидин-1-ила, морфолино, пиперидино, 4-гидроксипиперидин-1-ила, пиперазин-1-ила и 4-метилпиперазин-1-ила;

или его фармацевтически приемлемую соль.

35 Особенно предпочтительное соединение по первому аспекту изобретения представляет собой производное амида формулы I,

где X представляет CH;

Y представляет CH или N;

R³ представляет водород, хлор или метил;

40 m равен 1 и R¹ выбран из диэтиламинометила, N-(3-

диметиламинопропил)-N-метиламино, пирролидин-1-ила, морфолино, пиперидино, пиперазин-1-ила, 4-метилпиперазин-1-ила, 4-этилпиперазин-1-ила, гомопиперазин-1-ила, 4-метилгомопиперазин-1-ила, пиперазин-1-илметила, 4-метилпиперазин-1-илметила, 4-метилгомопиперазин-1-илметила, морфолинометила, 3-аминопирролидин-1-илметила, 3-
 45 гидроксипирролидин-1-илметила, пирролидин-3-илокси, пирролидин-4-илокси, 2-пирролидин-1-илэтокс, 2-пиперидиноэтокс, 2-морфолиноэтокс, 3-диметиламинопропиламинометила, 3-диметиламино-2,2-диметилпропиламинометила, 2-(1-метилпирролидин-2-илэтил)аминометила, 3-пирролидин-1-илпропиламинометила, 2-морфолиноэтиламино-метила, 3-морфолинопропиламинометила, 2-пиперазин-1-
 50 илэтиламинометила, 3-(4-метилпиперазин-1-илпропил)аминометила и 2-пиридилметокс;

n равен 0;

q равен 0 и

Q представляет 3-пиридил или 4-пиридил, которые, необязательно, содержат

заместитель, выбранный из пирролидин-1-ила, морфолино, пиперидино, пиперазин-1-ила и 4-метилпиперазин-1-ила;

или его фармацевтически приемлемую соль.

Другим особенно предпочтительным соединением по первому аспекту изобретения

5 является производное амида формулы I,

где X представляет СН;

Y представляет СН или N;

R³ представляет водород, хлор или метил;

10 m равен 1 и R¹ представляет N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино, 4-

метилпиперазин-1-ил, 4-метилгомопиперазин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-илметил или пирролидин-3-илокси;

n равен 0;

q равен 0 и

Q представляет 2-морфолинопирид-4-ил;

15 или его фармацевтически приемлемую соль.

Конкретными предпочтительными соединениями изобретения являются, например,

N-[3-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-2-метил-5-(2-морфолинопирид-4-илкарбониламино)бензамид,

20 N-[6-(4-этилпиперазин-1-ил)пирид-3-ил]-2-хлор-5-(2-морфолинопирид-4-илкарбониламино)бензамид,

N-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пирид-3-ил]-2-хлор-5-(2-морфолинопирид-4-илкарбониламино)бензамид или

N-{6-[N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино]пирид-3-ил}-2-хлор-5-(2-морфолинопирид-4-илкарбониламино)бензамид;

25 или их фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительное соединение по второму аспекту изобретения представляет собой производное амида формулы I,

где X представляет СН или N;

Y представляет СН или N;

30 R³ представляет фтор, хлор, бром, метил или этил;

m равен 0, 1 или 2;

R¹ представляет гидроксигруппы, фтор, хлор, бром, трифторметил, циано, метил, этил, метокси, этокси, amino, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино,

35 метиламинометил, этиламинометил, диметиламинометил, диэтиламинометил, 2-

аминоэтокси, 3-аминопропокси, 2-метиламиноэтокси, 2-этиламиноэтокси, 3-

метиламинопропокси, 3-этиламинопропокси, 2-диметиламиноэтокси, 2-диэтиламиноэтокси,

3-диметиламинопропокси, 3-диэтиламинопропокси, 2-аминоэтиламино, 3-

аминопропиламино, 2-метиламиноэтиламино, 2-этиламиноэтиламино, 3-

40 метиламинопропиламино, 3-этиламинопропиламино, 2-диметиламиноэтиламино, 2-

диэтиламиноэтиламино, 3-диметиламинопропиламино, 3-диэтиламинопропиламино, N-(2-

аминоэтил)-N-метиламино, N-(3-аминопропил)-N-метиламино, N-(2-

метиламиноэтил)-N-метиламино, N-(2-этиламиноэтил)-N-метиламино, N-(3-

метиламинопропил)-N-метиламино, N-(3-этиламинопропил)-N-метиламино, N-(2-

45 диметиламиноэтил)-N-метиламино, N-(2-диэтиламиноэтил)-N-метиламино, N-(3-

диметиламинопропил)-N-метиламино, N-(3-диэтиламинопропил)-N-метиламино, пиридил,

пиридилметил, пиридилметокси, 3-пирролидинил, пирролидинил, пиперидинил,

гомопиперидинил, морфолинил, пиперазинил, 4-метилпиперазинил, 4-этилпиперазинил,

гомопиперазинил, 4-метилгомопиперазинил, 4-ацетилпиперазинил, пирролидинилметил,

50 пиперидинилметил, морфолинилметил, пиперазинилметил, 4-метилпиперазинилметил,

гомопиперазинилметил, 4-метилгомопиперазинилметил, 4-ацетилпиперазинилметил,

пирролидинилокси, 1-метилпирролидинилокси, пиперидинилокси, 1-метилпиперидинилокси,

гомопиперидинилокси, 1-метилгомопиперидинилокси, 2-(пирролидинил)этокси, 3-

(пирролидинил)пропокси, 2-(пиперидинил)этокси, 3-(пиперидинил)пропокси, 2-

(морфолинил)этоксид, 3-(морфолинил)пропоксид, 2-(пиперазинил)этоксид, 3-(пиперазинил)пропоксид, 2-(4-метилпиперазинил)этоксид, 3-(4-метилпиперазинил)пропоксид, 2-(4-ацетилпиперазинил)этоксид, 3-(4-ацетилпиперазинил)пропоксид, 3-диметиламинопропиламинометил, 3-диметиламино-2,2-диметилпропиламинометил, 2-(1-метилпирролидинилэтил)аминометил, 3-пирролидинилпропиламинометил, 2-морфолинилэтиламинометил, 3-морфолинилпропиламинометил, 2-пиперазинилэтиламинометил, 3-(4-метилпиперазинилпропил)аминометил, пиридилметоксид, имидазолилметоксид, тиазолилметоксид и 2-метилтиазолилметоксид;

n равен 0 или 1;

R² представляет фтор, хлор, бром, метил или этил;

q равен 0 и

Q представляет фенил, инденил, инданил, тетрагидронафтил, флуоренил, фурил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, бензофуранил, индолил, бензотиенил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, индазолил, бензофуразанил, хинолил, изохинолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, карбазолил, дибензофуранил, дибензотиенил или ксантенил, которые, необязательно, содержат 1 или 2 заместителя, выбранных из гидроксид, фтора, хлора, трифторметила, циано, амино, метила, этила, метоксид, этоксид, пропоксид, изопропоксид, циклопентилоксид, метилендиоксид, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, ацетамидо, пропионамидо, метансульфонамидо, N-метилметансульфонамидо, аминометила, метиламинометила, этиламинометила, диметиламинометила, диэтиламинометила, 2-гидроксиэтоксид, 3-гидроксипропоксид, 2-метоксиэтоксид, 2-этоксиэтоксид, 3-метоксипропоксид, 3-этоксипропоксид, 2-аминоэтоксид, 3-аминопропоксид, 2-метиламиноэтоксид, 2-этиламиноэтоксид, 3-метиламинопропоксид, 3-этиламинопропоксид, 2-диметиламиноэтоксид, 2-диэтиламиноэтоксид, 3-диметиламинопропоксид, 3-диэтиламинопропоксид, фенила, фурила, тиенила, пиридила, пиридилметила, пиридилметоксид, азетидинила, 3-пирролинила, пирролидинила, пиперидинила, гомопиперидинила, морфолинила, пиперазинила, 4-метилпиперазинила, гомопиперазинила, 4-метилгомопиперазинила, 4-ацетилпиперазинила, пирролидинилметила, пиперидинилметила, морфолинилметила, пиперазинилметила, 4-метилпиперазинилметила, 4-ацетилпиперазинилметила, пирролидинилоксид, 1-метилпирролидинилоксид, пиперидинилоксид, 1-метилпиперидинилоксид, 2-(пирролидинил)этоксид, 3-(пирролидинил)пропоксид, 2-(пиперидинил)этоксид, 3-(пиперидинил)пропоксид, 2-(морфолинил)этоксид, 3-(морфолинил)пропоксид, 2-(пиперазинил)этоксид, 3-(пиперазинил)пропоксид, 2-(4-метилпиперазинил)этоксид, 3-(4-метилпиперазинил)пропоксид, 2-{4-ацетилпиперазинил)этоксид и 3-(4-ацетилпиперазинил)пропоксид, и где любая фенильная, фурильная, тиенильная, пиридильная или гетероциклическая группа в заместителе Q может, необязательно, содержать 1 или 2 заместителя, выбранных из фтора, хлора, метила и метоксид;

или его фармацевтически приемлемую соль.

Другое предпочтительное соединение по второму аспекту изобретения представляет собой производное амида формулы I, где

X представляет СН;

Y представляет СН или N;

R³ представляет хлор или метил;

m равен 0, 1 или 2;

R¹ представляет гидроксид, фтор, хлор, бром, трифторметил, циано, метил, этил, пропил, метоксид, этоксид, амино, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, метиламинометил, этиламинометил, диметиламинометил, диэтиламинометил, 2-аминоэтоксид, 3-аминопропоксид, 2-метиламиноэтоксид, 2-этиламиноэтоксид, 3-метиламинопропоксид, 3-этиламинопропоксид, 2-диметиламиноэтоксид, 2-диэтиламиноэтоксид, 3-диметиламинопропоксид, 3-диэтиламинопропоксид, 2-аминоэтиламино, 3-аминопропиламино, 2-метиламиноэтиламино, 2-этиламиноэтиламино, 3-

метиламинопропиламино, 3-этиламинопропиламино, 2-диметиламиноэтиламино, 2-диэтиламиноэтиламино, 3-диметиламинопропиламино, 3-диэтиламинопропиламино, N-(2-аминоэтил)-N-метиламино, N-(3-аминопропил)-N-метиламино, N-(2-метиламиноэтил)-N-метиламино, N-(2-этиламиноэтил)-N-метиламино, N-(3-метиламинопропил)-N-метиламино, N-(3-этиламинопропил)-N-метиламино, N-(2-диметиламиноэтил)-N-метиламино, N-(2-диэтиламиноэтил)-N-метиламино, N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино, N-(3-диэтиламинопропил)-N-метиламино, 2-пиридилметил, 3-пиридилметил, 4-пиридилметил, 2-пиридилметокси, 3-пиридилметокси, 4-пиридилметокси, пирролидин-1-ил, пиперидино, морфолино, пиперазин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, гомопиперазин-1-ил, 4-ацетилгомопиперазин-1-ил, 4-ацетилпиперазин-1-ил, пирролидин-1-илметил, пиперидинометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил, 4-метилпиперазин-1-илметил, 4-ацетил-пиперазин-1-илметил, пирролидин-3-илокси, 1-метилпирролидин-3-илокси, пиперидин-4-илокси, 1-метилпиперидин-4-илокси, 2-(пирролидин-1-ил)этокси, 3-(пирролидин-1-ил)пропокси, 2-пиперидиноэтокси, 3-пиперидинопропокси, 2-морфолиноэтокси, 3-морфолинопропокси, 2-пиперазин-1-илэтокси, 3-пиперазин-1-ил-пропокси, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси, 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси, 2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этокси или 3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пропокси;

n равен 0;

q равен 0 и

Q представляет фенил, 2-фурил, 2-тиенил, 4-оксазолил, 5-изоксазолил, 4-тиазолил, 5-изотиазолил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-бензофуранил, 2-индолил, 2-бензотиенил, 2-бензоксазолил, 2-бензимидазолил, 2-бензотиазолил, 4-бензо-фуразанил, 2-хинолил, 6-хинолил, 7-хинолил, 3-изохинолил, 6-хиназолинил, 7-хиназолинил или 7-хиноксалинил, которые, необязательно, содержат 1 или 2 заместителя, выбранных из гидроксид, фтора, хлора, трифторметила, циано, амино, метила, этила, метокси, этокси, метилendioкси, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, аминометила, метиламинометила, этиламинометила, диметиламинометила, диэтиламинометила, 2-гидроксиэтокси, 3-гидроксипропокси, 2-метоксиэтокси, 2-этоксиэтокси, 3-метоксипропокси, 3-этоксипропокси, 2-аминоэтокси, 3-аминопропокси, 2-метиламиноэтокси, 2-этиламиноэтокси, 3-метиламинопропокси, 3-этиламинопропокси, 2-диметиламиноэтокси, 2-диэтиламиноэтокси, 3-диметиламинопропокси, 3-диэтиламинопропокси, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, 2-пиридилметила, 3-пиридилметила, 4-пиридилметила, 2-пиридилметокси, 3-пиридилметокси, 4-пиридилметокси, пирролидин-1-ила, пиперидино, морфолино, пиперазин-1-ила, 4-метилпиперазин-1-ила, гомопиперазин-1-ила, 4-метилгомопиперазин-1-ила, 4-ацетилпиперазин-1-ила, пирролидин-1-илметила, пиперидинометила, морфолинометила, пиперазин-1-илметила, 4-метилпиперазин-1-илметила, 4-ацетилпиперазин-1-илметила, пирролидин-3-илокси, 1-метилпирролидин-3-илокси, пиперидин-4-илокси, 1-метилпиперидин-4-илокси, 2-пирролидин-1-илэтокси, 3-пирролидин-1-илпропокси, 2-пиперидиноэтокси, 3-пиперидинопропокси, 2-морфолиноэтокси, 3-морфолинопропокси, 2-пиперазин-1-илэтокси, 3-пиперазин-1-илпропокси, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси, 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси, 2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этокси и 3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пропокси;

или его фармацевтически приемлемую соль.

Другое предпочтительное соединение по второму аспекту изобретения представляет собой производное амида формулы I, где

X представляет CH;

Y представляет CH или N;

R³ представляет хлор или метил;

m равен 0, 1 или 2;

R¹ представляет гидроксид, фтор, хлор, бром, трифторметил, циано, метил, этил, пропил, метокси, этокси, амино, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино,

метиламинометил, этиламинометил, диметиламинометил, диэтиламинометил, 2-аминоэтокси, 3-аминопропокси, 2-метиламиноэтокси, 2-этиламиноэтокси, 3-метиламинопропокси, 3-этиламинопропокси, 2-диметиламиноэтокси, 2-диэтиламиноэтокси, 3-диметиламинопропокси, 3-диэтиламинопропокси, 2-аминоэтиламино, 3-аминопропиламино, 2-метиламиноэтиламино, 2-этиламиноэтиламино, 3-метиламинопропиламино, 3-этиламинопропиламино, 2-диметиламиноэтиламино, 2-диэтиламиноэтиламино, 3-диметиламинопропиламино, 3-диэтиламинопропиламино, N-(2-аминоэтил)-N-метиламино, N-(3-аминопропил)-N-метиламино, N-(2-метиламиноэтил)-N-метиламино, N-(2-этиламиноэтил)-N-метиламино, N-(3-метиламинопропил)-N-метиламино, N-(3-этиламинопропил)-N-метиламино, N-(2-диметиламиноэтил)-N-метиламино, N-(2-диэтиламиноэтил)-N-метиламино, N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино, N-(3-диэтиламинопропил)-N-метиламино, 2-пиридилметил, 3-пиридилметил, 4-пиридилметил, 2-пиридилметокси, 3-пиридилметокси, 4-пиридилметокси, пирролидин-1-ил, пиперидино, морфолино, пиперазин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, гомопиперазин-1-ил, 4-метилгомопиперазин-1-ил, 4-ацетилпиперазин-1-ил, пирролидин-1-илметил, пиперидинометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил, 4-метилпиперазин-1-илметил, 4-ацетилпиперазин-1-илметил, пирролидин-3-илокси, 1-метилпирролидин-3-илокси, пиперидин-4-илокси, 1-метилпиперидин-4-илокси, 2-(пирролидин-1-ил)этокси, 3-(пирролидин-1-ил)пропокси, 2-пиперидиноэтокси, 3-пиперидинопропокси, 2-морфолиноэтокси, 3-морфолинопропокси, 2-пиперазин-1-илэтокси, 3-пиперазин-1-илпропокси, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси, 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси, 2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этокси или 3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пропокси;

n равен 0;

q равен 0 и

Q представляет фенил, 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил, которые, необязательно, содержат 1 или 2 заместителя, выбранных из гидроксид, фтора, хлора, трифторметила, циано, амина, метила, этила, метокси, этокси, метилendiокси, метиламина, этиламина, диметиламина, диэтиламина, аминаметила, метиламинаметила, этиламинаметила, диметиламинаметила, диэтиламинаметила, 2-гидроксиэтокси, 3-гидроксипропокси, 2-метоксиэтокси, 2-этоксиэтокси, 3-метоксипропокси, 3-этоксипропокси, 2-аминоэтокси, 3-аминопропокси, 2-метиламиноэтокси, 2-этиламиноэтокси, 3-метиламинопропокси, 3-этиламинопропокси, 2-диметиламиноэтокси, 2-диэтиламиноэтокси, 3-диметиламинопропокси, 3-диэтиламинопропокси, 2-пиридила, 3-пиридила, 4-пиридила, 2-пиридилметила, 3-пиридилметила, 4-пиридилметила, 2-пиридилметокси, 3-пиридилметокси, 4-пиридилметокси, пирролидин-1-ила, пиперидино, морфолино, пиперазин-1-ила, 4-метилпиперазин-1-ила, гомопиперазин-1-ила, 4-метилгомопиперазин-1-ила, 4-ацетилпиперазин-1-ила, пирролидин-1-илметила, пиперидинометила, морфолинометила, пиперазин-1-илметила, 4-метилпиперазин-1-илметила, 4-ацетилпиперазин-1-илметила, пирролидин-3-илокси, 1-метилпирролидин-3-илокси, пиперидин-4-илокси, 1-метилпиперидин-4-илокси, 2-пирролидин-1-илэтокси, 3-пирролидин-1-илпропокси, 2-пиперидиноэтокси, 3-пиперидинопропокси, 2-морфолиноэтокси, 3-морфолинопропокси, 2-пиперазин-1-илэтокси, 3-пиперазин-1-илпропокси, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси, 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси, 2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этокси и 3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пропокси; или его фармацевтически приемлемую соль.

Другое предпочтительное соединение по второму аспекту изобретения представляет собой производное амида формулы I, где

X представляет CH;

Y представляет CH или N;

R³ представляет хлор или метил;

m равен 1 или 2;

R¹ представляет гидроксид, фтор, хлор, метил, этил, пропил, метокси,

диметиламинометил, диэтиламинометил, 2-диметиламиноэтокси, 2-диэтиламиноэтокси, 3-диметиламинопропокси, 3-диэтиламинопропокси, 3-диметиламино-2-гидроксипропокси, 3-диэтиламино-2-гидроксипропокси, 2-аминоэтиламино, 3-аминопропиламино, 4-аминобутиламино, 3-метиламинопропиламино, 2-диметиламиноэтиламино, 2-диэтиламиноэтиламино, 3-диметиламинопропиламино, 4-диметиламинобутиламино, 3-амино-2-гидроксипропиламино, 3-диметиламино-2-гидроксипропиламино, N-(2-диметиламиноэтил)-N-метиламино, N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино, пирролидин-1-ил, морфолино, пиперидино, пиперазин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-этилпиперазин-1-ил, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил, гомопиперазин-1-ил, 4-метилгомопиперазин-1-ил, пиперазин-1-илметил, 4-метилпиперазин-1-илметил, гомопиперазин-1-илметил, 4-метилгомопиперазин-1-илметил, морфолинометил, 3-аминопирролидин-1-илметил, 3-гидроксипирролидин-1-илметил, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-илметил, пирролидин-3-илокси, 1-метилпирролидин-3-илокси, пиперидин-4-илокси, 1-метилпиперидин-4-илокси, 1-бензопиперидин-4-илокси, 2-пирролидин-1-илэтокси, 3-пирролидин-1-илпропокси, 2-пиперидиноэтокси, 3-пиперидинопропокси, 2-морфолиноэтокси, 3-морфолинопропокси, 2-пиперазин-1-илэтокси, 3-пиперазин-1-илпропокси, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси, 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси, 2-гидрокси-3-пирролидин-1-илпропокси, 2-гидрокси-3-пиперидинопропокси, 2-гидрокси-3-морфолинопропокси, пиперидин-4-иламино, 1-метилпиперидин-4-иламино, 1-бензилпиперидин-4-иламино, 2-пирролидин-1-илэтиламино, 3-пирролидин-1-илпропиламино, 2-морфолиноэтиламино, 3-морфолинопропиламино, 2-пиперидиноэтиламино, 3-пиперидино-пропиламино, 2-пиперазин-1-илпропиламино, 3-пиперазин-1-илпропиламино, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этиламино, 3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропиламино, 2-(1-метилпирролидин-2-ил)этиламино, 3-(1-метилпирролидин-2-ил)пропиламино, 2-диметиламиноэтиламинометил, 3-диметиламинопропиламинометил, 3-диметиламино-2,2-диметилпропиламинометил, 2-(1-метилпирролидин-2-илэтил)аминометил, 3-пирролидин-1-илпропиламинометил, 2-морфолиноэтиламинометил, 3-морфолинопропиламинометил, 2-пиперазин-1-илэтиламинометил, 3-(4-метилпиперазин-1-илпропил)аминометил или 2-пиридилметокси;

n равен 0;
 q равен 0 и
 Q представляет 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил, которые содержит заместитель, выбранный из пирролидин-1-ила, 3-гидроксипирролидин-1-ила, 2-гидроксиметилпирролидин-1-ила, морфолино, пиперидино, 4-гидроксипиперидин-1-ила, пиперазин-1-ила и 4-метилпиперазин-1-ила;
или его фармацевтически приемлемую соль.

Особенно предпочтительное соединение по второму аспекту изобретения представляет собой производное амида формулы I, где
 X представляет CH ;
 Y представляет CH или N ;
 R^3 представляет хлор или метил;
 m равен 1 и R^1 выбран из диэтиламинометила, N-(2-диметиламиноэтил)-N-метиламино, N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино, пирролидин-1-ила, морфолино, пиперидино, пиперазин-1-ила, 4-метилпиперазин-1-ила, 4-этилпиперазин-1-ила, гомопиперазин-1-ила, 4-метилгомопиперазин-1-ила, пиперазин-1-илметила, 4-метилпиперазин-1-илметила, 4-метилгомопиперазин-1-илметила, морфолинометила, 3-аминопирролидин-1-илметила, 3-гидроксипирролидин-1-илметила, пирролидин-3-илокси, пиперидин-4-илокси, 2-пирролидин-1-илэтокси, 2-пиперидиноэтокси, 2-морфолиноэтокси, 3-диметиламинопропиламинометила, 3-диметиламино-2,2-диметилпропиламинометила, 2-(1-метилпирролидин-2-илэтил)аминометила, 3-пирролидин-1-илпропиламинометила, 2-морфолиноэтиламинометила, 3-морфолинопропиламинометила, 2-пиперазин-1-илэтиламинометила, 3-(4-метилпиперазин-1-илпропил)аминометила и 2-пиридилметокси;

n равен 0;

q равен 0 и

Q представляет 3-пиридил или 4-пиридил, который содержит заместитель, выбранный из пирролидин-1-ила, морфолино, пиперидино, пиперазин-1-ила и 4-метилпиперазин-1-ила; или его фармацевтически приемлемую соль.

Другое особенно предпочтительное соединение по второму аспекту изобретения представляет собой производное амида формулы I, где

X представляет CH;

Y представляет CH или N;

R³ представляет хлор или метил;

m равен 1 и R¹ выбран из диэтиламинометила, N-(2-ди-метиламиноэтил)-N-метиламино, N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино, 3-пирролин-1-ила, пирролидин-1-ила, морфолино, пиперидино, гомопиперазин-1-ила, пиперазин-1-ила, 4-метилпиперазин-1-ила, 4-этилпиперазин-1-ила, гомопиперазин-1-ила, 4-метилгомопиперазин-1-ила, пиперазин-1-илметила, 4-метилпиперазин-1-илметила, гомопиперазин-1-илметила, 4-метилгомопиперазин-1-илметила, морфолинометила, 3-аминопирролидин-1-илметила, 3-гидроксипирролидин-1-илметила, пирролидин-3-илокси, N-метилпирролидин-3-илокси, пиперидин-4-илокси, N-метилпиперидин-4-илокси, гомопиперидин-4-илокси, N-метилгомопиперидин-4-илокси, 2-пирролидин-1-илэтокси, 2-пиперидиноэтокси, 2-морфолиноэтокси, 3-диметиламинопропиламинометила, 3-диметиламино-2,2-диметилпропиламинометила, 2-(1-метилпирролидин-2-илэтил)аминометила, 3-пирролидин-1-илпропиламинометила, 2-морфолиноэтиламинометила, 3-морфолинопропиламинометила, 2-пиперазин-1-илэтиламинометила, 3-(4-метилпиперазин-1-илпропил)аминометила, 2-пиридилметокси, 4-тиазолилметокси и 2-метилтиазол-4-илметокси;

n равен 0;

q равен 0 и

Q представляет фенил, содержащий 1 или 2 заместителя, выбранных из фтора, хлора, трифторметила, метокси, цикlopентилокси, ацетамидо, N-метилметансульфонамидо, 2-фурила, азетидин-1-ила, 3-пирролин-1-ила, пирролидин-1-ила, морфолино, пиперидино, гомопиперидино, пиперазин-1-ила, гомопиперазин-1-ила, 4-метилпиперазин-1-ила и 4-метилгомопиперазин-1-ила;

или Q представляет 1-флуоренил или 4-дибензофуранил, или Q представляет 3-пиридил или 4-пиридил, который содержит заместитель, выбранный из азетидин-1-ила, 3-пирролин-1-ила, пирролидин-1-ила, морфолино, пиперидино, гомопиперидино, пиперазин-1-ила, гомопиперазин-1-ила, 4-метилпиперазин-1-ила и 4-метилгомопиперазин-1-ила; или его фармацевтически приемлемую соль.

Другое особенно предпочтительное соединение по второму аспекту изобретения представляет собой производное амида формулы I, где

X представляет CH;

Y представляет CH или N;

R³ представляет хлор или метил;

m равен 1 и R¹ представляет N-(2-диметиламиноэтил)-N-метиламино, N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-этилпиперазин-1-ил, 4-метилгомопиперазин-1-ил или 4-метилпиперазин-1-илметил;

n равен 0;

q равен 0 и

Q представляет 2-(пирролидин-1-ил)пирид-4-ил, 2-(3-пирролин-1-ил)пирид-4-ил, 2-пиперидинопирид-4-ил, 2-морфолинопирид-4-ил, 1-флуоренил, дибензофуран-4-ил, 3-ацетамидофенил или 3-(2-фурил)фенил; или его фармацевтически приемлемую соль.

Другое особенно предпочтительное соединение по второму аспекту изобретения представляет собой производное амида формулы I, где

X представляет CH;

Y представляет CH или N;

R³ представляет хлор или метил;

m равен 1 и R¹ представляет N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-метилгомопиперазин-1-ил или 4-метилпиперазин-1-илметил;

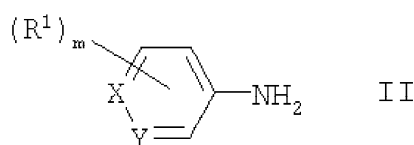
n равен 0;

q равен 0 и

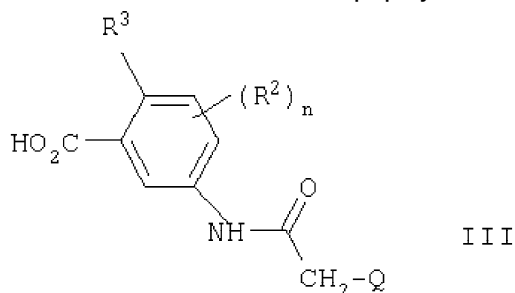
Q представляет 2-морфолинопирид-4-ил; или его фармацевтически приемлемую соль.

Производное амида формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или его расщепляемый *in vivo* сложный эфир можно получить любым известным способом, который применяют для получения химически родственных соединений. Такие способы, используемые для получения нового производного амида формулы I, даются как другая особенность изобретения и иллюстрируются приведенными далее характерными вариантами способов, где, если нет иных указаний, X, Y, R¹, R², R³, m, n, q и Q имеют любые указанные ранее значения. Необходимые исходные вещества можно получить стандартными методами органической химии. Получение таких исходных веществ описано в связи с приведенными далее характерными вариантами способов и в приведенных примерах. Альтернативно, необходимые исходные вещества получают способами (аналогично иллюстрируемым способам), обычными для специалиста в области органической химии.

(a) Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, или его расщепляемый *in vivo* сложный эфир можно получить взаимодействием анилина формулы II



с бензойной кислотой формулы III или ее активированным производным



в стандартных условиях образования амидной связи, где изменяющиеся группы имеют значения, указанные выше, и где любая функциональная группа при необходимости защищена,

(i) удалением любых защитных групп; и

(ii) необязательно, образованием фармацевтически приемлемой соли или расщепляемого *in vivo* сложного эфира.

Подходящим реакционно-способным производным карбоновой кислоты формулы III является, например, ацилгалогенид, например хлористый ацил, образованный реакцией взаимодействия кислоты и хлорангидрида неорганической кислоты, например тионилхлорида; смешанный ангидрид, например ангидрид, образованный реакцией взаимодействия кислоты и хлорформиата, такого как изобутилхлорформиат; и активный сложный эфир, например эфир, образованный взаимодействием кислоты с фенолом, таким как пентафторфенол, со сложным эфиром, таким как пентафторфенилтрифторацетат, или со спиртом, таким как N-гидроксibenзотриазол; ацилазид, например азид, образованный взаимодействием кислоты и азиды, такого как дифенилфосфорилазид; ацилцианид,

например цианид, образованный взаимодействием кислоты и цианида, такого как диэтилфосфорилцианид; или продукт взаимодействия кислоты и карбодиимида, такого как дициклогексилкарбодиимид.

Стандартные условия образования амидной связи обычно включают присутствие
 5 подходящего основания, такого как, например, карбонат, алкоксид, гидроксид или гидрид щелочного или щелочно-земельного металла, например карбоната натрия, карбоната калия, этоксида натрия, бутоксида калия, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидрида натрия или гидрида калия, или металлоорганического основания, такого как алкиллитий, например *n*-бутиллития, или диалкиламинолитий, например литийдиизопропиламида, или,
 10 например, органический амин, например, пиридина, 2,6-лутидина, коллидина, 4-диметиламинопиридина, триэтиламина, морфолина или диазабицикло [5.4.0]ундец-7-ена.

Взаимодействие также осуществляют, предпочтительно, в подходящем инертном растворителе или разбавителе, таком как, например, метанол, этанол, тетрагидрофуран, метиленхлорид, 1,2-
 15 диметоксиэтан, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, *N*-метилпирролидин-2-он, диметилсульфоксид или ацетон, и при температуре в интервале, например, 0-100°C, предпочтительно при температуре окружающей среды или близкой к ней.

Как правило, карбодиимидный реагент сочетания используют в присутствии органического растворителя (предпочтительно, безводного полярного апротонного
 20 органического растворителя) при невысоких температурах, например в интервале от -10 до 40°C, как правило, при температуре окружающей среды примерно 20°C.

Типичные стандартные условия образования амидной связи включают активирование карбоксигруппы, например, путем обработки галогенсодержащим реагентом (например, оксалилхлоридом) с образованием ацилгалогенида, в органическом растворителе при
 25 температуре окружающей среды и последующего взаимодействия активированного соединения с анилином. При необходимости защищают любые функциональные группы и удаляют защитные группы. Подходит использование карбодиимидного реагента сочетания в присутствии органического растворителя (предпочтительно, безводного полярного апротонного органического растворителя) при невысоких температурах, например в
 30 интервале от -10 до 40°C, как правило, при температуре окружающей среды примерно 20 °C.

Защитные группы, как правило, можно выбирать из любых групп, описанных в литературе или известных специалистам как подходящие для защиты представляющей
 35 интерес группы, и их можно вводить обычными способами. Защитные группы можно удалить подходящим способом, описанным в литературе или известным специалистам как подходящий для удаления защитной группы из представляющей интерес группы, причем такие способы выбирают так, чтобы осуществить удаление защитной группы с минимальным воздействием на другие группы, присутствующие в молекуле.

Конкретные примеры защитных групп приведены для удобства, где "низший", как
 40 например, в определении "низший алкил", означает, что группа, к которой относится определение, содержит, предпочтительно, 1-4 атома углерода. Следует иметь в виду, что указанные примеры не являются исчерпывающими. Приведенные ниже конкретные примеры способов удаления защитных групп также не являются исчерпывающими. Применение защитных групп и способы удаления конкретно не указанных защитных групп,
 45 конечно, также входят в объем изобретения.

Защитная группа для карбоксигруппы может представлять собой остаток эфиروобразующего алифатического или арилалифатического спирта или эфируобразующего силанола (причем указанные спирт или силанол, предпочтительно,
 50 содержат 1-20 атомов углерода). Примерами карбокси защитных групп являются линейные или разветвленные (C₁-C₁₂)алкильные группы (например, изопропил, трет-бутил); (низший алкокси) (низшие алкильные) группы (например, метоксиметил, этоксиметил, изобутоксиметил); (низший алифатический ацилокси) (низшие алкильные) группы (например, ацетоксиметил, пропионилоксиметил, бутирилоксиметил, пивалоилоксиметил);

(низший алкоксикарбонил) (низшие алкильные) группы (например, 1-метоксикарбонилэтил, 1-этоксикарбонилэтил); арил(низшие алкильные) группы (например, бензил, *p*-метоксибензил, *o*-нитробензил, *p*-нитробензил, бензгидрил и фталидил); три(низший алкил) силильные группы (например, триметилсилил и трет-бутилдиметилсилил); три(низший алкил) силил-(низшие алкильные) группы (например, триметилсилилэтил) и (C₂-C₆)алкенильные группы (например, аллил и винилэтил). Способы, подходящие, в частности, для удаления карбокси защитных групп, включают, например, кислотный основной и катализируемый металлом или ферментом гидролиз.

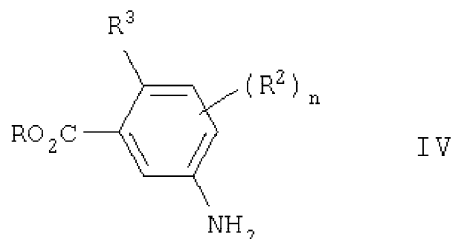
Примерами гидрокси защитных групп являются низшие алкильные группы (например, трет-бутил), низшие алкенильные группы (например, аллил); низшие алканоильные группы (например, ацетил); низшие алкоксикарбонильные группы (например, трет-бутилоксикарбонил); низшие алкенилоксикарбонильные группы (например, аллилоксикарбонил); арил-(низшие алкоксикарбонильные) группы (например, бензилоксикарбонил, *p*-метоксибензилоксикарбонил, *o*-нитробензилоксикарбонил, *p*-нитробензилоксикарбонил); три(низший алкил)-силилил (например, триметилсилил, трет-бутилдиметилсилил) и арил(низшие алкильные) (например, бензил) группы.

Примерами amino защитных групп являются формил, аралкильные группы (например, бензил и замещенный бензил, *p*-метоксибензил, нитробензил и 2,4-диметоксибензил и трифенилметил); ди-*p*-анизилметильная и фурилметильная группы; низший алкоксикарбонил (например, трет-бутилоксикарбонил); низший алкенилоксикарбонил (например, аллилоксикарбонил); арил (низшие алкоксикарбонильные) группы (например, бензилоксикарбонил, *p*-метоксибензилоксикарбонил, *o*-нитробензилоксикарбонил, *p*-нитробензилоксикарбонил); триалкилсилилил (например, триметилсилил и трет-бутилдиметилсилил); алкилиден (например, метилиден); бензилиденная и замещенная бензилиденная группы.

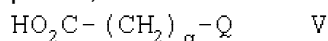
Способы, подходящие для удаления гидрокси и amino защитных групп, включают, например, кислотный, щелочной и катализируемый металлом или ферментом гидролиз для таких групп, как *p*-нитробензилоксикарбонил, гидрирование в случае таких групп, как бензил, и фотолитическое отщепление в случае таких групп, как *o*-нитробензилоксикарбонил.

Следует обратиться к Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, by Jerry March, published by John Wiley & Sons, 1992, как общему руководству по условиям взаимодействия и реагентам, и к Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, by Green et al., published by John Wiley & Sons, как общему руководству по защитным группам.

Бензойную кислоту формулы III можно получить расщеплением ее соответствующего эфира, который, в свою очередь, можно получить взаимодействием анилина формулы IV

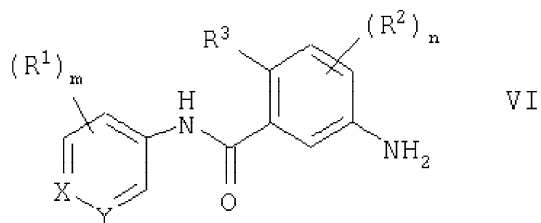


где R представляет, например, низший алкил или бензил, с карбоновой кислотой формулы V или ее активированным производным, указанным ранее,

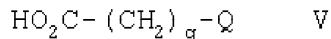


в стандартных условиях образования амидной связи, указанных выше, где изменяющиеся группы имеют значения, указанные выше, и где функциональная группа, при необходимости, защищена.

(b) Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, или его расщепляемый *in vivo* эфир, можно получить взаимодействием анилина формулы VI



с карбоновой кислотой формулы V или ее реакционно-способным производным, указанным выше,

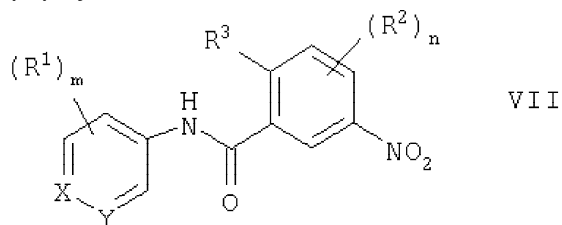


в стандартных условиях образования амидной связи, указанных выше, где изменяющиеся группы имеют значения, указанные выше, и где функциональная группа, при необходимости, защищена, и

(i) удалением любых защитных групп; и

15 (ii) необязательно, образованием фармацевтически приемлемой соли или расщепляемого *in vivo* эфира.

Анилин формулы VI можно получить восстановлением соответствующего нитробензола формулы VII

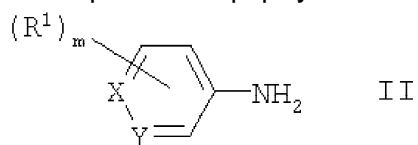


25 где изменяющиеся группы имеют значения, указанные выше, и где функциональная группа, при необходимости, защищена.

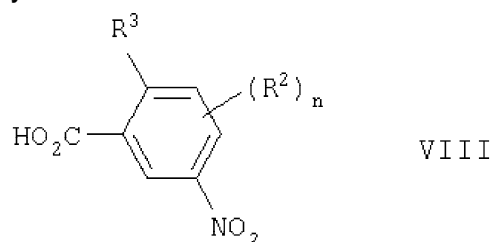
Типичные условия взаимодействия при восстановлении включают использование формиата аммония или газообразного водорода в присутствии катализатора, например 30 металлического катализатора, такого как палладий-на-угле. Альтернативно, можно осуществить восстановление металлом при растворении, например, с использованием железа в присутствии кислоты, например неорганической или органической кислоты, такой как хлористоводородная, бромистоводородная, серная или уксусная кислота.

35 Взаимодействие хорошо осуществлять в присутствии органического растворителя (предпочтительно, полярного протонного растворителя) и, предпочтительно, при нагревании, например, до примерно 60°C. При необходимости защищают любые функциональные группы и отщепляют защитные группы.

Нитробензол формулы VII можно получить взаимодействием анилина формулы II



с карбоновой кислотой формулы VIII или ее реакционно-способным производным, указанным выше



в стандартных условиях образования амидной связи, указанных выше, где изменяющиеся группы имеют значения, указанные выше, и где функциональная группа,

при необходимости, защищена.

(с) Соединение формулы I, где R¹ или заместитель на Q представляет (C₁-C₆)алкокси или замещенный (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкилтио, (C₁-C₆)алкиламино, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино или замещенный (C₁-C₆)алкиламино, можно получить алкилированием, обычно в присутствии подходящего основания, указанного выше производного амида формулы I, где R¹ или заместитель на Q представляет гидроксид, меркапто или амино, как подходит.

Взаимодействие осуществляют, предпочтительно, в присутствии подходящего инертного растворителя или разбавителя, например галогенсодержащего растворителя, такого как метиленхлорид, хлороформ или тетрагидрид углерода, простого эфира, такого как тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, ароматического растворителя, такого как толуол, или биполярного апротонного растворителя, такого как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидин-2-он или диметилсульфоксид. Взаимодействие удобно осуществлять при температуре в интервале, например, 10-150°C, предпочтительно - в интервале 20-80°C.

Подходящим алкилирующим агентом является, например, любой агент, известный в технике алкилирования гидроксид до алкокси или замещенного алкокси, или алкилирования меркаптогруппы до алкилтиогруппы, или для алкилирования аминогруппы до алкиламино или замещенного алкиламино, например, алкил- или замещенный алкилгалогенид, например, (C₁-C₆)алкилхлорид, -бромид или -йодид, или замещенный (C₁-C₆)алкилхлорид, -бромид или -йодид, в присутствии подходящего основания, указанного выше, в подходящем инертном растворителе, указанном выше, и при температуре в интервале, например, 10-140°C, или, предпочтительно, при температуре окружающей среды или близкой к ней.

(d) Соединение формулы I, где заместитель на Q представляет амино, (C₁-C₆)алкиламино, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино, замещенный (C₁-C₆)алкиламино, замещенный N-(C₁-C₆)алкил-(C₂-C₆)алкиламино или присоединенную по N гетероциклическую группу, можно удобно получать взаимодействием в присутствии подходящего основания, указанного выше, амидного производного формулы I, где заместитель на Q представляет подходящую отщепляемую группу, с соответствующим амином.

Подходящая отщепляемая группа представляет, например, галогеногруппу, такую как фтор, хлор или бром, (C₁-C₆)алкансульфонилоксигруппу, такую как метансульфонилоксигруппа, или арилсульфонилоксигруппу, такую как 4-толуолсульфонилокси.

Взаимодействие удобно осуществлять в присутствии подходящего инертного разбавителя или носителя, указанных выше, и при температуре в интервале, например, 20-200°C, предпочтительно в интервале 75-150°C.

(е) Соединение формулы I, где R¹ или заместитель в Q представляет (C₁-C₆)алканоиламино или замещенный (C₂-C₆)алканоиламино, можно получить ацилированием соединения формулы I, где R¹ или заместитель на Q представляет аминогруппу.

Подходящим ацилирующим агентом является, например, агент, известный в данной области для ацилирования амино до ациламино, например ацилгалогенид, например (C₁-C₆)алканойлхлорид или -бромид, обычно в присутствии подходящего основания, указанного выше, ангидрида алкановой кислоты или смешанного ангидрида, например ангидрида (C₁-C₆)алкановой кислоты, такого как уксусный ангидрид, или смешанного ангидрида, образованного взаимодействием алкановой кислоты и (C₁-C₆)алкоксикарбонилгалогенида, например (C₁-C₆)алкоксикарбонилхлорида, в присутствии подходящего основания, указанного выше. Как правило, ацилирование осуществляют в подходящем инертном растворителе или разбавителе, указанном выше, и при температуре в интервале, например, от -30 до 120°C, предпочтительно при температуре окружающей среды или близкой к ней.

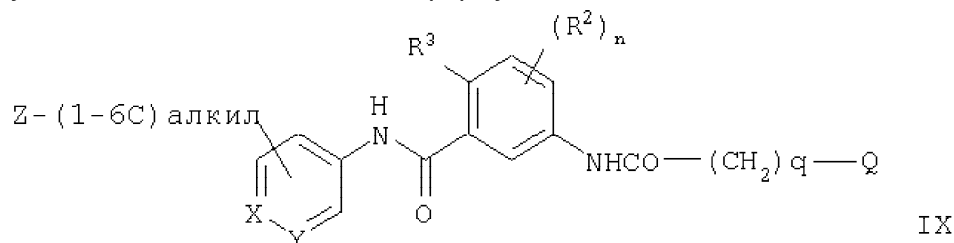
(f) Соединение формулы I, где R¹ или заместитель на Q представляет (C₁-C₆)алкансульфониламино, можно получать взаимодействием соединения формулы I, где R¹ или заместитель на Q представляет amino, с (C₁-C₆)алкансульфоновой кислотой или ее активированным производным.

Подходящим активированным производным (C₁-C₆)алкансульфоновой кислоты является, например, алкансульфонилгалогенид, например алкансульфонилхлорид, полученный взаимодействием сульфоновой кислоты и хлорангидрида неорганической кислоты, например тионилхлорида. Взаимодействие, предпочтительно, осуществляют в присутствии подходящего основания, указанного выше, в частности пиридина, и в подходящем инертном растворителе или разбавителе, указанных выше, в частности метиленхлориде.

(g) Соединение формулы I, где R¹ или заместитель на Q представляет карбокси, карбокси-(C₁-C₆)алкил, карбокси-(C₁-C₆)алкокси, карбокси-(C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкилкарбокси-(C₁-C₆)алкиламино или карбокси-(C₂-C₆)алканоиламино, можно получать расщеплением соединения формулы I, где R¹ или заместитель на Q представляет (C₁-C₆)алкоксикарбонил, (C₁-C₆)алкоксикарбонил-(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкоксикарбонил-(C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкоксикарбонил-(C₁-C₆)алкиламино, N-(C₁-C₆)алкил-(C₁-C₆)алкоксикарбонил-(C₁-C₆)алкиламино или (C₁-C₆)алкоксикарбонил-(C₂-C₆)алканоиламино, что подходит.

Реакцию расщепления можно удобно осуществлять, например, гидролизом в кислой или щелочной среде. Подходящим основанием является, например, карбонат или гидроксид щелочного металла, щелочно-земельного металла или аммония, например карбонат натрия, гидроксид натрия, гидроксид калия или гидроксид аммония. Взаимодействие, предпочтительно, осуществляют в присутствии воды и подходящего растворителя или разбавителя, такого как метанол или этанол. Взаимодействие удобно осуществлять при температуре в интервале 10-150°C, предпочтительно при температуре окружающей среды или близкой к ней.

(h) Соединение формулы I, где R¹ представляет amino-(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкиламино-(C₁-C₆)алкил, ди-[(C₁-C₆)алкил]амино-(C₁-C₆)алкил или гетероциклил-(C₁-C₆)алкильную группу, можно получить взаимодействием, обычно, в присутствии подходящего основания, указанного выше, соединения формулы IX



где X, Y, R², R³, n, q и Q имеют указанные выше значения и Z представляет подходящую отщепляемую группу, с подходящим амином или гетероциклическим соединением.

Подходящей отщепляемой группой Z является, например, галогеногруппа, такая как фтор, хлор или бром, (C₁-C₆)алкансульфонилоксигруппа, такая как метансульфонилокси, или арилсульфонилоксигруппа, такая как 4-толуолсульфонилокси.

Взаимодействие удобно осуществлять в присутствии подходящего инертного разбавителя или носителя, указанного выше, и при температуре в интервале, например, 20-200°C, предпочтительно в интервале 50-150°C.

Приведенные далее биологические анализы и примеры служат для пояснения настоящего изобретения.

Биологические анализы

Для определения ингибирующего действия соединений настоящего изобретения на киназу р38 и TNF и антиартритического действия можно использовать приведенные далее анализы.

Ферментативный анализ *in vitro*

Оценивают способность соединений изобретения ингибировать фермент киназу p38. Определяют активность испытываемых соединений против каждой изоформы фермента p38 α и p38 β .

- 5 Рекомбинантные МКК6 человека (GenBank, инвентарный номер G1209672) выделяют из клона Image 45578 (Genomics, 1996, 33, 151) и используют для получения белка в форме GST-слитого белка в векторе pGEX с использованием процедур, аналогично описанным в J. Han et al., Journal of Biological Chemistry, 1996, 271, 2886-2891. Выделяют p38 α (GenBank, инвентарный номер G529039) и p38 β (GenBank, инвентарный номер G1469305) методом
- 10 PCR-амплификации кДНК лимфобластоидов человека (GenBank, инвентарный номер GM1416) и кДНК фетального головного мозга человека [синтезированную из мРНК (Clontech, каталожный №6525-1) с использованием набора для синтеза кДНК Gibco], соответственно, с использованием олигонуклеотидов, созданных для 5'- и 3'-концов генов p38 α и p38 β человека, с использованием процедур, аналогично описанным в J. Han
- 15 et al., Biochimica et Biophysica Acta, 1995, 1265, 224-227, и Y. Jiang et al.. Journal of Biological Chemistry, 1996, 271, 17920-17926.

- Обе изоформы белка p38 экспрессируются в *E.coli* в PET-векторах. Рекомбинантные изоформы p38 α и p38 β человека получают в виде меченых 5' с-тис, 6His белков. Как МКК6, так и белки p38 очищают с использованием стандартных схем: GST МКК6 очищают с
- 20 использованием колонки с глутатионсефарозой, а белки p38 очищают с использованием колонок с никелевым хелатным комплексом.

- Ферменты p38 активируют перед применением путем инкубации с МКК6 в течение 3 часов при 30°C. Инактивированные экспрессированные в *E.coli* МКК6 сохраняют достаточно
- 25 активности для полной активации обеих изоформ p38. Активируемая инкубацией смесь содержит p38 α (10 мкл, раствор 10 мг/мл) или p38 β (10 мкл, раствор 5 мг/мл) вместе с МКК6 (10 мкл, раствор 1 мг/мл), "буфером для киназы" [100 мкл; pH 7,4, буфер содержит трис (50 мМ), EGTA (0,1 мМ), ортованадат натрия (0,1 мМ) и β -меркаптоэтанол (0,1%) и MgATP (30 мкл раствора 50 мМ Mg(OCOCH₃)₂ и 0,5 мМ ATP). Этого достаточно для
- 30 активации фермента p38 для 3 титрационных микропланшетов.

- Испытываемые соединения растворяют в ДМСО и в лунки титрационного микропланшета добавляют 10 мкл образца, разведенного 1:10 "буфером для киназы". В
- 35 случае испытания с одной дозой соединения испытывают при 10 мМ. Затем добавляют "смесь для анализа киназы" [30 мкл; содержит основной миеллиновый белок (Gibco BRL, кат. № 1322В-010; 1 мл 3,33 мг/мл раствора в воде), активированный фермент p38 (50 мкл) и "буфер для киназы" (2 мл)] и затем "меченный ATP" [10 мкл раствора, содержащего 50 мМ ATP, 0,1 мМ Ки³³P ATP (Amersham International, кат. №BF1000) и 50 мМ Mg(OCOCH₃)₂]. Планшеты инкубируют при комнатной температуре при осторожном перемешивании. Планшеты, содержащие p38 α , инкубируют в течение 90 мин, а
- 40 планшеты, содержащие p38 β , инкубируют в течение 45 мин. Инкубацию останавливают, добавляя 50 мкл 20% трихлоруксусной кислоты (ТСА). Выпавший в осадок белок фосфорилируют киназой p38 и оценивают испытываемые соединения на их способность ингибировать такое фосфорилирование. Планшеты фильтруют с использованием фильтра Canberra Packard Unifilter и промывают 2% ТСА, сушат в течение ночи и осуществляют
- 45 подсчет с помощью сцинтилляционного счетчика Top Count.

Соединения сначала испытывают при одной дозе и активные соединения испытывают повторно для определения величин IC₅₀.

Клеточный анализ *in vitro*

(i) PBMC

- 50 Способность соединений данного изобретения ингибировать продуцирование TNF α оценивают, используя мононуклеарные клетки периферической крови человека, которые синтезируют и выделяют TNF α при стимуляции липополисахаридом.

Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) выделяют из

гепаринизированной (10 единиц/мл гепарина) крови человека путем центрифугирования в градиенте плотности (Lymphoprep™; Nycomed). Мононуклеарные клетки ресуспендируют в среде для культивирования [среда RPMI 1640 (Gibco) с добавлением 50 единиц/мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина, 2 мМ глутамина и 1% термоинактивированной сыворотки АВ человека (Sigma H-1513)]. Соединения растворяют в ДМСО при концентрации 50 мМ, разводят 1:100 средой для культивирования и затем осуществляют серийное разведение в среде для культивирования, содержащей 1% ДМСО. PBMC ($2,4 \times 10^5$ клеток в 160 мкл среды для культивирования) инкубируют с 20 мкл растворов испытываемых соединений различных концентраций (три повторения) или 20 мкл среды для культивирования, содержащей 1% ДМСО (контрольные лунки), в течение 30 минут при 37°C во влажной (5% CO₂/95% воздуха) камере (Falcon 3072; 96-луночные планшеты для культивирования тканей с плоскостонными лунками). В соответствующие лунки добавляют 20 мкл липополисахарида [LPS E.coli 0111:B4 (Sigma L-4130), конечная концентрация 10 мкг/мл], растворенного в среде для культивирования. В контрольные лунки "одна среда" добавляют по 20 мкл среды для культивирования. В каждом 96-луночном планшете отводят шесть лунок для контроля "один LPC" и четыре лунки для контроля "одна среда". В каждое испытание включают различные концентрации известного ингибитора TNF α , т.е. ингибитора фермента PDE типа IV (например, см. Seromler, J. Wachtel. H. and Enders, S., Int. J. Immunopharmac. (1993), 15 (3), 409-413) или ингибитора про-TNF α -конвертазы (например, см. McGeehan, G.M., et al., Nature (1994), 370, 558-561).

Планшеты инкубируют в течение 7 часов при 37°C (влажная камера), после чего из каждой лунки удаляют по 100 мкл супернатанта и хранят при -70°C (96-луночные планшеты с круглодонными лунками; Corning 25850). Содержание TNF α в каждом образце определяют с использованием метода ELISA для TNFa (см. WO 92/10190 и Current Protocols in Molecular Biology, vol.2, Frederick M. Ausbel et al., John Wiley and Sons Inc.).

$$\% \text{ингибирования} = \frac{(\text{один LPS} - \text{одна среда}) - (\text{испыт.концентр.} - \text{одна среда})}{(\text{один LPS} - \text{одна среда})} \times 100$$

(ii) Цельная кровь человека

Способность соединений данного изобретения ингибировать продуцирование TNF α также оценивают при анализе цельной крови человека. Цельная кровь человека секретирует TNF α при стимуляции LPS. Это свойство крови создает основу для анализа, который используют в качестве вторичного испытания соединений, показавших себя активными при испытании с PBMC.

Гепаринизируют (10 единиц/мл) кровь, взятую у добровольцев. В лунки 96-луночных планшетов с круглодонными лунками (Corning 25850) добавляют по 160 мкл цельной крови. Соединения растворяют и разводят серийно в среде RPMI 1640 (Gibco) с добавлением 50 единиц/мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина и 2 мМ глутамина, как подробно описано выше. В соответствующие лунки добавляют по 20 мкл раствора испытываемого соединения каждой концентрации (три повторения). В контрольные лунки добавляют по 20 мкл среды RPMI 1640 с добавлением антибиотиков и глутамина. Планшеты инкубируют в течение 30 минут при 37°C (влажная камера) перед добавлением 20 мкл LPS (конечная концентрация 10 мкг/мл). В контрольные лунки добавляют среду RPMI 1640. В каждом планшете отводят шесть лунок для контроля "один LPS" и четыре лунки для контроля "одна среда". В каждое испытание также включают известный ингибитор синтеза/секреции TNF α . Планшеты инкубируют в течение 6 часов при 37°C (влажная камера). Планшеты центрифугируют (2000 об/мин в течение 10 минут), удаляют по 100 мкл плазмы и хранят при -70°C (планшеты Corning 25850). Содержание TNF α определяют методом ELISA (см. WO 92/10190 и Current Protocols in Molecular Biology, vol.2, Frederick M. Ausbel et al., John Wiley and Sons Inc.). Парные антитела, используемые при ELISA, получают от R&D Systems (кат. №№MAB610, античеловеческое антитело оболочки против TNF α , BAF210, биотинилированные античеловеческие антитела для детекции TNF α).

Оценка *ex vivo/in vivo*

Возможности соединений данного изобретения как *ex vivo* ингибиторов $\text{TNF}\alpha$ оценивают на крысах или мышах. Кратко, группам самцов крыс Wistar Alderley Park (AP) (180-210 г) вводят соединение (6 крысам) или носитель лекарственного средства (10 крысам) подходящим способом, например перорально (p.o.), интраперитонеально (i.p.) или подкожно (s.c.). Спустя девять минут крыс умерщвляют с использованием CO_2 в возрастающей концентрации и спускают кровь из задней полую вены в гепариннатрий (5 единиц на мл крови). Образцы крови сразу же помещают на лед и центрифугируют при 2000 об/мин в течение 10 мин при 4°C и собранную плазму замораживают при -20°C для последующего анализа ее действия на продуцирование $\text{TNF}\alpha$ кровью человека, стимулированной LPS. Образцы плазмы крысы оттаивают и добавляют по 175 мкл каждого образца по установленной схеме в 96-луночный планшет с круглодонными лунками (Corning 25850). Затем в каждую лунку добавляют по 50 мкл гепаринизированной крови человека, перемешивают и планшет инкубируют в течение 30 мин при 37°C (влажная камера). В лунки добавляют LPS (25 мкл; конечная концентрация 10 мкг/мл) и продолжают инкубацию еще в течение 5,5 часов. В контрольные лунки перед инкубацией помещают только 25 мкл одной среды. Затем планшеты центрифугируют в течение 10 мин при 2000 об/мин и по 200 мкл супернатантов переносят в 96-луночный планшет и замораживают при -20°C для последующего анализа содержания TNF методом ELISA.

Данные анализа с помощью специальной программы рассчитывают для каждого соединения на дозу:

$$\% \text{ингиб. TNF}\alpha = \frac{\text{ср.сод TNF}\alpha(\text{контроль}) - \text{ср.сод TNF}\alpha(\text{обраб.})}{\text{ср.сод TNF}\alpha(\text{контроль})} \times 100$$

Альтернативно, в описанной выше процедуре вместо крыс можно использовать мышей. Испытания соединений как антиартритических средств

Активность соединения как антиартритического средства оценивают следующим образом. Trentham et al. [1] показали, что нативный коллаген типа II, растворимый в кислоте, является артритогенным для крыс; он вызывает полиартрит при введении в неполном адъюванте Фрейнда. Теперь это явление известно как коллагениндуцированный артрит (CIA), и подобные состояния можно вызвать у мышей и приматов. Недавние исследования показали, что моноклональные антитела против $\text{TNF}\alpha$ [2] и слитые белки рецептора TNF и IgG [3] улучшают состояние при установившемся CIA, что указывает, что TNF играет ключевую роль в патофизиологии CIA. Более того, обнаруженная в последних клинических исследованиях заметная эффективность в случае моноклональных антител против TNF показывает, что TNF играет главную роль в указанном хроническом воспалительном заболевании. Таким образом, CIA у мышей DBA/1, как описывается в [2] и [3] является основной моделью, которую можно использовать для демонстрации антиартритической активности соединения. См. также [4].

Хотя фармакологические свойства соединений формулы I, как и ожидалось, изменяются с изменением строения, как правило, соединение формулы I дает ингибирование $\text{p38}\alpha$ и/или $\text{p38}\beta$, превышающее 30% при концентрациях до 10 мкМ. Для испытанных соединений настоящего изобретения неприемлемой токсичности при эффективной дозе не обнаружено.

Например, соединение N-(6-[N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино]пирид-3-ил)-2-хлор-5-(2-морфолинопирид-4-илкарбониламино)бензамид имеет IC_{50} приблизительно 0,05 мкМ против $\text{p38}\alpha$ и IC_{50} приблизительно 5 мкМ при испытании с цельной кровью человека.

В соответствии с другим аспектом изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей производное амида формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, или его расщепляемый *in vivo* сложный эфир, определенные выше, в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Композиции изобретения могут находиться в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, лепешек, твердых и мягких желатиновых капсул,

водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или эликсиров), для местного применения (например, в форме кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий), для введения путем ингаляции (например, в виде тонко измельченного порошка или жидкого аэрозоля), для введения путем

5 инсуффляции (например, в виде тонко измельченного порошка) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного или внутримышечного введения дозы или в виде суппозитория для ректального введения).

Композиции изобретения можно получить обычными методами с использованием

10 обычных фармацевтических эксципиентов, хорошо известных в данной области. Так, композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать, например, один или несколько красителей, подслащивателей, корригентов и/или консервантов.

Количество активного ингредиента, которое соединяют с одним или несколькими эксципиентами для получения отдельной лекарственной формы, естественно, будет

15 изменяться в зависимости от реципиента, которого лечат, и конкретного способа введения. Например, композиция, предназначенная для перорального введения человеку, как правило, будет содержать, например, от 0,5 мг до 0,5 г активного вещества, соединенного с соответствующим и удобным количеством эксципиентов, содержание которых может изменяться от примерно 5 до примерно 98 мас.% от массы всей

20 композиции.

Величина дозы соединения формулы I для лечебных и профилактических целей, естественно, будет изменяться в соответствии с характером и тяжестью состояния, возраста и пола животного или пациента и способа введения в соответствии с известными в медицине правилами.

При применении соединения формулы I для лечебных или профилактических целей его, как правило, вводят из расчета, чтобы получить суточную дозу в интервале, например, от 0,5 мг до 75 мг на кг массы тела, которую дают, при необходимости, в виде

25 небольших доз. Как правило, при парентеральном способе введения будут вводиться меньшие дозы. Так, например, в случае внутривенного введения, как правило, будет

30 использоваться доза в интервале, например, от 0,5 мг до 30 мг на кг массы тела. Подобным образом, для введения путем ингаляции будет использоваться доза в интервале, например, от 0,5 мг до 25 мг на кг массы тела. Однако предпочтительно пероральное введение, в частности в форме таблеток. Как правило, стандартные лекарственные формы будут содержать от примерно 1 мг до примерно 500 мг соединения

35 данного изобретения.

В соответствии с другим аспектом изобретение относится к производному амида формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или его расщепляемому *in vivo* сложному эфиру, определенным выше, для применения в способе лечения организма человека или животного.

В соответствии с другим аспектом изобретение относится к производному амида формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или его расщепляемому *in vivo* сложному эфиру, определенным выше, для применения при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении заболеваний или состояний, опосредуемых

40 цитокинами.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний или состояний, опосредуемых цитокинами, включающему введение теплокровному животному эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или его расщепляемого *in vivo* сложного эфира.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы

50 I или его фармацевтически приемлемой соли, или его расщепляемого *in vivo* сложного эфира при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении заболеваний или состояний, опосредуемых TNF, IL-1, IL-6 или IL-8.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний или

состояний, опосредуемых TNF, IL-1, IL-6 или IL-8, включающему введение теплокровному животному эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или его расщепляемого *in vivo* сложного эфира.

5 В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или, его расщепляемого *in vivo* сложного эфира при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении заболеваний или состояний, опосредуемых TNF.

10 В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний или состояний, опосредуемых TNF, включающему введение теплокровному животному эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или его расщепляемого *in vivo* сложного эфира.

15 В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или его расщепляемого *in vivo* сложного эфира при изготовлении лекарственного средства для ингибирования TNF, IL-1, IL-6 или IL-8.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования TNF, IL-1, IL-6 или IL-8, включающему введение теплокровному животному эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или его расщепляемого *in vivo* сложного эфира.

20 В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или его расщепляемого *in vivo* сложного эфира при изготовлении лекарственного средства для применения при ингибировании TNF.

25 В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования TNF, включающему введение теплокровному животному эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или его расщепляемого *in vivo* сложного эфира.

30 В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или его расщепляемого *in vivo* сложного эфира при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении заболеваний или состояний, опосредуемых киназой p38.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний или состояний, опосредуемых киназой p38, включающему введение теплокровному животному эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или его расщепляемого *in vivo* сложного эфира.

35 В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или его расщепляемого *in vivo* сложного эфира при изготовлении лекарственного средства для применения при получении ингибирующего действия на киназу p38.

40 В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу обеспечения ингибирующего действия на киназу p38, включающему введение теплокровному животному эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или его расщепляемого *in vivo* сложного эфира.

45 В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или его расщепляемого *in vivo* сложного эфира при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении ревматоидного артрита, астмы, слизистого колита, рассеянного склероза, СПИД, септического шока, ишемической болезни сердца или псориаза.

50 В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения ревматоидного артрита, астмы, слизистого колита, рассеянного склероза, СПИД, септического шока, ишемической болезни сердца или псориаза, включающему введение теплокровному животному эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или его расщепляемого *in vivo* сложного эфира.

Соединения данного изобретения можно применять в сочетании с другими

лекарственными средствами и способами лечения, используемыми при лечении болезненных состояний, при которых может помочь ингибирование цитокинов, в частности TNF и IL-1. Например, соединения формулы I можно применять в сочетании с лекарственными средствами и способами лечения ревматоидного артрита, астмы, слизистой колита, рассеянного склероза, СПИД, септического шока, ишемической болезни сердца, псориаза и других болезненных состояний, указанных выше в данном описании.

Например, в силу своей способности ингибировать цитокины, соединения формулы I представляют ценность при лечении некоторых воспалительных и невоспалительных заболеваний, которые в настоящее время лечат ингибирующими циклооксигеназу нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (NSAID), такими как индометацин, кеторолак, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, сулиндак, толметин и пироксикам. Совместное введение соединения формулы I и NSAID может привести к уменьшению количества последнего средства, необходимого для получения лечебного действия. Посредством этого снижается вероятность вредного побочного действия NSAID, такого как действие на желудочно-кишечный тракт. Таким образом, в соответствии с еще одной своей особенностью, изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, или его расщепляемый *in vivo* сложный эфир в сочетании или в смеси с ингибирующим циклооксигеназу нестероидным противовоспалительным лекарственным средством и фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Соединения изобретения также можно применять с противовоспалительными средствами, такими как ингибитор фермента 5-липоксигеназы.

Соединения формулы I также можно применять при лечении состояний, таких как ревматоидный артрит, в сочетании с противоартритическими средствами, такими как золото, метотрексат, стероиды и пенициллинамин, и при состояниях, таких как остеоартрит, в сочетании со стероидами.

Соединения изобретения также можно назначать при заболеваниях, связанных с деградацией, например остеоартрита, с хондропротекторами, антидеградативными и/или восстанавливающими средствами, такими как диацереин, композиции с гиалуроновой кислотой, такие как гиалан, румолан, артепарон, и соли глюкозамина, такие как антрил.

Соединения формулы I можно применять при лечении астмы в сочетании с противоастматическими средствами, такими как бронхолитические средства и антагонисты лейкотриена.

Если композиция создается в виде фиксированной дозы, в таких комбинированных продуктах соединения данного изобретения используют в пределах интервала доз, описанного здесь, а другое фармацевтически активное средство используют в пределах одобренного для него интервала доз. Предполагается последовательное применение, когда не подходит комбинированная композиция.

Хотя соединения формулы I, в первую очередь, представляют ценность как лечебные средства для применения к теплокровным животным (включая человека), они также полезны в любом случае, когда требуется ингибирование действия цитокинов. Так, они полезны в качестве фармакологических стандартов для применения при разработке новых биологических испытаний и при исследовании новых фармакологических средств.

Теперь изобретение будет иллюстрироваться приведенными далее примерами, не являющимися ограничительными, в которых, если нет иных указаний,

(i) операции осуществляют при температуре окружающей среды, т.е. в интервале 17-25°C, и в атмосфере инертного газа, такого как аргон, если нет иных указаний;

(ii) выпаривание осуществляют с применением роторного испарителя в вакууме, и процедуры заключительной обработки осуществляют после удаления оставшихся твердых веществ фильтрацией;

(iii) колоночную хроматографию (флэш-метод) и жидкостную хроматографию среднего давления (MPLC) осуществляют на двуокиси кремния Merck Kieselgel (арт. 9385) или Merck Lichroprep RP10 (арт. 9303) для хроматографии с обращенной фазой, получаемых от

Е. Merck, Дармштадт, Германия, или жидкостную хроматографию высокого давления (ВЭЖХ) осуществляют на двуокиси кремния для хроматографии с обращенной фазой C18, например Дунатах С-18, 60 Å на препаративной колонке для хроматографии с обращенной фазой;

5 (iv) выходы даются только для иллюстрации и это необязательно максимально достижимые выходы;

(v) как правило, конечные продукты формулы I дают удовлетворительные результаты при микроанализе, и их строение подтверждают методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или масс-спектральными методами; масс-спектральные данные при
10 бомбардировке быстрыми атомами (FAB) получают с использованием спектрометра Platform и, где это подходит, собирают данные с положительными или отрицательными ионами; величины химического сдвига при ЯМР измеряют по дельта-шкале [спектр протонного магнитного резонанса определяют с использованием спектрометра Varian Gemini 2000, работающего при напряженности поля 300 МГц, или спектрометра Bruker AM250, работающего при напряженности поля 250 МГц]; и используются следующие
15 аббревиатуры: с - синглет; д - дублет; т - триплет; м - мультиплет; уш - уширенный;

(vi) промежуточные соединения, как правило, полностью не характеризуют и их чистоту оценивают при анализе методом тонкослойной хроматографии, ВЭЖХ, инфракрасной спектроскопии (ИК) и/или ЯМР;

20 (vii) температуры плавления не корректируют и определяют с использованием прибора для автоматического определения температуры плавления Mettler SP62 или прибора с масляной баней; температуры плавления конечных продуктов формулы I определяют после перекристаллизации из обычных органических растворителей, таких как этанол, метанол, ацетон, эфир или гексан, как таковых или их смесей; и

25 (viii) используются следующие аббревиатуры:

ДМФА - диметилформамид,
ДМСО - диметилсульфоксид,
ТГФ - тетрагидрофуран.

Пример 1

30 N-(4-Пропилфенил)-5-(4-цианобензамидо)-2-метилбензамид

4-н-Пропиланилин (0,11 г) добавляют к перемешиваемой суспензии 5-(4-цианобензамидо)-2-метилбензоилхлорида (0,224 г), триэтиламина (0,21 мл) и метиленхлорида (5 мл) и полученную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Смесь фильтруют и фильтрат выпаривают. Остаток очищают
35 колоночной хроматографией на двуокиси кремния с использованием в качестве элюента смесей метиленхлорида и метанола с возрастающей полярностью. Таким образом получают названное в заголовке соединение (0,049 г). Спектр ЯМР: (ДМСО- d_6) 0,87 (т, 3H), 1,56 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,48 (м, 2H), 7,13 (д, 2H), 7,28 (д, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,83 (м, 3H), 8,01 (д, 1H), 8,1 (м, 2H). Масс-спектр: $M+H^+$ 398.

40 5-(4-Цианобензамидо)-2-метилбензоилхлорид, используемый в качестве исходного соединения, получают следующим образом.

4-Цианобензоилхлорид (4,50 г) добавляют к перемешиваемой суспензии метил 5-амино-2-метилбензоата (J. Med. Chem., 1991, 34, 2176-2186; 3 г), триэтиламина (2,54 мл) и метиленхлорида (100 мл) и полученную смесь перемешивают при температуре
45 окружающей среды в течение 16 часов. Смесь подкисляют, добавляя 1 N соляную кислоту, и смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Полученное твердое вещество отделяют и сушат в вакууме при 40°C, получая метил 5-(4-цианобензамидо)-2-метилбензоат (5,32 г). Спектр ЯМР: (ДМСО- d_6) 2,47 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 7,31 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 8,0 (д, 2H), 8,1 (д, 2H), 8,27 (с, 1H), 10,57 (с,
50 1H). Масс-спектр: $M+H^+$ 295.

Смесь порции (3 г) полученного таким образом вещества, 2 N водного раствора гидроксида натрия (20,4 мл), воды (10 мл) и метанола (80 мл) перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 часов и затем нагревают при 50°C в течение

5 часов. Полученный раствор выпаривают и остаток обрабатывают этилацетатом и водой. Водную фазу подкисляют до pH 5, добавляя 1 N соляную кислоту, и полученное твердое вещество отделяют и сушат в вакууме при 40°C. Таким образом получают 5-(4-

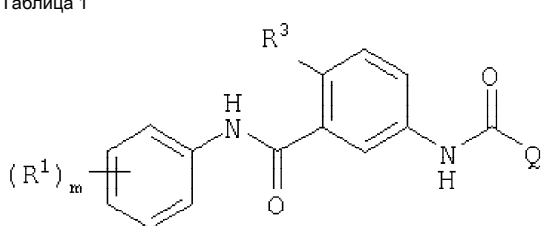
5 3Н), 7,24 (д, 1Н), 7,84 (м, 1Н), 8,02 (м, 4Н), 8,26 (с, 1Н), 10,41 (д, 1Н). Масс-спектр: $M+H^+$ 279.

Оксалилхлорид (0,104 г) добавляют по каплям к перемешиваемой смеси 5-(4-
10 цианобензамидо)-2-метилбензойной кислоты (0,21 г), ДМФА (несколько капель) и метиленхлорида (10 мл), охлажденной до 0°C. Смесь нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 4 часов. Смесь выпаривают, получая

Пример 2

С использованием процедуры, аналогичной описанной в примере 1, соответствующий
15 бензоилхлорид подвергают взаимодействию с соответствующим анилином, получая соединения, описанные в табл. 1.

15 Таблица 1



№	(R ¹) _m	R ³	Q	Примечание
1	4-пропил	метил	фенил	a
2	3,4-диметокси	метил	фенил	b
3	3,4-диметокси	метил	4-цианофенил	c

Примечания

а) Продукт имеет следующие данные: спектр ЯМР: (DMCOd₆) 0,87 (т, 3Н), 1,52-1,56
(м, 2Н), 2,32 (с, 3Н), 2,48-2,53 (м, 2Н), 7,13 (д, 2Н), 7,26 (д, 1Н), 7,51-7,63 (м,

30 5Н), 7,8 (д, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,95 (д, 2Н), 10,21 (с, 1Н), 10,29 (с, 1Н); масс-спектр: $M+H^+$ 373.

5-Бензамидо-2-метилбензоилхлорид, используемый в качестве исходного вещества,
получают из метил 5-амино-2-метилбензоата и бензоилхлорида с использованием
процедур, аналогичных описанным в разделе примера 1, касающегося получения исходных
веществ. Таким образом получают, поочередно,

35 метил 5-бензамидо-2-метилбензоат, спектр ЯМР: (DMCOd₆) 2,43 (с, 3Н), 3,83 (с, 3Н), 7,29 (д, 1Н), 7,49-7,61 (м, 3Н), 7,88 (д, 1Н), 7,95 (д, 2Н), 8,29 (с, 1Н), 10,33
(с, 1Н); масс-спектр: $M+H^+$ 270;

5-бензамидо-2-метилбензоат, спектр ЯМР: (DMCOd₆) 2,43 (с, 3Н), 7,24 (д, 1Н),
7,44-7,6 (м, 3Н), 7,84 (д, 1Н), 7,94 (д, 2Н), 8,25 (с, 1Н), 10,39 (с, 1Н), 12,80 (с,

40 1Н); масс-спектр: $M+H^+$ 254; и

5-бензамидо-2-метилбензоилхлорид, который используют без дополнительной очистки.

б) После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 16 часов
реакционную смесь фильтруют и фильтрат последовательно промывают 1 N соляной
кислотой и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу
45 выпаривают и остаток растирают со смесью изогексана и этилацетата. Полученное твердое
вещество отделяют, промывают диэтиловым эфиром и сушат. Полученный таким образом
продукт имеет следующие данные: спектр ЯМР: (DMCOd₆) 2,33 (с, 3Н), 3,72 (с, 6Н),
6,9 (д, 1Н), 7,25 (д, 2Н), 7,43-7,58 (м, 4Н), 7,78 (д, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 7,95 (д,
2Н), 10,13 (с, 1Н), 10,29 (с, 1Н); масс-спектр: $M+H^+$ 391.

50 с) После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 16 часов
реакционную смесь фильтруют и фильтрат последовательно промывают 1 N соляной
кислотой и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу
выпаривают и остаток растирают со смесью изогексана и этилацетата. Полученное твердое

вещество отделяют, промывают диэтиловым эфиром и сушат. Полученный таким образом продукт имеет следующие данные: масс-спектр: $M+H^+$ 416.

Пример 3

N-[3-(4-Метилпиперазин-1-илметил)фенил]-2-метил-5-(2-морфолинопиридин-4-илкарбониламино)бензамид

С использованием процедуры, аналогичной процедуре, описанной в примере 1, 2-морфолинопиридин-4-карбонилхлорид подвергают взаимодействию с N-[3-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-5-амино-2-метилбензамидом. Остаток очищают колоночной хроматографией на ионообменной колонке (колонка с изолют-SCX от International Sorbent Technology Limited, Hengoed, Mid-Glamorgan, UK) с использованием в качестве элюента сначала метанола, а затем смеси 99:1 метанола и насыщенного водного раствора гидроксида аммония. Таким образом получают названное в заголовке соединение с выходом 27%. Масс-спектр: $M+H^+$ 529.

2-Морфолинопиридин-4-карбонилхлорид, используемый в качестве исходного вещества, получают следующим образом.

2-Хлорпиридин-4-карбонилхлорид (11,2 г) добавляют к перемешиваемой смеси трет-бутоксид калия (7,15 г) и ТГФ (50 мл), охлажденной до 0°C. Смесь нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 16 часов. Смесь выпаривают и остаток обрабатывают этилацетатом и водой. Органическую фазу промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушат ($MgSO_4$) и выпаривают. Таким образом получают трет-бутил 2-хлорпиридин-4-карбоксилат (10,5 г). Спектр ЯМР: ($CDCl_3$) 1,6 (с, 9H), 7,72 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 8,51 (д, 1H).

После повторения предыдущего взаимодействия смесь полученного таким образом пиридин-4-карбоксилата (18,3 г) и морфолина (30 мл) перемешивают и нагревают при 100 °C в течение 40 часов. Смесь выливают в воду и экстрагируют метиленхлоридом. Органическую фазу выпаривают и остаток очищают колоночной хроматографией на двуокиси кремния с использованием в качестве элюента сначала смеси 5:1 изогексана и этилацетата и затем смеси 10:3 тех же растворителей. Таким образом получают трет-бутил 2-морфолинопиридин-4-карбоксилат (15 г). Спектр ЯМР: ($DMCOd_6$) 1,52 (с, 9H), 3,46-3,55 (м, 4H), 3,62-3,7 (м, 4H), 7,09 (д, 1H), 7,13 (с, 1H), 8,24 (д, 1H).

Смесь полученного таким образом вещества, воды (10 мл) и трифторуксусной кислоты (90 мл) перемешивают при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Смесь выпаривают и остаток обрабатывают смесью изогексана и этилацетата. Полученное твердое вещество отделяют, промывают этилацетатом и сушат, получая 2-морфолинопиридин-4-карбоновую кислоту (13,2 г). Спектр ЯМР: ($DMCOd_6$) 3,46-3,51 (м, 4H), 3,62-3,7 (м, 4H), 7,07 (д, 1H), 7,25 (с, 1H), 8,24 (д, 1H).

Полученное таким образом вещество подвергают взаимодействию с оксалилхлоридом с использованием процедуры, аналогичной процедуре, описанной в последнем параграфе раздела примера 1, касающегося получения исходных веществ. Таким образом получают 2-морфолинопиридин-4-карбонилхлорид, который используют без дополнительной очистки.

N-[3-(4-Метилпиперазин-1-илметил)фенил]-5-амино-2-метилбензамид, используемый в качестве исходного вещества, получают следующим образом.

Смесь 3-нитробензилхлорида (1 г) и N-метилпиперазина (3 мл) перемешивают и нагревают при 100°C в течение 4 часов. Смесь охлаждают до температуры окружающей среды и обрабатывают метиленхлоридом и водой. Органическую фазу выпаривают, получая 3-(4-метилпиперазин-1-илметил) нитробензол (1,05 г). Спектр ЯМР: ($DMCOd_6$) 2,14 (с, 3H), 2,31-2,38 (м, 8H), 3,57 (с, 2H), 7,6 (т, 1H), 7,54 (д, 1H), 8,07-8,13 (м, 2H).

К перемешиваемой суспензии полученного таким образом вещества в смеси этанола (30 мл), воды (2 мл) и уксусной кислоты (0,5 мл) добавляют порошок железа (2,47 г). Смесь перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов. Смесь охлаждают до температуры окружающей среды. Добавляют воду (30 мл) и полученную смесь подщелачивают, добавляя карбонат натрия. Смесь фильтруют и фильтрат выпаривают. Остаток обрабатывают водой. Полученное твердое вещество отделяют и сушат в вакууме

при 40°C. Таким образом получают 3-(4-метилпиперазин-1-илметил)анилин (0,51 г). Спектр ЯМР: (DMSO-d₆) 2,11 (с, 3H), 2,24-2,36 (м, 8H), 3,28 (с, 2H), 4,92 (с, 2H), 6,37-6,41 (м, 2H), 6,49 (с, 1H), 7,9 (т, 1H).

Оксалилхлорид (0,31 г) добавляют по каплям к перемешиваемой смеси 2-метил-5-нитробензойной кислоты (0,4 г), ДМФА (несколько капель) и метиленхлорида (25 мл), охлажденной до 0°C. Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение пяти часов. Смесь выпаривают, получая 2-метил-5-нитробензоилхлорид, который растворяют в метиленхлориде (10 мл) и полученный раствор добавляют по каплям к перемешиваемой смеси 3-(4-метилпиперазин-1-илметил)анилина (0,44 г), триэтиламина (0,49 г) и метиленхлорида (10 мл). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Смесь промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу выпаривают и остаток очищают колоночной хроматографией на ионообменной колонке изолют-SCX, используя в качестве элюента сначала метанол, а затем смесь 99:1 метанола и насыщенного водного раствора гидроксида аммония. Таким образом получают N-[3-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-2-метил-5-нитробензамид (0,46 г). Масс-спектр: M+H⁺ 369.

Смесь полученного таким образом 5-нитробензамида, порошка железа (2,79 г), воды (1 мл), уксусной кислоты (0,25 мл) и этанола (15 мл) перемешивают и нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 5 часов. Смесь охлаждают до температуры окружающей среды. Добавляют воду (50 мл) и смесь подщелачивают, добавляя карбонат натрия. Полученную смесь фильтруют и фильтрат выпаривают. Остаток обрабатывают метиленхлоридом и водой. Органическую фазу выпаривают и остаток очищают колоночной хроматографией на ионообменной колонке изолют-SCX, используя в качестве элюента сначала метанол, а затем смесь 99:1 метанола и насыщенного водного раствора гидроксида аммония. Таким образом получают N-[3-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-5-амино-2-метилбензамид (0,194 г). Спектр ЯМР: (CDCl₃) 2,28 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,42-2,58 (м, 8H), 3,5 (с, 2H), 3,64 (уширенный с, 2H), 5,29 (с, 1H), 6,67-6,81 (м, 2H), 7,02 (т, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,3-7,6 (м, 1H). Масс-спектр: M+H⁺ 339.

Пример 4

N-[6-(4-Этилпиперазин-1-ил)пирид-3-ил]-2-хлор-5-(2-морфолинопирид-4-илкарбониламино)бензамид

2-Хлор-5-(2-морфолинопирид-4-илкарбониламино)бензойную кислоту (0,162 г) добавляют к перемешиваемой смеси 5-амино-2-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридина (0,093 г), диизопропилэтиламина (0,232 г), гексафторфосфата (V) 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (0,176 г) и ДМФА (10 мл) и смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Смесь обрабатывают этилацетатом и водой. Органическую фазу промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и выпаривают. Остаток обрабатывают смесью изогексана и этилацетата. Полученное твердое вещество отделяют и сушат в вакууме при 40°C, получая названное в заголовке соединение (0,071 г). Спектр ЯМР: (DMSO-d₆) 1,02 (т, 3H), 2,34 (м, 2H), 2,4-2,46 (м, 4H), 3,38-3,42 (м, 4H), 3,5-3,53 (м, 4H), 3,69-3,71 (м, 4H), 6,82 (д, 1H), 7,08 (д, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,82-7,98 (м, 3H), 8,28 (д, 1H), 8,39 (с, 1H). Масс-спектр: M+H⁺ 550 и 552.

2-Хлор-5-(2-морфолинопирид-4-илкарбониламино)бензойную кислоту, используемую в качестве исходного вещества, получают следующим образом.

С использованием процедуры, аналогичной описанной в последнем параграфе раздела примера 3, касающегося получения исходных веществ, восстанавливают метил 2-хлор-5-нитробензоат, получая метил 5-амино-2-хлорбензоат с выходом 38%. Спектр ЯМР: (DMSO-d₆) 3,79 (с, 3H), 5,46 (с, 2H), 6,66 (д, 1H), 6,97 (с, 1H), 7,1 (д, 1H).

С использованием процедуры, аналогичной описанной в примере 1, 2-морфолинопиридин-4-карбонилхлорид подвергают взаимодействию с метил 5-амино-2-хлорбензоатом. Продукт реакции обрабатывают смесью изогексана и этилацетата.

Полученное твердое вещество отделяют и промывают диэтиловым эфиром. Таким образом получают метил 2-хлор-5-(2-морфолинопирид-4-илкарбониламино)бензоат с выходом 63%. Спектр ЯМР: (ДМСО_d₆) 3,49-3,53 (м, 4H), 3,69-3,72 (м, 4H), 3,86 (с, 3H), 7,09 (д, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,96 (д, 1H), 8,25-8,28 (м, 2H), 10,55 (с, 1H). Масс-спектр: M+N⁺ 376 и 378.

Смесь полученного таким образом метилбензоата (3 г), 2 N водного раствора гидроксида натрия (16 мл), воды (25 мл) и метанола (100 мл) перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Полученный раствор выпаривают и остаток подкисляют до pH 1, добавляя 1 N соляную кислоту. Добавляют воду (1 мл) и метанол (1 мл) и смесь перемешивают в течение 1 часа. Полученное твердое вещество отделяют и сушат в вакууме при 40°C, получая требуемое исходное вещество (2,83 г). Спектр ЯМР: (ДМСО_d₆) 3,62-3,74 (м, 8H), 7,21 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,63 (с, 1H), 8,01 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,28 (с, 1H), 10,98 (с, 1H). Масс-спектр: M+N⁺ 360 и 362.

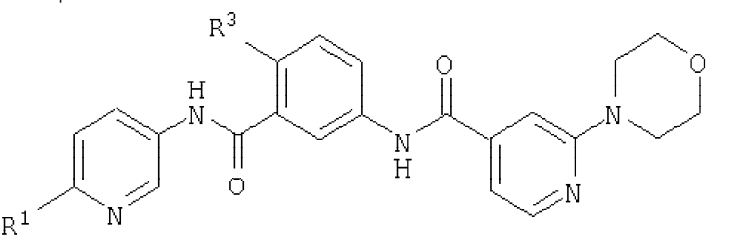
5-Амино-2-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин, используемый в качестве исходного вещества, получают следующим образом.

Смесь 2-хлор-5-нитропиридина (1 г) и N-этилпиперазина (4 мл) перемешивают и нагревают при 100°C в течение 16 часов. Смесь охлаждают до температуры окружающей среды и выливают в воду. Полученное твердое вещество отделяют, промывают последовательно водой и диэтиловым эфиром и сушат в вакууме при 40°C. Таким образом получают 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-5-нитропиридин (0,22 г). Спектр ЯМР: (ДМСО_d₆) 1,01 (т, 3H), 2,33-2,41 (м, 2H), 2,42-2,44 (м, 4H), 3,71-3,75 (м, 4H), 6,91 (д, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,92 (с, 1H).

Смесь полученного таким образом вещества, 10% палладия-на-угле (0,095 г) и метанола (20 мл) перемешивают в атмосфере водорода. После прекращения поглощения водорода катализатор удаляют фильтрацией и фильтрат выпаривают. Таким образом получают требуемое исходное вещество (0,18 г). Спектр ЯМР: (ДМСО_d₆) 1,0 (т, 3H), 2,28-2,36 (м, 2H), 2,38-2,41 (м, 4H), 3,15-3,21 (м, 4H), 4,5 (уширенный с, 2H), 6,58 (д, 1H), 6,85 (д, 1H), 7,57 (с, 1H). Масс-спектр: M+N⁺ 207.

Пример 5

С использованием процедуры, аналогичной процедуре, описанной в примере 4, соответствующий 5-аминопиридин подвергают взаимодействию с 2-хлор-5-(2-морфолинопирид-4-илкарбониламино)бензойной кислотой, получая соединения, описанные в табл. II.

Таблица II			
			
№	R ¹	R ³	Примечание
1	N-(2-диметиламиноэтил)-N-метиламино	хлор	a
2	N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино	хлор	b
3	4-метилпиперазин-1-ил	хлор	c
4	4-метилгомопиперазин-1-ил	хлор	d

Примечания

а) Продукт имеет следующие данные: Спектр ЯМР: (ДМСО_d₆) 2,4-2,49 (м, 8H), 2,98 (с, 3H), 3,48-3,53 (м, 4H), 3,66-3,72 (м, 6H), 6,61 (м, 1H), 7,1 (д, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,78-7,82 (м, 1H), 7,88-7,93 (м, 1H), 8,27-8,38 (м, 2H), 10,26 (с, 1H), 10,51 (с, 1H). Масс-спектр: M+N⁺ 538 и 540.

5-Амино-2-[N-(2-диметиламиноэтил)-N-метиламино]пиридин, используемый в качестве исходного вещества, получают из 2-хлор-5-нитропиридина и N-(2-

диметиламиноэтил)-N-метиламина с использованием процедур, аналогичных процедурам, описанным в разделе примера 4, касающегося получения 5-амино-2-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридина. Требуемое исходное вещество имеет следующие данные: Спектр ЯМР: (DMCOd₆) 2,35 (т, 2H), 2,48 (с, 6H), 2,82 (с, 3H), 3,32-3,44 (м, 6H), 6,4 (м, 1H),

5 6,84-6,9 (м, 1H), 7,53-7,56 (м, 1H). Масс-спектр: M+H⁺ 195.

b) Продукт очищают колоночной хроматографией на ионообменной колонке изолют-SCX с использованием в качестве элюента сначала метанола, а затем смеси 99:1 метанола и насыщенного водного раствора гидроксида аммония. Продукт имеет следующие данные: Масс-спектр: M+H⁺ 552 и 554.

10 5-Амино-2-[N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино]пиридин, используемый в качестве исходного вещества, получают из 2-хлор-5-нитропиридина и N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламина с использованием процедур, аналогичных процедурам, описанным в разделе примера 4, касающегося получения 5-амино-2-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридина. Требуемое исходное вещество имеет следующие данные: Спектр ЯМР: (DMCOd₆) 1,48-1,56 (м, 2H), 2,08 (с, 6H), 2,16 (т, 2H), 2,49 (с, 3H), 15 3,29-3,36 (м, 2H), 4,28 (уширенный с, 2H), 6,37-6,42 (м, 1H), 6,84-6,9 (м, 1H), 7,53 (с, 1H). Масс-спектр: M+H⁺ 209.

c) Продукт имеет следующие данные: Спектр ЯМР: (DMCOd₆) 2,19 (с, 3H), 2,36-2,39 (м, 4H), 3,39-3,43 (м, 4H), 3,39-3,52 (м, 4H), 3,68-3,71 (м, 4H), 6,84 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,84-7,94 (м, 3H), 8,27 (д, 1H), 8,39 (с, 1H). Масс-спектр: M+H⁺ 536 и 538.

5-Амино-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин, используемый в качестве исходного вещества, получают из 2-хлор-5-нитропиридина и N-метилпиперазина с использованием процедур, аналогичных процедурам, описанным в разделе примера 4, касающегося получения 5-амино-2-(4-этилпиперазин-1-ил) пиридина. Требуемое исходное вещество имеет следующие данные: Спектр ЯМР: (DMCOd₆) 2,26 (с, 3H), 2,47-2,49 (м, 4H), 25 3,21-3,25 (м, 4H), 6,6 (д, 1H), 6,9 (д, 1H), 7,57 (с, 1H). Масс-спектр: M+H⁺ 193.

d) Продукт очищают колоночной хроматографией на ионообменной колонке изолют-SCX с использованием в качестве элюента сначала метанола, а затем смеси 99:1 метанола и насыщенного водного раствора гидроксида аммония. Продукт имеет следующие данные: Масс-спектр: M+H⁺ 550 и 552.

5-Амино-2-(4-метилгомопиперазин-1-ил)пиридин, используемый в качестве исходного вещества, получают из 2-хлор-5-нитропиридина и N-метилгомопиперазина с использованием процедур, аналогичных процедурам, описанным в разделе примера 4, касающегося получения 5-амино-2-(4-этилпиперазин-1-ил) пиридина. Требуемое исходное вещество имеет следующие данные: масс-спектр: M+H⁺ 207.

Пример 6

40 N-[3-(4-Метилпиперазин-1-илметил)фенил]-2-хлор-5-(2-морфолинопирид-4-илкарбониламино)бензамид

С использованием процедуры, аналогично описанной в примере 4, 3-(4-метилпиперазин-1-илметил)анилин подвергают взаимодействию с 2-хлор-5-(2-морфолинопирид-4-илкарбониламино)бензойной кислотой, получая названное в заголовке соединение с выходом 32%. Спектр ЯМР: (DMCOd₆) 2,13 (с, 3H), 2,31-2,35 (м, 8H), 3,42 (с, 2H), 45 3,49-3,53 (м, 4H), 3,69-3,72 (м, 4H), 7,02 (д, 1H), 7,1 (д, 1H), 7,22-7,3 (м, 2H), 7,57-7,65 (м, 3H), 7,84-7,94 (м, 2H), 8,28 (д, 1H), 10,47 (с, 1H), 10,52 (с, 1H). Масс-спектр: M+H⁺ 549 и 551.

Пример 7

Фармацевтические композиции.

50 Далее приводятся характерные фармацевтические лекарственные формы изобретения, как они определены здесь (причем активный ингредиент обозначается "Соединение X"), для лечебного или профилактического применения на людях.

(a) Таблетка I

Соединение X

мг/таблетка

100

	Лактоза (евр.фарм.)	182,75
	Кросскармелозанатрий	12,0
	Паста из маисового крахмала (5% паста, мас./об.)	2,25
	Стеарат магния	3,0
5	(b) Таблетка II	мг/таблетка
	Соединение X	50
	Лактоза (евр.фарм.)	223,75
	Кросскармелозанатрий	6,0
	Маисовый крахмал	15,0
	Поливинилпирролидон (5% паста, мас./об.)	2,25
10	Стеарат магния	3,0
	(c) Таблетка III	мг/таблетка
	Соединение X	1,0
	Лактоза (евр.фарм.)	93,25
	Кросскармелозанатрий	4,0
	Паста из маисового крахмала(5% паста, мас./об.)	0,75
15	Стеарат магния	1,0
	(d) Капсула	мг/капсула
	Соединение X	10
	Лактоза (евр.фарм.)	488,5
	Стеарат магния	1,5
20	(e) Инъекция I	(50 мг/мл)
	Соединение X	5,0% (мас./об.)
	1 М раствор гидроксида натрия	15,0% (об./об.)
	0,1 М соляная кислота (для доведения pH до 7,6)	
	Полиэтиленгликоль 400	4,5% (мас./об.)
	Вода для инъекций до 100%	
25	(f) Инъекция II	(10 мг/мл)
	Соединение X	1,0% (мас./об.)
	Фосфат натрия, ВР	3,6% (мас./об.)
	0,1 М раствор гидроксида натрия	15,0% (об./об.)
	Вода для инъекций до 100%	
30	(g) Инъекция III	(1 мг/мл, забуф. до pH 6)
	Соединение X	0,1% (мас./об.)
	Фосфат натрия, ВР	2,26% (мас./об.)
	Лимонная кислота	0,38% (мас./об.)
	Полиэтиленгликоль 400	3,5% (мас./об.)
	Вода для инъекций до 100%	
35	(h) Аэрозоль I	мг/мл
	Соединение X	10,0
	Триолеат сорбитана	13,5
	Трихлорфторметан	910,0
	Дихлордифторметан	490,0
40	(i) Аэрозоль II	мг/мл
	Соединение X	0,2
	Триолеат сорбитана	0,27
	Трихлорфторметан	70,0
	Дихлордифторметан	280,0
	Дихлортетрафторметан	1094,0
45	(j) Аэрозоль III	мг/мл
	Соединение X	2,5
	Триолеат сорбитана	3,38
	Трихлорфторметан	67,5
	Дихлордифторметан	1086,0
	Дихлортетрафторметан	191,6
50	(k) Аэрозоль IV	мг/мл
	Соединение X	2,5
	Соевый лецитин	2,7
	Трихлорфторметан	67,5
	Дихлордифторметан	1086,0
	Дихлортетрафторметан	191,6
	(l) Мазь	мл

Соединение X	40 мг
Этанол	300 мкл
Вода	300 мкл
1-Додecilазациклопентан-2-он	50 мкл
Пропиленгликоль	до 1 мл

5

Примечание

Вышеуказанные композиции можно получить обычными процедурами, известными в фармацевтической области. На таблетки (а)-(с) можно нанести энтеросолюбильные покрытия удобными способами, например, сформировать покрытие из ацетофталата целлюлозы. Аэрозольные композиции (h)-(k) можно применять в сочетании с

10 распределителями, отмеряющими стандартную дозу аэрозоля, а суспендирующие агенты триолеат сорбитана и соевый лецитин можно заменить на другие суспендирующие агенты, такие как моноолеат сорбитана, сесквиолеат сорбитана, полисорбат 80, олеат полиглицерина или олеиновая кислота.

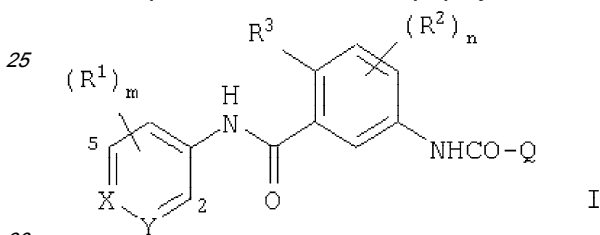
15

Источники информации

1. Trentham, D.E. et al. (1997), J. Exp.Med., 146, 857.
 2. Williams, R.O. et al. (1992), Proc. Natl. Acad. Sci. 89, 9784.
 3. Williams, R.O. et al. (1995), Immunoigy, 84, 433.
 4. Badger, M.B. et al (1996), The Jorنال of Pharmacology and Experimentntal
- 20 Therapeutics, 279, 1453-1461.

Формула изобретения

1. Производное амида формулы I



где X представляет CH;

Y представляет CH или N;

m равен 1 или 2;

35 R¹ представляет (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, N,N-ди[(C₁-C₆)алкил]амино, гетероцикл- (C₁-C₆)алкил, где гетероцикл представляет пиперазинил или гомопиперазинил, и любой из заместителей R¹, имеющих указанные выше значения, содержащий CH₂-группу, связанную с 2 атомами углерода, или CH₃-группу, связанную с атомом углерода, может, необязательно, содержать в каждой указанной CH₂- или CH₂-группе заместитель, выбранный из ди[(C₁-C₆)алкил]амино;

40

R² представляет галоген, (C₁-C₆)алкил;

n равен 3;

R³ представляет водород;

Q представляет фенил, необязательно, замещенный циано, или пиридил, необязательно замещенный морфолино, или их фармацевтически приемлемые соли.

45

2. Производное амида формулы I по п.1, где

X представляет CH;

Y представляет CH или N;

m равен 1 или 2;

50

R¹ представляет пропил, метокси, N-(2-диметиламиноэтил)-N-метиламино, N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино, 4-метилпиперазинил, 4-метилгомопиперазинил;

R² представляет метил, хлор;

Q представляет фенил, необязательно замещенный циано, или пиридил, замещенный морфолино, или их фармацевтически приемлемые соли.

3. Производное амида формулы I по п.1, где

X представляет CH;

Y представляет CH или N;

m равен 1;

5 R^1 выбран из N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино, 4-метилпиперазин-1-ила и 4-метилгомипиперазин-1-ила;

R^2 представляет метил, хлор;

Q представляет 4-пиридил, замещенный морфолино, и или их фармацевтически приемлемые соли.

10 4. Производное амида формулы I по п.1, где X представляет CH;

Y представляет CH или N;

m равен 1;

R выбран из N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино, 4-метилпиперазин-1-ила и 4-метилгомипиперазин-1-ила;

15 R^2 представляет метил, хлор;

Q представляет 2-морфолинопирид-4-ил, или их фармацевтически приемлемые соли.

5. Производное амида формулы I по п.1, выбранное из

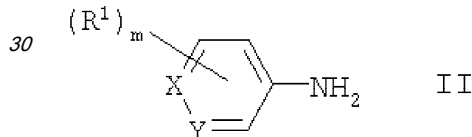
N-[3-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-2-метил-5-(2-морфолинопирид-4-илкарбониламино)бензамида,

20 N-[6-(4-этилпиперазин-1-ил)пирид-3-ил]-2-хлор-5-(2-морфолинопирид-4-илкарбониламино)бензамида,

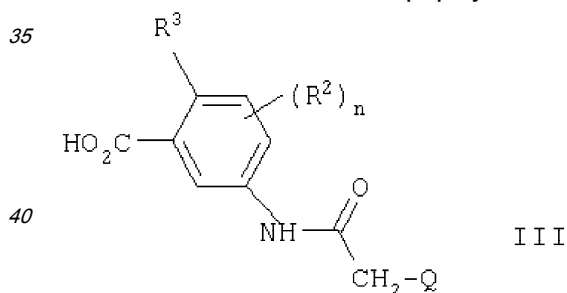
N-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пирид-3-ил]-2-хлор-5-(2-морфолинопирид-4-илкарбониламино)бензамида и

25 N-[6-[N-(3-диметиламинопропил)-N-метиламино]пирид-3-ил]-2-хлор-5-(2-морфолинопирид-4-илкарбониламино)бензамида, или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Способ получения производного амида формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, включающий взаимодействие анилина формулы II



с бензойной кислотой формулы III или ее активированным производным



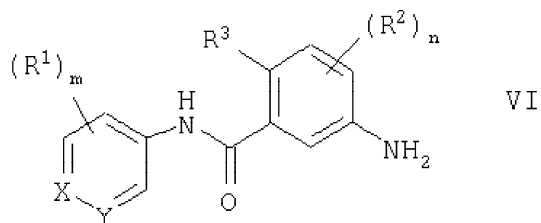
в стандартных условиях образования амидной связи, где изменяющиеся группы имеют значения, указанные в п.1, и где любая функциональная группа при необходимости является защищенной, и

(i) удаление любых защитных групп; и

(ii) необязательно, образование фармацевтически приемлемой соли.

7. Способ получения производного амида формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, включающий взаимодействие анилина формулы VI

50



с карбоновой кислотой формулы V или ее реакционно-способным производным

$$\text{HO}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_q-\text{Q} \quad \text{V}$$

10 в стандартных условиях образования амидной связи, где изменяющиеся группы имеют значения, указанные в п.1, и где любая функциональная группа при необходимости является защищенной, и

(i) удаление любых защитных групп; и

(ii) необязательно, образование фармацевтически приемлемой соли.

15 8. Фармацевтическая композиция для лечения заболеваний или состояний, опосредуемых цитокинами p38 и $\text{TNF}\alpha$, содержащая производное амида формулы I или его фармацевтически приемлемую соль по п.1 в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

20 9. Производное амида формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 для применения в производстве лекарственного средства для лечения заболеваний или состояний, опосредуемых цитокинами p38 и $\text{TNF}\alpha$.

10. Способ лечения заболеваний или состояний, опосредуемых цитокинами p38 и $\text{TNF}\alpha$, включающий введение теплокровному животному эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли по п.1.