

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **018362**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2013.07.30

(21) Номер заявки
201001648

(22) Дата подачи заявки
2009.03.24

(51) Int. Cl. **C07D 403/14** (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДАЗИНОНА

(31) **102008019907.9**

(32) **2008.04.21**

(33) **DE**

(43) **2011.06.30**

(86) **PCT/EP2009/002137**

(87) **WO 2009/129905 2009.10.29**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
**Дорш Дитер, Шадт Оливер, Штибер
Франк, Блаукат Анрее (DE)**

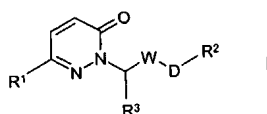
(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Пивницкая Н.Н.,
Кузенкова Н.В., Веселицкий М.Б.,
Каксис Р.А., Комарова О.М., Белоусов
Ю.В. (RU)**

(56) JP-A-2001192384

GOEKCE, MEHTAP ET AL.: "Synthesis of new Mannich bases of arylpyridazinones as analgesic and anti-inflammatory agents". ARZNEIMITTEL FORSCHUNG, 55(6), 318-325 CODEN: ARZNAD; ISSN: 0004-4172, 2005, XP001539473. Tabelle 1; Verbindungen IVI, IVJ

REFAAT HANAN M. ET AL.: "Synthesis and anti-inflammatory activity of certain piperazinylthienylpyridazine derivatives". ARCHIVES OF PHARMACAL RESEARCH, NATL. FISHERIES UNIVERSITY, PUSAN, KR, Bd. 30, Nr. 7, 1 January, 2007 (2007-01-01), Seiten 803-811, XP009117435, ISSN: 0253-6269. Verbindung 3D

(57) Изобретение относится к соединениям формулы I



где R¹, R², R³, W и D имеют значения, указанные в п.1, которые являются ингибиторами тирозинкиназ, в особенности Met киназы, и могут применяться, в частности, для лечения опухолей.

B1**018362****018362****B1**

Предпосылки создания изобретения

Объектом изобретения является выявление новых соединений, обладающих ценными свойствами, в частности тех, которые могут применяться для приготовления лекарственных средств.

Настоящее изобретение относится к соединениям и к применению соединений, которые принимают участие в ингибировании, регуляции и/или модуляции передачи сигналов с помощью киназ, в особенности тирозинкиназ и/или серин/треонинкиназ, а также к фармацевтическим композициям, которые содержат указанные соединения, и к применению соединений для лечения заболеваний, индуцированных киназой.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям и к применению соединений, которые принимают участие в ингибировании, регуляции и/или модуляции сигналов с помощью Met киназы.

Одним из основных механизмов, с помощью которого осуществляется клеточная регуляция, является трансдукция внеклеточных сигналов через мембрану, что, в свою очередь, моделирует биохимические пути передачи сигналов в клетке. Фосфорилирование белков представляет собой один путь, с помощью которого внутриклеточные сигналы передаются от молекулы к молекуле, что в результате приводит к ответной реакции в клетке. Эти каскады трансдукции сигналов в высокой степени регулируются и часто перекрываются, очевидно, вследствие существования многих протеинкиназ, а также фосфатаз. Фосфорилирование белков преимущественно происходит в остатках серина, треонина или тирозина, поэтому протеинкиназы классифицируют по специфичности их участков фосфорилирования, т.е. серин/треониновые киназы и тирозинкиназы. Поскольку фосфорилирование представляет собой широко распространенный процесс в клетках, а фенотипы клеток значительно зависят от активности этих путей, то в настоящее время полагают, что многие болезненные состояния и/или заболевания могут быть вызваны или aberrантной активацией, или функциональными мутациями в молекулярных компонентах киназных каскадов. Следовательно, характеристике этих белков и соединений, способных регулировать их активность, уделяется пристальное внимание (для обзора см.: Weinstein-Oppenheim et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

Роль рецепторной тирозинкиназы Met в образовании и развитии опухолей у людей и возможность ингибирования HGF (фактор роста гепатоцитов)-зависимой активации Met описаны S. Berthou et al. в *Oncogene*, vol. 23, № 31, p. 5387-5393 (2004). Ингибитор SU11274, раскрытый в этом источнике, пирролиндолиновое соединение, потенциально пригоден для борьбы со злокачественным новообразованием.

Другой ингибитор Met киназы для лечения злокачественного новообразования описан J.G. Christensen et al. в *Cancer Res.* 2003, 63(21), 7345-55. Дальнейший ингибитор тирозинкиназы для борьбы со злокачественным новообразованием описан H. Nov et al. в *Clinical Cancer Research*, vol. 10, 6686-6694 (2004). Соединение РНА-665752, производное индола, направлено против HGF рецептора c-Met. Кроме того, в этом документе описано, что HGF и Met оказывают существенное влияние на злокачественность различных видов рака, таких как, например, множественная миелома.

Поэтому является желательным синтезировать небольшие соединения, которые специфически ингибируют, регулируют и/или модулируют передачу сигналов с помощью тирозинкиназ и/или серин/треонинкиназ, в частности Met киназы, и это составляет задачу настоящего изобретения.

Было обнаружено, что соединения в соответствии с изобретением и их соли обладают чрезвычайно ценными фармакологическими свойствами, а также хорошей переносимостью.

Более подробно, настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, которые ингибируют, регулируют и/или модулируют передачу сигналов Met киназами, к композициям, которые содержат эти соединения, и к способам их применения для лечения заболеваний и состояний, индуцированных Met киназой, таких как ангиогенез, рак, образование, рост и распространение опухолей, артериосклероз, заболевания глаз, такие как дегенерация желтого пятна, связанная со старением, образование новых сосудов в хориоидальной оболочке и диабетическая ретинопатия, воспалительные заболевания, артрит, тромбоз, фиброз, гломерулонефрит, нейродегенерация, псориаз, рестеноз, заживление ран, отторжение трансплантата, нарушения обмена веществ и заболевания иммунной системы, а также аутоиммунные заболевания, цирроз, диабет и заболевания кровеносных сосудов, включая нестабильность и проницаемость, и др. у млекопитающих.

Солидные опухоли, в особенности быстрорастущие опухоли, можно подвергать лечению с применением ингибиторов Met киназы. Такие солидные опухоли включают моноцитарный лейкоз, рак головного мозга, мочеполового тракта, лимфатической системы, желудка, гортани и легкого, включая аденокарциному легкого и мелкоклеточный рак легкого.

Настоящее изобретение относится к способам регуляции, модуляции или ингибирования Met киназы для предотвращения и/или лечения заболеваний, связанных с нерегулируемой или нарушенной активностью Met киназы. В частности, соединения формулы I также могут применяться для лечения определенных типов злокачественных новообразований. Кроме того, соединения формулы I могут применяться для обеспечения дополнительного или синергетического действия при определенных существующих химиотерапиях при лечении злокачественных новообразований и/или могут применяться для восстановления эффективности определенных существующих химиотерапии и лучевых терапий злокачественных новообразований.

Соединения формулы I также могут применяться для выделения и исследования активности или экспрессии Met киназы. Дополнительно, они чрезвычайно пригодны для применения в диагностических способах при заболеваниях, связанных с нерегулируемой или нарушенной активностью Met киназы.

Может быть продемонстрировано, что соединения в соответствии с изобретением обладают антипролиферативным действием в условиях *in vivo* на модели ксенотрансплантированной опухоли. Соединения в соответствии с изобретением вводятся пациенту с гиперпролиферативным заболеванием, например, для ингибирования роста опухоли, для уменьшения воспаления, связанного с лимфопролиферативным заболеванием, для ингибирования отторжения трансплантата или неврологического повреждения в результате восстановления ткани и т.д. Эти соединения пригодны для профилактических или терапевтических целей. Как используется в настоящем изобретении, термин "лечение" применяется для обозначения как предотвращения заболеваний, так и лечения ранее существующих состояний. Предотвращение пролиферации достигается путем введения соединений в соответствии с изобретением до явного развития заболевания, например для предотвращения роста опухолей, предотвращения метастатического роста, уменьшения рестеноза, связанного с сердечно-сосудистой хирургией и т.д. Альтернативно, соединения применяются для лечения продолжающихся заболеваний путем стабилизации или улучшения клинических симптомов у пациента.

Хозяин или пациент может принадлежать к любому виду млекопитающих, например, такому как приматы, предпочтительно человек; грызуны, включая мышей, крыс и хомячков, кроликов; лошади, коровы, собаки, коты и т.д. Животные модели представляют интерес для экспериментальных исследований, поскольку они обеспечивают модель для лечения заболевания человека.

Чувствительность определенной клетки к лечению с помощью соединений в соответствии с изобретением может быть определена при исследованиях в условиях *in vitro*. В общем случае культуру клеток объединяют с соединением в соответствии с изобретением при различных концентрациях в течение периода времени, достаточного для того, чтобы позволить активным веществам индуцировать гибель клетки или ингибировать миграцию, обычно в интервале времени приблизительно от 1 ч до 1 недели. Для исследования в условиях *in vitro* можно использовать культивируемые клетки из образца биопсии. Затем подсчитывают жизнеспособные клетки, оставшиеся после обработки.

Доза будет изменяться в зависимости от конкретного применяемого соединения, конкретного заболевания, состояния пациента и т.д. Обычно терапевтическая доза будет достаточной для существенного уменьшения нежелательной популяции клеток в ткани-мишени, при поддержании жизнеспособности пациента. Лечение в общем случае продолжают до тех пор, пока не будет достигнуто существенного уменьшения, например по меньшей мере приблизительно 50% уменьшения популяции клеток, представляющих интерес, при этом лечение можно продолжать до тех пор, пока, по существу, в организме не будет определяться нежелательных клеток.

Для идентификации пути сигнальной трансдукции и определения взаимодействий между различными сигнальными путями различными учеными были разработаны приемлемые модели или модельные системы, например модели на основе культур клеток (например, Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) и модели трансгенных животных (например, White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). С целью проверки определенных этапов каскада для сигнальной трансдукции можно использовать соединения, которые препятствуют этому процессу, для модуляции сигнала (например, Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Соединения в соответствии с изобретением могут также быть полезными в качестве реагентов для тестирования зависимых от киназы путей сигнальной трансдукции у животных и/или на моделях культур клеток, а также на любом из клинических расстройств, указанных в данном описании.

Измерение киназной активности представляет собой известный способ, который может осуществить любой специалист в данной области. Общие аналитические системы для определения киназной активности с субстратами, например гистоном (например, Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, p. 333-338) или основным миелиновым белком, описаны в литературе (например, Campos-González, R. и Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, p. 14535).

Для идентификации ингибиторов киназы доступными являются различные аналитические системы. В исследовании сцинтилляционной схожести (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) и анализе флэш-планшетов измеряют радиоактивное фосфорилирование белка или пептида в качестве субстрата с γ АТФ. В присутствии ингибиторного соединения не выявляется никакого сигнала или выявляется снижение радиоактивного сигнала. Кроме того, в качестве аналитических способов являются полезными способы гомогенного переноса энергии флуоресцентного резонанса с разрешением во времени (HTR-FRET) и флуоресцентной поляризации (FP) (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

В других нерадиоактивных способах анализа на основе ELISA используются специфические фосфоантитела (фосфо-AB). Фосфо-AB связываются только с фосфорилированным субстратом. Это связывание может быть определено с использованием вторичного антиовечьего антитела, конъюгированного с пероксидазой, с помощью хемилюминесценции (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

Существует много заболеваний, связанных с нарушением регулирования пролиферации клеток и клеточной гибели (апоптоза). Состояния, которые представляют интерес, включают, но не ограничиваясь только ими, следующие состояния. Соединения в соответствии с изобретением являются полезными для

лечения разнообразных состояний, при которых существует пролиферация и/или миграция клеток гладкой мускулатуры и/или воспалительных клеток в слой интимы сосудов, что приводит к ограниченному потоку крови через этот сосуд, например в случае неинтимальных окклюзивных повреждений. Окклюзивные заболевания трансплантированных сосудов, которые представляют интерес, включают атеросклероз, коронарное сосудистое заболевание после трансплантации, стеноз в результате пересадки вен, периаанастомотический рестеноз в результате введения протеза, рестеноз после ангиопластики или внедрения стента и т.п.

Уровень техники

Дигидропиридазины для лечения злокачественного новообразования описаны в WO 03/037349 A1.

Другие пиридазины для лечения заболеваний иммунной системы, ишемических и воспалительных заболеваний, известны из EP 1043317 A1 и EP 1061077 A1.

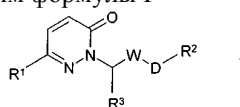
В EP 0738716 A2 и EP 0711759 B1 описаны другие дигидропиридазины и пиридазины в качестве фунгицидов и инсектицидов.

Другие пиридазины описаны в качестве кардиотонических средств в US 4397854.

В JP 57-95964 описаны другие пиридазины.

Сущность изобретения

Изобретение относится к соединениям формулы I



в которой R¹ представляет собой Ar;

R² представляет собой H, A, -[C(R³)₂]_nHet или O[C(R³)₂]_nHet;

R³ представляет собой H;

W представляет собой тиазолдиил, тиофендиил, фурандиил, пиридиндиил или пиримидиндиил, где эти радикалы могут быть также моно-, ди- или тризамещены Hal и/или A;

D представляет собой тиазолдиил, тиофендиил, фурандиил, пирролдиил, оксазолдиил, изоксазолдиил, пиразолдиил, имидазолдиил, тиадиазолдиил, пиридазиндиил, пиразиндиил, пиридиндиил или пиримидиндиил, где эти радикалы могут быть также моно-, ди- или тризамещены Hal и/или A;

A представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода;

Ar представляет собой фенил, который моно-, ди- или тризамещен Hal и/или CN;

Het представляет собой пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, пиперазинил, оксазолидинил или имидазолидинил, где эти радикалы могут быть также моно- или дизамещены =O и/или A;

Hal представляет собой F, Cl, Br или I;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4,

и их фармацевтически приемлемым солям, включая их смеси во всех соотношениях.

Соединения формулы I также охватывают гидраты и сольваты этих соединений, кроме того, фармацевтически пригодные производные.

Соединения формулы I также охватывают оптически активные формы (стереоизомеры), энантиомеры, рацематы, диастереоизомеры и гидраты и сольваты таких соединений. Под сольватами соединений подразумевают аддукты молекул инертного растворителя на соединениях, которые образуются благодаря их силе взаимного притяжения. Сольваты представляют собой, например, моно- или дигидраты или алкоголаты.

Под фармацевтически пригодными производными подразумевают, например, соли соединений в соответствии с изобретением, а также так называемые пролекарства соединений.

Под производными пролекарств подразумевают соединения формулы I, которые являются модифицированными, например, алкильными или ацильными группами, сахарами или олигопептидами и которые быстро расщепляются в организме с образованием активных соединений в соответствии с изобретением.

Это понятие также включает производные биоразлагаемых полимеров соединений в соответствии с изобретением, как описано, например, в Int. J. Pharm 115, 61-67 (1995).

Выражение "эффективное количество" обозначает количество лекарственного средства или фармацевтического активного компонента, которое вызывает в ткани, системе, животном или человеке биологическую или медицинскую ответную реакцию, которую предполагает или желает получить, например, исследователь или лечащий врач.

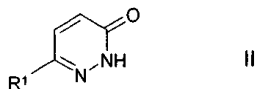
Дополнительно, выражение "терапевтически эффективное количество" обозначает то количество, которое имеет следующие последствия по сравнению с соответствующим субъектом, который не получал этого количества: улучшение лечения, излечение, предотвращение или элиминацию заболевания, синдрома, состояния, жалобы, расстройства или побочных действий, или также уменьшения прогрессирования заболевания, жалобы или расстройства.

Выражение "терапевтически эффективное количество" также охватывает количества, которые эффективны для повышения нормальной физиологической функции.

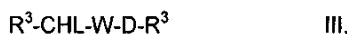
Изобретение также относится к применению смесей соединений формулы I, например смесей двух диастереомеров, например, в соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 или 1:1000. Особенно предпочтительными являются смеси стереоизомерных соединений.

Изобретение относится к соединениям формулы I и их солям и к способу получения соединений формулы I в соответствии с пп.1-12 и их фармацевтически приемлемых солей, таутомеров и стереоизомеров, который характеризуется тем, что:

а) соединение формулы II

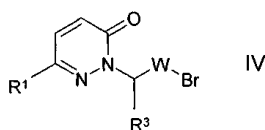


где R¹ имеет значения, указанные в п.1,
подвергают реакции с соединением формулы III



где W, D, R² и R³ имеют значения, указанные в п.1; и
L представляет собой Cl, Br, I или свободную или реакционноспособную функционально модифицированную OH группу; или

б) соединение формулы IV



где R¹, R³ и W имеют значения, указанные в п.1,
подвергают реакции с соединением формулы V



где D и R² имеют значения, указанные в п.1;
X представляет собой радикал сложного эфира бороновой кислоты; или
в) радикал R² превращают в другой радикал R² путем ацилирования или алкилирования аминогруппы; или
г) их выделяют в свободном состоянии из одного из их функциональных производных путем обработки сольволизующим или гидрогенолизующим агентом;
и/или основание или кислоту формулы I превращают в одну из его солей.

Выше и ниже радикалы W, D, R¹, R² и R³ имеют значения, указанные для формулы I, если специально не указано иначе.

Выражение "карбамоил" обозначает "аминокарбонил", и наоборот.

A представляет собой алкил, который является неразветвленным (линейным) или разветвленным и имеет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода.

A предпочтительно представляет собой метил, кроме того, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, кроме того, пентил, 1-, 2- или 3-метилбутил, 1,1-, 1,2- или 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, гексил, 1-, 2-, 3- или 4-метилпентил, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- или 3,3-диметилбутил, 1- или 2-этилбутил, 1-этил-1-метилпропил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2- или 1,2,2-триметилпропил, более предпочтительно, например, трифторметил.

A особенно предпочтительно представляет собой алкил, содержащий 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, предпочтительно метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, трифторметил, пентафторэтил или 1,1,1-трифторэтил.

Циклический алкил (циклоалкил) предпочтительно представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил.

R¹ предпочтительно представляет собой Ar.

R² предпочтительно представляет собой H, A, $-\text{[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{Het}$ или $\text{O[C(R}^3\text{)}_2\text{]}_n\text{Het}$.

R³ предпочтительно представляет собой H, метил или этил, особенно предпочтительно H.

Ar представляет собой, например, фенил, о-, м- или п-толил, о-, м- или п-этилфенил, о-, м- или п-пропилфенил, о-, м- или п-изопропилфенил, о-, м- или п-трет-бутилфенил, о-, м- или п-гидроксифенил, о-, м- или п-нитрофенил, о-, м- или п-аминофенил, о-, м- или п-(N-метиламино)фенил, о-, м- или п-(N-метиламинокарбонил)фенил, о-, м- или п-ацетидафенил, о-, м- или п-метоксифенил, о-, м- или п-этоксифенил, о-, м- или п-этоксикарбонилфенил, о-, м- или п-(N,N-диметиламино)фенил, о-, м- или п-(N,N-диметиламинокарбонил)фенил, о-, м- или п-(N-этиламино)фенил, о-, м- или п-(N,N-диэтиламино)фенил, о-, м- или п-фторфенил, о-, м- или п-бромфенил, о-, м- или п-хлорфенил, о-, м- или п-(метилсульфонамидо)фенил, о-, м- или п-(метилсульфонил)фенил, о-, м- или п-метилсульфанилфенил, о-, м- или п-цианофенил, о-, м- или п-карбоксифенил, о-, м- или п-метоксикарбонилфенил, о-, м- или п-аминсульфонилфенил, более предпочтительно 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-дифторфенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-дихлорфенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или

3,5-дибромфенил, 2,4- или 2,5-динитрофенил, 2,5- или 3,4-диметоксифенил, 3-нитро-4-хлорфенил, 3-амино-4-хлор-, 2-амино-3-хлор-, 2-амино-4-хлор-, 2-амино-5-хлор- или 2-амино-6-хлорфенил, 2-нитро-4-N,N-диметиламино- или 3-нитро-4-N,N-диметиламинофенил, 2,3-диаминофенил, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- или 3,4,5-трихлорфенил, 2,4,6-триметоксифенил, 2-гидрокси-3,5-дихлорфенил, п-йодфенил, 3,6-дихлор-4-аминофенил, 4-фтор-3-хлорфенил, 2-фтор-4-бромфенил, 2,5-дифтор-4-бромфенил, 3-бром-6-метоксифенил, 3-хлор-6-метоксифенил, 3-хлор-4-ацетамидофенил, 3-фтор-4-метоксифенил, 3-амино-6-метилфенил, 3-хлор-4-ацетамидофенил или 2,5-диметил-4-хлорфенил.

Ag особенно предпочтительно представляет собой фенил, который незамещен или одно-, двух- или тризамещен Hal и/или CN

Независимо от дальнейших замещений, Het представляет собой, например, 2- или 3-фурил, 2- или 3-тиенил, 1-, 2- или 3-пирролил, 1-, 2-, 4- или 5-имидазолил, 1-, 3-, 4- или 5-пиразолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 3-, 4- или 5-изоксазолил, 2-, 4- или 5-тиазолил, 3-, 4- или 5-изотиазолил, 2-, 3- или 4-пиридил, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинил, кроме того, предпочтительно 1,2,3-триазол-1-, -4- или -5-ил, 1,2,4-триазол-1-, -3- или 5-ил, 1- или 5-тетразолил, 1,2,3-оксадиазол-4- или -5-ил, 1,2,4-оксадиазол-3- или -5-ил, 1,3,4-тиадиазол-2- или -5-ил, 1,2,4-тиадиазол-3- или -5-ил, 1,2,3-тиадиазол-4- или -5-ил, 3- или 4-пиридазинил, пиразинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил, 4- или 5-изоиндолил, индазол-ил, 1-, 2-, 4- или 5-бензимидазолил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензопиразолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоксазолил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7- бензизоксазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензизотиазолил, 4-, 5-, 6- или 7-бенз-2,1,3-оксадиазолил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолил, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-циннолинил, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хиназолинил, 5- или 6-хиноксалинил, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8-2H-бензо-1,4-оксазинил, более предпочтительно 1,3-бензодиоксол-5-ил, 1,4-бензодиоксан-6-ил, 2,1,3-бензотиадиазол-4- или -5-ил, 2,1,3-бензоксадиазол-5-ил или дибензо-фуранил.

Гетероциклические радикалы также могут быть полностью или частично гидрированными.

Независимо от дальнейших замещений, Het, Het¹ и Het² соответственно также могут представлять собой, например, 2,3-дигидро-2-, -3-, -4- или -5-фурил, 2,5-дигидро-2-, -3-, -4- или 5-фурил, тетрагидро-2- или -3-фурил, 1,3-диоксолан-4-ил, тетрагидро-2- или -3-тиенил, 2,3-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пирролил, 2,5-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пирролил, 1-, 2- или 3-пирролидинил, тетрагидро-1-, -2- или -4-имидазолил, 2,3-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пиразолил, тетрагидро-1-, -3- или -4-пиразолил, 1,4-дигидро-1-, -2-, -3- или -4-пиридил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- или -6-пиридил, 1-, 2-, 3- или 4-пиперидинил, 2-, 3- или 4-морфолинил, тетрагидро-2-, -3- или -4-пиранил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксан-2-, -4- или -5-ил, гексагидро-1-, -3- или -4-пиридазинил, гексагидро-1-, -2-, -4- или -5-пиримидинил, 1-, 2- или 3-пиперазинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- или -8-хинолил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- или -8-изохинолил, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8- 3,4-дигидро-2H-бензо-1,4-оксазинил, более предпочтительно 2,3-метилендиоксифенил, 3,4-метилендиоксифенил, 2,3-этилендиоксифенил, 3,4-этилендиоксифенил, 3,4-(диформетилендиокси)фенил, 2,3-дигидробензо-фуран-5- или 6-ил, 2,3-(2-оксометилендиокси)фенил или также 3,4-дигидро-2H-1,5-бензодиоксепин-6-или -7-ил, кроме того, предпочтительно 2,3-дигидробензофуранил, 2,3-дигидро-2-оксофуранил, 3,4-дигидро-2-оксо-1H-хиназолинил, 2,3-дигидробензоксазолил, 2-оксо-2,3-дигидробензоксазолил, 2,3-дигидробензимидазолил, 1,3-дигидроиндол, 2-оксо-1,3-дигидроиндол или 2-оксо-2,3-дигидробензимидазолил.

Het особенно предпочтительно представляет собой пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, пиперазинил, оксазолидинил или имидазолидинил, где радикалы также могут быть одно- или двухзамещены =O и/или A.

Het¹ предпочтительно представляет собой пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, пиперазинил, оксазолидинил или имидазолидинил, где радикалы также могут быть одно- или двухзамещены =O и/или A.

Независимо от дальнейших замещений, W представляет собой, например, фуранил, тиофендиил, пирролдиил, имидазолдиил, пиразолдиил, оксазолдиил, изоксазолдиил, тиазолдиил, изотиазолдиил, пиридиндиил, пиримидиндиил, кроме того, предпочтительно триазолдиил, оксадиазолдиил, тиадиазолдиил, пиридазиндиил, пиразиндиил.

Гетероциклические радикалы также могут быть частично гидрированными.

W соответственно также представляет собой, например, дигидрофурандиил или дигидропиридиндиил.

W особенно предпочтительно представляет собой тиазолдиил, тиофендиил, фурандиил, пиридиндиил или пиримидиндиил, где радикалы также могут быть одно-, двух- или тризамещены Hal и/или A.

Независимо от дальнейших замещений, D представляет собой, например, фуранил, тиофендиил, пирролдиил, имидазолдиил, пиразолдиил, оксазолдиил, изоксазолдиил, тиазолдиил, изотиазолдиил, пиридиндиил, пиримидиндиил, кроме того, предпочтительно триазолдиил, оксадиазолдиил, тиадиазолдиил, пиридазиндиил, пиразиндиил.

Гетероциклические радикалы также могут быть частично гидрированными.

W соответственно также представляет собой, например, дигидрофурандиил или дигидропиридиндиил.

W особенно предпочтительно представляет собой тиазолдиил, тиофендиил, фурандиил, пирролдиил, оксазолдиил, изоксазолдиил, пиразолдиил, имидазолдиил, тиадиазолдиил, пиридазиндиил, пиразиндиил, пиридиндиил или пиримидиндиил, где радикалы также могут быть одно-, двух- или тризамещены Hal и/или A.

Hal предпочтительно представляет собой F, Cl или Br, но также I, особенно предпочтительно F или Cl.

Для всего изобретения все радикалы, которые встречаются более одного раза, могут быть одинаковыми или различными, т.е. они независимы друг от друга.

Соединения формулы I могут иметь один или несколько хиральных центров и поэтому встречаются в различных стереоизомерных формах. Формула I охватывает все эти формы.

Таким образом, изобретение относится, в частности, к соединениям формулы I, в которых по меньшей мере один из указанных радикалов имеет одно из предпочтительных значений, указанных выше.

Некоторые предпочтительные группы соединений могут быть представлены следующими подформулами Ia-Ij, которые соответствуют формуле I и в которых значения радикалов существенно не отличаются от значений, приведенных для формулы I, но в которых

в Ia A представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода;

в Ib Ar представляет собой фенил, который одно-, двух- или тризамещен Hal и/или CN;

в Ic R¹ представляет собой Ar;

в Id R² представляет собой H, A, -[C(R³)₂]_nHet или O[C(R³)₂]_nHet;

в Ie R³ представляет собой H;

в If W представляет собой тиазолдиил, тиофендиил, фурандиил, пиридиндиил или пиримидиндиил, где радикалы также могут быть одно-, двух- или тризамещены Hal и/или A;

в Ig D представляет собой тиазолдиил, тиофендиил, фурандиил, пирролдиил, оксазолдиил, изоксазолдиил, пиразолдиил, имидазолдиил, тиадиазолдиил, пиридазиндиил, пиразиндиил, пиридиндиил или пиримидиндиил, где радикалы также могут быть одно-, двух- или тризамещены Hal и/или A;

в Ih Het представляет собой пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, пиперазинил, оксазолидинил или имидазолидинил, где радикалы также могут быть одно- или двухзамещены =O и/или A;

в Ii Het¹ представляет собой пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, пиперазинил, оксазолидинил или имидазолидинил, где радикалы также могут быть одно- или двухзамещены =O и/или A;

в Ij R¹ представляет собой Ar,

R² представляет собой H, A, -[C(R³)₂]_nHet или O[C(R³)₂]_nHet,

R³ представляет собой H,

W представляет собой тиазолдиил, тиофендиил, фурандиил, пиридиндиил или пиримидиндиил, где радикалы также могут быть одно-, двух- или тризамещены Hal

и/или A, D представляет собой тиазолдиил, тиофендиил, фурандиил, пирролдиил, оксазолдиил, изоксазолдиил, пиразолдиил, имидазолдиил, тиадиазолдиил, пиридазиндиил, пиразиндиил, пиридиндиил или пиримидиндиил, где радикалы также могут быть одно-, двух- или тризамещены Hal и/или A,

A представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода,

Ar представляет собой фенил, который одно-, двух- или тризамещен Hal и/или CN,

Het представляет собой пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, пиперазинил, оксазолидинил или имидазолидинил, где радикалы также могут быть одно- или двухзамещены =O и/или A,

Hal представляет собой F, Cl, Br или I,

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

и их фармацевтически приемлемые соли, таутомеры и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях.

Соединения формулы I, а также исходные вещества для их получения могут, кроме того, быть получены при помощи методов, известных per se, как описано в литературе (например, в стандартных работах, таких как Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Методы органической химии], Georg-Thieme-Verlag, Штутгарт), в соответствии с условиями реакций, которые известны и приемлемы для указанных реакций. Также при этом можно применять разнообразные модификации, которые известны per se, но о которых здесь подробно не упоминается.

Исходные соединения формул II и III, как правило, известны. Однако если они являются новыми, то они могут быть получены методами, известными per se. Используемые пиридазины формулы II, если они не являются коммерчески доступными, обычно могут быть получены с помощью способа W.J. Coates, A. McKillop, Synthesis, 1993, 334-342.

Соединения формулы I предпочтительно могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы II с соединением формулы III. В соединениях формулы III L предпочтительно представляет собой Cl, Br, I или свободную или реакционноспособную модифицированную ОН-группу, такую как,

например, активированный сложный эфир, имидазолид или алкилсульфонилокси, содержащий 1-6 атомов углерода (предпочтительно метилсульфонилокси или трифторметилсульфонилокси) или арилсульфонилокси, содержащий 6-10 атомов углерода (предпочтительно фенил- или п-толилсульфонилокси).

Обычно реакцию осуществляют в присутствии вещества, связывающего кислоту, предпочтительно органического основания, такого как DIPEA, триэтиламин, диметиланилин, пиридин или хинолин. Прибавление гидроксида щелочного или щелочно-земельного металла, карбоната или бикарбоната или другой соли слабой кислоты щелочных или щелочно-земельных металлов, предпочтительно калия, натрия, кальция или цезия, также может являться благоприятным.

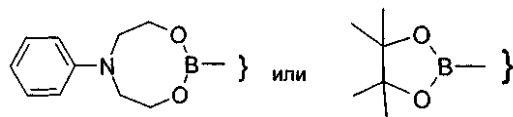
В зависимости от применяемых условий, продолжительность реакции находится в интервале от нескольких минут до 14 дней, температура реакции находится в интервале приблизительно от -30 до 140°C, обычно в интервале от -10 до 90°C, более предпочтительно от приблизительно 0 до приблизительно 70°C.

Примерами подходящих инертных растворителей являются углеводороды, такие как гексан, петролейный эфир, бензол, толуол или ксилол; хлорированные углеводороды, такие как трихлорэтилен, 1,2-дихлорэтан, четыреххлористый углерод, хлороформ или дихлорметан; спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол, н-пропанол, н-бутанол или трет-бутанол; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) или диоксан; гликолевые эфиры, такие как этиленгликольмонометиловый или моноэтиловый эфир, этиленгликольдиметиловый эфир (диглим); кетоны, такие как ацетон или бутанон; амиды, такие как ацетамид, диметилацетамид или диметилформамид (ДМФА); нитрилы, такие как ацетонитрил; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид (ДМСО); сероуглерод, карбоновые кислоты, такие как муравьиная кислота или уксусная кислота, нитросоединения, такие как нитрометан или нитробензол; сложные эфиры, такие как этилацетат, или смеси указанных растворителей.

Особенно предпочтительными являются ацетонитрил, дихлорметан и/или ДМФА.

Соединения формулы I, кроме того, предпочтительно могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы IV с соединением формулы V в сочетании Сузуки.

В соединениях формулы V X представляет собой радикал сложного эфира бороновой кислоты, предпочтительно



Реакцию осуществляют в стандартных условиях сочетания Сузуки.

Кроме того, представляется возможным превращать соединения формулы I в другое соединение формулы I путем превращения радикала R² в другой радикал R², например, путем восстановления нитрогрупп до аминогрупп (например, путем гидрирования на никеле Ренея или Pd/угле в инертном растворителе, таком как метанол или этанол).

Кроме того, свободные аминогруппы могут быть ацилированы подходящим образом с помощью хлорангидрида или ангидрида кислоты или алкилированы с помощью незамещенного или замещенного алкилгалогенида, благоприятно в инертном растворителе, таком как дихлорметан или ТГФ, и/или в присутствии основания, такого как триэтиламин или пиридин, при температуре в интервале от -60 до 30°C.

Соединения формулы I также могут быть получены их выделением в свободном состоянии из их функциональных производных путем сольволиза, в частности гидролиза, или путем гидрогенолиза.

Предпочтительными исходными веществами для сольволиза или гидрогенолиза являются те, которые содержат соответствующие защищенные amino и/или гидроксильные группы вместо одной или больше свободных amino и/или гидроксильных групп, предпочтительно те, которые несут аминокзащитную группу вместо атома водорода, связанного с атомом азота, например те, которые соответствуют формуле I, но несут NHR' группу (в которой R' представляет собой аминокзащитную группу, например BOC или CBZ) вместо NH₂ группы.

Кроме того, предпочтительными являются исходные вещества, которые несут гидроксилзащитную группу вместо атома водорода гидроксильной группы, например те, которые соответствуют формуле I, но содержат R''O-фенильную группу (в которой R'' представляет собой гидроксилзащитную группу) вместо гидроксифенильной группы.

Также существует возможность присутствия в молекуле исходного вещества множества - одинаковых или различных - защищенных amino и/или гидроксильных групп. Если присутствующие защитные группы отличаются друг от друга, то во многих случаях они могут быть отщеплены селективно.

Понятие "аминозащитная группа" в общем известно и относится к группам, которые являются подходящими для защиты (блокирования) аминогруппы от химических реакций, но которые легко удаляются после того, как желательная химическая реакция была проведена в другой части молекулы. Типичными такими группами являются, в частности, незамещенная или замещенная ацильная группа, арильная группа, аралкоксиметильная группа или аралкильная группа. Так как аминокзащитные группы удаляют после желательной реакции (или последовательности реакций), то их тип и размер не являются, кроме

того, критическими; однако предпочтение отдается тем, которые имеют 1-20, в особенности 1-8 атомов углерода. Понятие "ацильная группа" следует понимать в самом широком смысле в связи с настоящим способом. Оно включает ацильные группы, производные от алифатических, арилифатических, ароматических или гетероциклических карбоновых кислот или сульфоновых кислот и, в частности, алкоксикарбонильные, арилалкоксикарбонильные и особенно арилалкоксикарбонильные группы. Примерами таких ацильных групп являются алканойл, такой как ацетил, пропионил и бутирил; арилалканойл, такой как фенилацетил; ароил, такой как бензойл и толил; арилалкоксикарбонил, такой как POA; алкоксикарбонил, такой как метоксикарбонил, этоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, BOC и 2-йодэтоксикарбонил; арилалкоксикарбонил, такой как CBZ ("карбобензоксид"), 4-метоксибензилоксикарбонил и Fmoc; и арилсульфонил, такой как Mtr, Pbf и Pmc. Предпочтительными аминоксигнильными группами являются BOC и Mtr, кроме того, CBZ, Fmoc, бензил и ацетил.

Понятие "гидроксигнильная группа" также в общем известно и относится к группам, которые являются подходящими для защиты гидроксигнильной группы от химических реакций, но которые легко удаляются после того, как желательная химическая реакция была проведена в другой части молекулы. Типичными такими группами являются указанные выше незамещенные или замещенные арильная, арилалкильная или ацильная группы, кроме того, также алкильные группы. Природа и размер гидроксигнильных групп не являются критическими, так как их удаляют после желательной химической реакции или последовательности реакций; предпочтение отдается группам, которые имеют 1-20, в особенности 1-10 атомов углерода. Примерами гидроксигнильных групп являются, в числе других, трет-бутоксикарбонил, бензил, п-нитробензойл, п-толуолсульфонил, трет-бутил и ацетил, где бензил и трет-бутил являются особенно предпочтительными. Группы COOH в аспарагиновой кислоте и глутаминовой кислоте предпочтительно защищены в виде их трет-бутиловых эфиров (например, Asp(OBut)).

Соединения формулы I выделяют в свободном состоянии из их функциональных производных - в зависимости от используемых защитных групп - например применяя сильные кислоты, преимущественно применяя TFA или перхлорную кислоту, но также используют другие сильные неорганические кислоты, такие как соляная кислота или серная кислота, сильные органические карбоновые кислоты, такие как трихлоруксусная кислота, или сульфоновые кислоты, такие как бензол- или п-толуолсульфоновая кислота. Присутствие дополнительного инертного растворителя допускается, но не всегда необходимо. Приемлемыми инертными растворителями предпочтительно являются органические, например карбоновые, кислоты, такие как уксусная кислота, простые эфиры, такие как тетрагидрофуран или диоксан, амиды, такие как DMF, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, кроме того, также спирты, такие как метанол, этанол или изопропанол, и вода. Также приемлемыми являются смеси указанных выше растворителей. TFA предпочтительно используют в избытке без добавления другого растворителя и перхлорную кислоту предпочтительно используют в виде смеси уксусной кислоты и 70% перхлорной кислоты в соотношении 9:1. Температура реакций для осуществления расщепления предпочтительно находится в интервале между приблизительно 0 и приблизительно 50°C, предпочтительно между 15 и 30°C (комнатная температура).

BOC, OBut, Pbf, Pmc и Mtr группы могут, например, предпочтительно быть отщеплены при использовании TFA в дихлорметане или при использовании приблизительно 3-5 н. HCl в диоксане при 15-30°C и Fmoc группа может быть отщеплена при использовании приблизительно 5-50% раствора диметиламина, диэтиламина или пиперидина в DMF при 15-30°C.

Тритильная группа применяется для защиты аминокислот гистидина, аспарагина, глутамина и цистеина. Их отщепляют, в зависимости от желательного конечного продукта, с помощью TFA/10% тиофенола, где тритильная группа отщепляется от всех указанных аминокислот; с помощью TFA/анизол или TFA/тиоанизол отщепляется только тритильная группа от His, Asn и Gln, тогда как она остается на боковой цепи Cys. Pbf (пентаметилбензофуранил) группа используется для защиты Arg. Она отщепляется, например, с помощью TFA в дихлорметане.

Защитные группы, которые могут быть удалены гидрогенолитически (например, CBZ или бензил), могут быть отщеплены, например, обработкой водородом в присутствии катализатора (например, катализатора на основе благородного металла, такого как палладий, предпочтительно на подложке, такой как уголь). При этом подходящими растворителями являются растворители, указанные выше, в частности, например, спирты, такие как метанол или этанол, или амиды, такие как DMF. Гидрогенолиз в основном проводится при температурах в интервале между приблизительно 0 и 100°C и давлении между приблизительно 1 и 200 бар, предпочтительно при 20-30°C и 1-10 бар. Гидрогенолиз CBZ группы происходит успешно, например, на 5-10% Pd/C в метаноле или при использовании формиата аммония (вместо водорода) на Pd/C в метаноле/DMF при 20-30°C.

Фармацевтические соли и другие формы.

Соединения, раскрытые в изобретении, могут использоваться в своей заключительной несольевой форме. С другой стороны, настоящее изобретение также относится к применению таких соединений в форме их фармацевтически приемлемых солей, которые могут быть получены с помощью разнообразных органических и неорганических кислот и оснований в соответствии со способами, хорошо известными в данной области техники. Фармацевтически приемлемые формы солей соединений формулы I

готовят, главным образом, при использовании традиционных способов. В случае если соединение формулы I содержит группу карбоновой кислоты, то его приемлемая соль может быть образована с помощью реакции соединения с приемлемым основанием для получения соответствующей соли присоединения основания. Примерами таких оснований являются гидроксиды щелочных металлов, включая гидроксид калия, гидроксид натрия и гидроксид лития; гидроксиды щелочно-земельных металлов, такие как гидроксид бария и гидроксид кальция; алкоксиды щелочных металлов, например этанолят калия и пропанолят натрия; а также различные органические основания, такие как пиперидин, диэтаноламин и N-метилглутамин. Сюда также включены соли алюминия соединений формулы I. Для некоторых соединений формулы I соли присоединения кислоты могут быть образованы путем обработки указанных соединений фармацевтически приемлемыми органическими и неорганическими кислотами, например гидрогалогенидами, такими как гидрохлорид, гидробромид или гидройодид; другими минеральными кислотами и их соответствующими солями, такими как, сульфат, нитрат или фосфат и др.; и алкил- и моноарилсульфонатами, такими как этансульфонат, толуолсульфонат и бензолсульфонат; и другими органическими кислотами и их соответствующими солями, такими, как ацетат, трифторацетат, тартрат, малеат, сукцинат, цитрат, бензоат, салицилат, аскорбат и др. Таким образом, фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты соединений формулы I включают следующие соли, но не ограничиваясь только ими: ацетат, адипат, альгинат, аргинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат (безилат), бисульфат, бисульфит, бромид, бутират, камфорат, камфорсульфонат, каприлат, хлорид, хлорбензоат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, дигидрофосфат, динитробензоат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, галактерат (из слизи кислоты), галактуронат, глюкогептаноат, глюконат, глутамат, глицерофосфат, гемисукцинат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гиппурат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, йодид, изетионат, изобутират, лактат, лактобионат, малат, малеат, малонат, манделат, метафосфат, метансульфонат, метилбензоат, моногидрофосфат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, оксалат, олеат, пальмоат, пектинат, персульфат, фенилацетат, 3-фенилпропионат, фосфат, фосфонат, фталат.

Кроме того, основные соли соединений в соответствии с изобретением включают, но не ограничиваясь только ими, соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа(III), железа(II), лития, магния, марганца(III), марганца(II), калия, натрия и цинка. Предпочтительными среди перечисленных выше солей являются аммонийные; соли щелочных металлов натрия и калия и соли щелочно-земельных металлов кальция и магния. Соли соединений формулы I, которые имеют происхождение от фармацевтически приемлемых органических нетоксических оснований, включают, но не ограничиваясь только ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, также включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, например аргинин, бетаин, кофеин, хлорпрокаин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин (бензатин), дициклогексиламин, диэтаноламин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидабамин, изопропиламин, лидокаин, лизин, меглумин, N-метил-D-глюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминные смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтаноламин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин и трис-(гидроксиметил)метиламин (триметиламин).

Соединения в соответствии с настоящим изобретением, которые включают основные азотсодержащие группы, могут быть кватернизированы с помощью таких агентов, как C₁-C₄-алкилгалогениды, например метил-, этил-, изопропил- и трет-бутилхлорид, бромид и йодид; ди-C₁-C₄-алкилсульфаты, например диметил-, диэтил- и диамилсульфат; C₁₀-C₁₈-алкилгалогениды, например децил-, додецил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлорид, бромид и йодид; и арил-C₁-C₄-алкилгалогениды, например бензилхлорид и фенетилбромид. Указанные соли позволяют получать как растворимые в воде, так и растворимые в масле соединения в соответствии с изобретением.

Предпочтительные фармацевтические соли, указанные выше, включают, но не ограничиваясь только ими, ацетат, трифторацетат, безилат, цитрат, фумарат, глюконат, гемисукцинат, гиппурат, гидрохлорид, гидробромид, изетионат, манделат, меглумин, нитрат, олеат, фосфонат, пивалат, фосфат натрия, стеарат, сульфат, сульфосалицилат, тартрат, тиомалат, тозилат и триметиламин.

Особенно предпочтительными являются гидрохлорид, дигидрохлорид, гидробромид, малеат, мезилат, фосфат, сульфат и сукцинат.

Кислотно-аддитивные соли основных соединений формулы I получают путем приведения в контакт формы свободных оснований с достаточным количеством желаемой кислоты для получения соли традиционным способом. Свободное основание можно регенерировать путем приведения в контакт формы соли с основанием и выделения свободного основания традиционным способом. Формы свободного основания в некоторой степени отличаются от своих соответствующих форм солей своими определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, однако во всем остальном соли являются эквивалентными своим соответствующим формам свободных оснований для целей настоящего изобретения.

Как было указано, фармацевтически приемлемые соли присоединения основания соединений формулы I образуются с металлами или аминами, такими как щелочные металлы и щелочно-земельные ме-

таллы или органические амины. Предпочтительные металлы представляют собой натрий, калий, магний и кальций. Предпочтительные органические амины представляют собой N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, N-метил-D-глюкамин и прокаин.

Соли присоединения основания кислот соединений в соответствии с изобретением получают путем приведения в контакт формы свободной кислоты с достаточным количеством желаемого основания для получения соли традиционным способом. Форма свободной кислоты может быть регенерирована путем приведения в контакт формы соли с кислотой и выделения формы свободной кислоты известным способом. Формы свободной кислоты в некоторой степени отличаются от своих соответствующих форм солей определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, однако во всем остальном соли являются эквивалентными своим соответствующим формам свободных кислот для целей настоящего изобретения.

Если соединение в соответствии с изобретением включает более чем одну группу, которая способна к образованию фармацевтически приемлемых солей этого типа, то изобретение также охватывает составные соли. Примеры типичных составных форм солей включают, но не ограничиваясь только ими, битартрат, диацетат, дифумарат, димеглумин, дифосфат, динатрий и тригидрохлорид.

В свете описанного выше можно увидеть, что выражение "фармацевтически приемлемая соль" в контексте данного описания предназначено для обозначения активного компонента, который включает соединение формулы I в форме своей соли, особенно в том случае, если указанная форма соли обеспечивает указанному активному компоненту улучшенные фармакокинетические свойства по сравнению со свободной формой указанного активного компонента или любой другой солью указанного активного компонента, которые использовались ранее. Фармацевтически приемлемая форма соли активного компонента может также изначально обеспечивать желаемое фармакокинетическое свойство указанному активному компоненту, которым он ранее не обладал, а также может даже положительно влиять на фармакодинамику указанного активного компонента в отношении его терапевтической активности в организме.

Изобретение, кроме того, относится к лекарственным средствам, содержащим по меньшей мере одно соединение формулы I и/или его фармацевтически пригодные соли, таутомеры и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях, и, необязательно, наполнители и/или вспомогательные вещества.

Лекарственные препараты могут вводиться в виде дозированных единиц, которые содержат заранее установленное количество активного компонента на дозированную единицу. Такая единица может включать, например, от 0,5 мг до 1 г, предпочтительно от 1 до 700 мг, более предпочтительно от 5 до 100 мг соединения в соответствии с изобретением, в зависимости от состояния, подвергаемого лечению, способа введения, а также возраста, веса тела и состояния пациента, или фармацевтические композиции могут вводиться в виде дозированных единиц, которые содержат заранее установленное количество активного компонента на дозированную единицу. Предпочтительными дозированными единицами лекарственных препаратов являются те, которые содержат суточную дозу или часть суточной дозы, как указано выше, или соответствующую порцию их активного компонента. Лекарственные средства этого типа также могут быть получены способом, который хорошо известен в области фармацевтики.

Лекарственные препараты могут адаптироваться для введения при помощи любого подходящего способа, например путем перорального (включая буккальное или подъязычное), ректального, назального, местного (включая буккальное, подъязычное или трансдермальное), вагинального или парентерального (включая подкожное, внутримышечное, внутривенное или внутрикожное) введения. Такие препараты могут быть приготовлены с помощью любого способа, известного в области фармацевтики, например путем объединения активного компонента с наполнителем(ями) или вспомогательным(ыми) веществом(ами).

Лекарственные препараты, адаптированные для перорального введения, могут вводиться в виде отдельных единиц, таких как, например, капсулы или таблетки; порошки или гранулы; растворы или суспензии в водных или неводных жидкостях; пищевых пен или пенистых пищевых продуктов или жидких эмульсий масло-в-воде или жидких эмульсий вода-в-масле.

Так, например, в случае перорального введения в виде таблетки или капсулы активный компонент может быть объединен с пероральным, нетоксичным и фармацевтически приемлемым инертным наполнителем, таким как, например, этанол, глицерин, вода и т.п. Порошки получают путем измельчения соединения до подходящего небольшого размера и смешивания его с фармацевтическим наполнителем, измельченным аналогичным способом, таким как, например, пищевой углеводород, такой как, например, крахмал или маннит. Также можно добавлять ароматизатор, консервант, диспергирующее вещество и краситель.

Капсулы получают путем приготовления порошковой смеси, как описано выше, и заполняют ею желатиновые капсулы определенной формы. Перед заполнением капсул порошковой смеси можно добавлять скользящие и смазывающие вещества, такие как, например, высокодисперсная кремниевая кислота, тальк, стеарат магния, стеарат кальция или полиэтиленгликоль в твердой форме. Для улучшения

доступности лекарственного средства, заключенного в капсулу, также можно добавлять дезинтегрирующее вещество или солилизатор, такой как, например, агар-агар, карбонат кальция или карбонат натрия.

Дополнительно, если это является желательным или необходимым, в смесь также можно добавлять подходящие связующие, смазывающие вещества, дезинтеграторы, а также красители. Подходящими связующими являются крахмал, желатин, природные сахара, такие как, например, глюкоза или бета-лактоза, подсластители, приготовленные из кукурузы, естественных и синтетических резин, такие как, например, аравийская камедь, трагакантовая камедь или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, воски и т.п. Смазывающие вещества, которые могут применяться в таких дозированных формах, включают олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.п. Дезинтеграторы включают, но не ограничиваясь только ими, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т.п. Лекарственные средства в виде таблеток получают, например, путем приготовления порошковой смеси, гранулирования или сухого прессования смеси, добавления смазывающего вещества и дезинтегратора и прессования полученной смеси в таблетки. Порошковую смесь готовят путем смешивания соединения, измельченного подходящим образом, с разбавителем или основанием, как описано выше, и необязательно со связующим, таким как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинат, желатин или поливинилпирролидон, замедлителем растворения, таким как, например, парафин, усилителем поглощения, таким как, например, четвертичная соль, и/или абсорбентом, таким как, например, бентонит, каолин или дикальцийфосфат. Порошковую смесь можно гранулировать путем смачивания со связующим, таким как, например, сироп, крахмальная паста, слизь акации или растворы целлюлозы или полимерных веществ и прессования ее через сито. В качестве альтернативы грануляции порошковую смесь можно пропускать через таблетировочную машину, получая куски неправильной формы, которые распадаются, образуя гранулы. Гранулы можно замасливать путем добавления стеариновой кислоты, стеарата, талька или минерального масла для предотвращения слипания в таблетировочной литейной форме. После этого смазанную смесь спрессовывают, получая таблетки. Соединения в соответствии с изобретением также можно объединять с сыпучим инертным наполнителем и затем подвергать прямому прессованию, получая таблетки без осуществления стадий грануляции или сухого прессования. Таблетки также можно покрывать прозрачным или светонепроницаемым защитным слоем, состоящим из шеллакового запечатывающего слоя, слоя сахара или полимерного вещества и глянцевого слоя воска. К этим покрытиям также можно добавлять красители для возможности различения между разными дозируемыми единицами.

Жидкости для перорального введения, такие как, например, раствор, сиропы и эликсиры, могут быть приготовлены в виде дозируемых единиц таким образом, чтобы они содержали заранее установленное количество соединения. Сиропы могут быть получены путем растворения соединения в водном растворе с подходящим ароматизатором, тогда как эликсиры готовят с применением нетоксичного спиртового наполнителя. Суспензии могут быть приготовлены путем диспергирования соединения в нетоксичном наполнителе. Также можно добавлять солилизаторы и эмульсификаторы, такие как, например, этоксифирированные изостеариловые спирты и полиоксиэтиленовые эфиры сорбита, консерванты, ароматические добавки, такие как, например, масло мяты перечной, или натуральные заменители сахара или сахарин, или другие искусственные заменители сахара и т.п.

Лекарственные препараты для перорального введения в виде дозированных единиц могут быть инкапсулированы в микрокапсулы, если это является желательным. Также лекарственный препарат может быть приготовлен таким образом, чтобы пролонгировать или замедлить высвобождение, например, путем применения покрытий или заделывания требуемого вещества в полимеры, воск и т.п.

Соединения формулы I и их соли, таутомеры и стереоизомеры также могут вводиться в виде липосомных систем доставки, таких как, например, небольшие однослойные пузырьки, большие однослойные пузырьки и многослойные пузырьки. Липосомы могут быть образованы с помощью различных фосфолипидов, таких как, например, холестерин, стеариламин или фосфатидилхолин.

Соединения формулы I и их соли, таутомеры и стереоизомеры также могут доставляться с помощью моноклональных антител в качестве индивидуальных носителей, к которым присоединены молекулы соединения. Соединения также могут быть соединены с растворимыми полимерами в качестве нацеливающих носителей лекарственных средств. Такими полимерами могут являться поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламидофенол, полигидроксиэтиласпартамидофенол или полиэтиленоксид полилизина, замещенный пальмитоиловыми радикалами. Кроме того, соединения можно связывать с биоразлагаемыми полимерами, которые пригодны для обеспечения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например полимолочной кислотой, поли-ε-капролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортоэфирами, полиацетатами, полигидроксипиранами, полицианоакрилатами и перекрестно сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей.

Лекарственные препараты, адаптированные для трансдермального введения, могут вводиться в виде независимых пластырей для удлиненного тесного контакта с эпидермисом реципиента. Таким образом, например, активный компонент может доставляться из пластыря путем ионофореза, как в общем

описано в *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Фармацевтические композиции, адаптированные для местного введения, могут быть приготовлены в виде мазей, кремов, суспензий, лосьонов, порошков, растворов, паст, гелей, спреев, аэрозолей или масел.

Для лечения глаз или других наружных тканей, например рта и кожи, предпочтительно применяются лекарственные препараты в виде местной мази или крема. Для приготовления лекарственного препарата в виде мази активный компонент может применяться с парафиновым или смешивающимся с водой мазевым основанием. Альтернативно, для получения крема активный компонент может быть приготовлен с основой для крема типа масло-в-воде или основой вода-в-масле.

Лекарственные препараты, адаптированные для местного введения в глаза, включают глазные капли, в которых активный компонент растворен или суспендирован в подходящем носителе, предпочтительно в водном растворителе.

Лекарственные препараты, адаптированные для местного введения в полость рта, включают лепешки, пастилки и жидкости для полоскания рта.

Лекарственные препараты, адаптированные для ректального введения, могут вводиться в виде суппозитория или клизм.

Лекарственные препараты, адаптированные для интраназального введения, в которых носитель представляет собой твердое вещество, включают крупный порошок, имеющий размер частичек, например, в интервале 20-500 мкм, который вводится путем вдыхания, т.е. путем быстрого вдоха через нос из контейнера, содержащего порошок, который придерживают возле носа. Подходящие лекарственные препараты для введения в виде интраназального аэрозоля или носовых капель с жидкостью в качестве носителя включают растворы активного вещества в воде или в масле.

Лекарственные препараты, адаптированные для введения путем ингаляции, включают тонкоизмельченные частички в виде пыли или тумана, которые могут быть получены с помощью различных диспергирующих устройств под давлением с аэрозолями, распылителями или инсуффляторами.

Лекарственные препараты, адаптированные для вагинального введения, могут вводиться в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или аэрозолей.

Лекарственные препараты, адаптированные для парентерального введения, включают водные или неводные стерильные растворы для инъекций, содержащие антиоксиданты, буферы, бактериостатические вещества и растворенные вещества, с помощью которых лекарственное средство поддерживается изотоническим по отношению к крови реципиента, подвергаемого лечению; и водные или неводные стерильные суспензии, которые могут содержать суспензионную среду и загустители. Лекарственные препараты могут вводиться с помощью емкостей для однократного или многократного введения, например запечатанных ампул и флаконов, и храниться в лиофилизированном состоянии, при этом непосредственно перед введением необходимо только добавить стерильную жидкость-носитель, например воду для инъекций. Растворы и суспензии для инъекций, приготовленные согласно рецептуре, могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Также является очевидным, что дополнительно к вышеописанным составляющим, лекарственные препараты также могут содержать другие вещества, которые используются в данной области для конкретных типов лекарственных средств; например лекарственные препараты, пригодные для перорального введения, могут содержать ароматизаторы.

Терапевтически эффективное количество соединения формулы I зависит от многих факторов, включая, например, возраст и вес животного, определенное состояние, которое необходимо лечить, и его тяжесть, природу лекарственного средства и способ введения, и в конечном счете оно может быть определено лечащим врачом или ветеринаром. Тем не менее, эффективное количество соединения в соответствии с изобретением для лечения роста опухолей, например рака ободочной кишки или молочной железы, как правило, находится в интервале от 0,1 до 100 мг/кг веса тела реципиента (млекопитающего) в сутки и предпочтительно обычно находится в интервале от 1 до 10 мг/кг веса тела в сутки. Следовательно, действующее суточное количество для взрослого млекопитающего весом 70 кг обычно может составлять от 70 до 700 мг, причем это количество может вводиться в виде отдельной дозы один раз в день или обычно в виде циклов частичных доз (таких как, например, два, три, четыре, пять или шесть раз) в день таким образом, что общая суточная доза является аналогичной. Эффективное количество его соли или сольвата или физиологически функционального производного может быть определено в виде доли эффективного количества соединения в соответствии с изобретением *per se*. Также можно предположить, что аналогичные дозы пригодны для лечения других состояний, описанных выше.

Соединения формулы I и/или их фармацевтически приемлемые соли, таутомеры и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях, могут быть использованы в виде лекарственного средства, также содержащего по меньшей мере еще один дополнительный активный компонент лекарственного средства.

Соединения формулы I могут быть использованы в виде комплекта (набора), состоящего из отдельных пакетов:

(a) эффективного количества соединения формулы I и/или его фармацевтически приемлемых солей,

таутомеров и стереоизомеров, включая их смеси во всех соотношениях; и

(б) эффективного количества дополнительного активного компонента лекарственного средства.

Комплект включает подходящие емкости, такие как коробки, индивидуальные бутылки, пакеты или ампулы. Комплект может включать, например, отдельные ампулы, каждая из которых содержит эффективное количество соединения формулы I и/или его фармацевтически приемлемых солей, таутомеров и стереоизомеров, включая их смеси во всех соотношениях, и эффективное количество дополнительного активного компонента лекарственного средства в растворенной или лиофилизированной форме.

Применение.

Соединения согласно настоящему изобретению пригодны в качестве фармацевтически активных компонентов для млекопитающих, в особенности для людей, для лечения заболеваний, вызванных тирозинкиназой. Эти заболевания включают пролиферацию опухолевых клеток, патологическую неоваскуляризацию (или ангиогенез), которые вызывают рост солидных опухолей, неоваскуляризацию глаза (диабетическую ретинопатию, дегенерацию желтого пятна, связанную со старением, и т.д.) и воспаление (псориаз, ревматоидный артрит и т.д.).

Настоящее изобретение охватывает применение соединений формулы I и/или их физиологически приемлемых солей и сольватов для приготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения злокачественного новообразования. Предпочтительные карциномы для лечения выбирают из группы рака головного мозга, рака мочеполового тракта, рака лимфатической системы, рака желудка, рака гортани и рака легкого. Дальнейшей группой предпочтительных типов рака являются моноцитарный лейкоз, аденокарцинома легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, глиобластомы и рак молочной железы.

Также охватывается применение соединений согласно п.1 в соответствии с изобретением и/или их физиологически приемлемых солей и сольватов для приготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, в которое вовлечен ангиогенез.

Такое заболевание, в которое вовлечен ангиогенез, представляет собой заболевание глаз, такое как васкуляризация сетчатки, диабетическая ретинопатия, дегенерация желтого пятна, связанная со старением, и т.п. Применение соединений формулы I и/или их физиологически приемлемых солей и сольватов для приготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения воспалительных заболеваний также подпадает под объем настоящего изобретения. Примерами таких воспалительных заболеваний являются ревматоидный артрит, псориаз, контактный дерматит, аллергическая реакция замедленного типа и т.п.

Также охватывается применение соединений формулы I и/или их физиологически приемлемых солей и сольватов для приготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, индуцированного тирозинкиназой, или состояния, индуцированного тирозинкиназой, у млекопитающего, при котором в этом способе терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с изобретением вводят больному млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении. Терапевтическое количество изменяется в зависимости от конкретного заболевания и легко может быть определено специалистом в данной области.

Настоящее изобретение также охватывает применение соединений формулы I и/или их физиологически приемлемых солей и сольватов для приготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения васкуляризации сетчатки.

Способы лечения или предотвращения глазных заболеваний, такие как диабетическая ретинопатия и дегенерация желтого пятна, связанная со старением, также являются частью изобретения. Применение для лечения или предотвращения воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, псориаз, контактный дерматит и аллергическая реакция замедленного типа, а также лечение или предотвращение патологий костей из группы, включающей остеосаркому, остеоартрит и рахит, также подпадает под объем настоящего изобретения.

Выражение "заболевания или состояния, индуцированные тирозинкиназой" относится к патологическим состояниям, которые зависят от активности одной или нескольких тирозинкиназ. Тирозинкиназы непосредственно или опосредованно принимают участие в путях передачи сигналов различных активностей клеток, включая пролиферацию, адгезию, миграцию и дифференциацию. Заболевания, связанные с активностью тирозинкиназы, включают пролиферацию опухолевых клеток, патологическую неоваскуляризацию, которая стимулирует рост солидных опухолей, неоваскуляризацию глаза (диабетическую ретинопатию, дегенерацию желтого пятна, связанную со старением, и т.д.) и воспаление (псориаз, ревматоидный артрит и т.д.).

Соединения формулы I могут вводиться пациентам для лечения злокачественного новообразования, в особенности быстрорастущих опухолей.

Изобретение также относится к применению соединений формулы I и их фармацевтически приемлемых солей, таутомеров и стереоизомеров, включая их смеси во всех соотношениях, для приготовления лекарственного средства для лечения заболеваний, при которых играет роль ингибирование, регуляция и/или модуляция передачи сигналов с помощью киназы.

Предпочтение в настоящем изобретении отдается Met киназе.

Предпочтительным является применение соединений формулы I и их фармацевтически пригодных производных, сольватов и стереоизомеров, включая их смеси во всех соотношениях, для приготовления лекарственного средства для лечения заболеваний, на которые оказывает влияние ингибирование тирозинкиназ соединениями в соответствии с п.1.

Особенно предпочтительным является применение для приготовления лекарственного средства для лечения заболеваний, на которые оказывает влияние ингибирование Met киназы соединениями в соответствии с п.1. Наиболее предпочтительным является применение для лечения заболевания, где заболевание представляет собой солидную опухоль.

Солидную опухоль предпочтительно выбирают из группы опухолей легкого, плоского эпителия, мочевого пузыря, желудка, почек, головы и шеи, пищевода, шейки матки, щитовидной железы, кишечника, печени, головного мозга, предстательной железы, мочеполового тракта, лимфатической системы, желудка и/или гортани.

Солидную опухоль также предпочтительно выбирают из группы, включающей аденокарциному легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы, глиобластомы, рак толстой кишки и рак молочной железы.

Кроме того, предпочтительным является применение для лечения опухоли крови и иммунной системы, предпочтительно для лечения опухоли, выбранной из группы, включающей острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфолейкоз и/или хронический лимфолейкоз.

Описанные соединения формулы I могут вводиться в комбинации с другими известными лекарственными средствами, включая противораковые средства. Как используется в настоящем изобретении, термин "противораковое средство" относится к любому средству, которое вводят пациенту со злокачественным новообразованием для лечения рака.

Противоопухолевое лечение, описанное в изобретении, может применяться в виде монотерапии или, дополнительно к соединению по изобретению, можно также применять обычные хирургические методы, или радиотерапию, или химиотерапию. Такая химиотерапия может включать один или несколько следующих классов противоопухолевых средств:

(i) антипролиферативные/противоопухолевые/повреждающие ДНК лекарственные средства и их комбинации, которые применяются в медицинской онкологии, такие как алкилирующие средства (например, цисплатин, карбоплатин, циклофосфамид, азотный иприт, мельфалан, хлорамбуцил, бусульфид и нитрозомочевина); антиметаболиты (например, антифолаты, такие как фторпиримидины, такие как 5-фторурацил и тегафур, ралтитрексед, метотрексат, арабинозид цитозина, гидроксимочевина и гемцитабин); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубин, дауномицин, эпирубицин, идарубин, митомицин-С, дактиномицин и митрамицин); антимитотические средства (например, алкалоиды барвинка, такие как винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин, и таксоиды, такие как таксол и таксотер); ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподфиллотоксины, такие этопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан, иринотекан и камптотецин); и средства, влияющие на дифференциацию клеток (например, ретиноевая кислота, полностью находящаяся в транс-конфигурации, 13-цис-ретиноевая кислота и фенретирид);

(ii) цитостатические средства, такие как антиэстрогены (например, тамоксифен, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и йодоксифен), ингибиторы рецептора эстрогена (например, фульвестрант); антиандрогены (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид и ципротерон ацетат), антагонисты LHRH или агонисты LHRH (например, гозерелин, лейпрорелин и бузерелин), прогестогены (например, мегестрол ацетат), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, летрозол, воразол и эксеместан) и ингибиторы 5 α -редуктазы, такие как финастерид;

(iii) средства, которые ингибируют инвазию злокачественных клеток (например, ингибиторы металлопротеиназы, такие как маримастат, и ингибиторы функции рецептора урокиназного активатора плазминогена);

(iv) ингибиторы действия фактора роста, например, такие ингибиторы включают антитела к фактору роста, антитела к рецептору фактора роста (например, анти-erbB2 антитело трастузумаб [HerceptinTM] и анти-erbB1 антитело цетуксимаб [C225]), ингибиторы фarnезилтрансферазы, ингибиторы тирозинкиназы и ингибиторы серин/треонин киназы, например ингибиторы семейства фактора роста эпидермиса (например, ингибиторы EGFR семейства тирозинкиназ, такие как N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (гефитиниб, AZD1839), N-(3-этинилфенил)-6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин (эрлотиниб, OSI-774) и 6-акриламидо-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (CI 1033)), например ингибиторы семейства фактора роста производных тромбоцитов и, например, ингибиторы семейства фактора роста гепатоцитов;

(v) антиангиогенные вещества, такие как те, которые ингибируют действие фактора роста эндотелия сосудов (например, антитело к фактору роста клеток эндотелия сосудов бевацизумаб [AvastinTM], соединения, которые описаны в опубликованных международных заявках на патент WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 и WO 98/13354), и соединения, которые действуют по другому механизму (например, линомид, ингибиторы действия интегрина $\alpha v \beta 3$ и ангиостатин);

(vi) вещества, повреждающие сосуды, такие как комбретастатин А4 и соединения, описанные в международных заявках на патент WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 и WO 02/08213;

(vii) антисмысловая терапия, например, такая, которая направлена на вышеперечисленные мишени, такая как ISIS 2503, антисмысловая терапия на основе гена Ras;

(viii) способы генной терапии, включая, например, способы замены аберрантных генов, такие как способы аберрации p53 или аберрации BRCA1 или BRCA2, GDEPT (пролекарственная терапия, направленная на ген фермента), способы с использованием деаминазы цитозина, тимидинкиназы или бактериальной нитроредуктазы и способы повышения устойчивости пациента к химиотерапии или радиотерапии, такие как генная терапия резистентности ко многим лекарственным средствам; и

(ix) способы иммунотерапии, включая, например, способы повышения иммуногенности опухолевых клеток пациента в условиях ex vivo и in vivo, такие как трансфекция цитокинами, такими как интерлейкин 2, интерлейкин 4 или фактор стимуляции колоний гранулоцитов-макрофагов, способы снижения активности Т-клеток, способы с использованием трансфектированных иммунных клеток, таких как цитокин-трансфектированные дендритные клетки, способы с использованием цитокин-трансфектированных линий опухолевых клеток и способы с использованием антиидиотипических антител.

Лекарственные средства, приведенные в табл. 1, предпочтительно, но не исключительно, комбинируют с соединениями формулы I.

Таблица 1

Алкилирующие агенты	Циклофосфамид Бусульфан Ифосфамид Мелфалан Гексаметилмеламин Тиотепа	Ломустин Прокарбазин Алтретамин Эстрамустин фосфат Мехлорозтамин Стрептозоцин
	Хлорамбуцил Дакарбазин Кармустин	Темозоломид Семустин
Платиновые агенты	Цисплатин Оксалиплатин Спироплатин Карбоксифталатоплатину м Тетраплатин Ормиплатин Ипроплатин	Карбоплатин ZD-0473 (AnorMED) Лобоплатин (Aetema) Сатраплатин (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Антиметаболиты	Азацитидин Гемцитабин Капецитабин 5-фторурацил Флоксуридин 2-хлордезоксаденозин 6-Меркаптопурин 6-Тиогуанин Цитарабин 2-фтордезоксцитидин Метотрексат Идатрексат	Томудекс Триметрексат Деоксикоформин Флударабин Пентостатин Ралтитрексед Гидроксимочевина Децитабин (SuperGen) Клофарабин (Bioenvision) Ирофулвен (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Этинилцитидин (Taiho)
Ингибиторы топоизомеразы	Амсакрин Эпирубицин Этопозид Тенипозид или митоксантрон Иринотекан (CPT-11) 7-этил-10- гидроксикамптотетин Топотекан Дексразоксанет (ToroTarget) Пиксантрон (Novuspharma) Аналог ребеккамицина (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Рубитекан (SuperGen) Эксатекан мезилат (Daiichi) Хинамед (ChemGenex) Гиматекан (Sigma- Tau) Дифломотекан (Beaufour- Ipsen) TAS-103 (Taiho) Элзамитруцин (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Противоопухолевые антибиотики	Дактиномицин (Актиномицин D) Доксорубицин (Адриамицин) Деокирубицин	Амонафид Азонафид Антрапиразол Оксантразол Лозоксантрон

	Валрубицин Даунорубицин (Дауномицин) Эпирубицин Терарубицин Идарубицин Рубидазон Пликамицин Порфиномицин Цианоморфолинодоксо- рубицин Митоксантрон (Новантрон)	Блеомицин сульфат (Бленоксан) Блеомициновая кислота Блеомицин А Блеомицин В Митомицин С MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Антимитотические агенты	Паклитаксел Доцетаксел Колхицин Винбластин Винкристин Винорелбин Виндезин Доластатин 10 (NCI) Ризоксин (Fujisawa) Мивобулин (Warner- Lambert) Цемадотин (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Эпотилон В (Novartis) Т 900607 (Tularik) Т 138067 (Tularik) Криптофицин 52 (Eli Lilly) Винфлунин (Fabre) Ауристатин РЕ (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Таксонпрексин (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Комбретастатин А4 (BMS) Изогомогалихондрин-В (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Паклитаксел (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Азаэпотилон В (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-пролекарство (OXiGENE) Доластатин-10 (Nrh) CA-4 (OXiGENE)
Ингибиторы ароматазы	Аминоглутетимид Летрозол Анастразол Форместан	Эксеместан Атаместан (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Ингибиторы тимидилат-синтазы	Пеметрексед (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Нолатрексед (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Антагонисты ДНК	Трабектедин (PharmaMar) Глуфосфамид (Baxter International)	Мафосфамид (Baxter International) Апазиквон (Spectrum)

	Альбумин + 32P (Isotope Solutions) Тимектацин (NewBiotics) Эдотреотид (Novartis)	Pharmaceuticals) Об-бензилгуанин (Paligent)
Ингибиторы фарнезил-трансферазы	Арглабин (NuOncology Labs) Лонафарниб (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Типифарниб (Johnson & Johnson) Периллиловый спирт (DOR BioPharma)
Ингибиторы насоса	CBT-1 (CBA Pharma) Тариквидар (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Зосуквидар тригидрохлорид (Eli Lilly) Бирикодар дицитрат (Vertex)
Ингибиторы гистон-ацетил- трансферазы	Тацединалин (Pfizer) SANA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Пивалоилоксиметил бутират (Titan) Денсипептид (Fujisawa)
Ингибиторы металлопротеиназы Ингибиторы рибонуклеозид-редуктазы	Неовастат (Aeterna Laboratories) Маримастат (British Biotech) Галлия мальтолат (Titan) Триапин (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Тезацитабин (Aventis) Дидокс (Molecules for Health)
TNF-альфа агонисты/ антагонисты	Вирулизин (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Ревимид (Celgene)
Антагонисты рецептора эндотелин-А	Атразентан (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Агонисты рецептора ретиноевой кислоты	Фенретинид (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Алитретиноин (Ligand)
Иммуномодуляторы	Интерферон Онкофар (Antigenics) GMK (Progenics) Аденокарциномная вакцина (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Синхриваксные вакцины (CTL Immuno) Меланомная вакцина (CTL	Дексосомная терапия (Anosys) Пентрикс (Australian Pak Technology) JSF-154 (Tragen) Раковая вакцина (Intercell) Норелин (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Алетин (Dovetail) CLL-тера (Vasogen)

	Immuno) p21-RAS вакцина (GemVax)	
Гормональные и антигормональные агенты	Эстрогены Конъюгированные эстрогены Этинилэстрадиол хлортианизен Иденестрол Гидроксипрогестерон капроат Медроксипрогестерон Тестостерон Тестостерон пропионат Флуоксиместерон Метилтестостерон Диэтилстилбестрол Мегестрол Тамоксифен Торемофин Дексаметазон	Преднизон Метилпреднизолон Преднизолон Аминоглутетимид Леупролид Гозерелин Леупорелин Бикалутамид Флутамид Октреотид Нилутамид Митотан P-04 (Novogen) 2-Метоксиэстрадиол (EntreMed) Арзоксифен (Eli Lilly)
Фотодинамические агенты	Талапорфин (Light Sciences) Тералюкс (Theratechnologies) Мотексафин-Гадолиний (Pharmacyclics)	Pd-Бактериофеофорбид (Yeda) Лютеций-Тексафин (Pharmacyclics) Гиперицин
Ингибиторы тирозин- киназы	Иматиниб (Novartis) Лефлуномид (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Эрлотиниб (Oncogene Science) Канертьюниб (Pfizer) Скваламин (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Ваталаниб (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Кахалид F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Феноксодиол O Трастузумаб (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Разные агенты	SR-27897 (CCK-A ингибитор, Sanofi- Synthelabo)	BCX-1777 (PNP ингибитор, BioCryst) Ранпирназа (стимулятор)

Токладезин (цАМФ-агонист, Ribapharm)	рибонуклеазы, AlfaCell)
Алвоцидиб (CDK ингибитор, Aventis)	Галарубицин (Ингибитор синтеза РНК, Dong-A)
CV-247 (COX-2 ингибитор, Ivy Medical)	Тиарапазамин (восстанавливающий агент, SRI International)
P54 (COX-2 ингибитор, Phytopharm)	N-Ацетилцистеин (восстанавливающий агент, Zambon)
CapCell™ (CYP450 стимулятор, Bavarian Nordic)	R-Флурбипрофен (NF-каппаВ ингибитор, Encore)
GCS-100 (gal3 антагонист, GlycoGenesys)	3CPA (NF-каппаВ ингибитор, Active Biotech)
G17DT иммуноген (ингибитор гастриона, Aphion)	Сеокальцитол (агонист рецептора витамина D, Leo)
Эфалпроксирал (оксигенатор, Allos Therapeutics)	131-I-TM-601 (ДНК антагонист, TransMolecular)
PI-88 (ингибитор гепараза, Progen)	Эфлорнитин (ODC ингибитор, ILEX Oncology)
Тесмилифен (антагонист гистамина, YM BioSciences)	Минодроновая кислота (ингибитор остеокласта, Yamanouchi)
Гистамин (агонист рецептора гистамина H2, Maxim)	Индисулам (p53 стимулятор, Eisai)
Тиазофуридин (IMPDH ингибитор, Ribapharm)	Аплидин (PPT ингибитор, PharmaMar)
Циленгитид (антагонист интегрин, Merck KGaA)	Ритуксимаб (CD20 антитело, Genentech)
SR-31747 (IL-1 антагонист, Sanofi-Synthelabo)	Гемтузумаб (CD33 антитело, Wyeth Ayerst)
CCI-779 (ингибитор mTOR киназы, Wyeth)	PG2 (промотор гематопоеза, Pharmagenesis)
Эксисулинд (PDE-V ингибитор, Cell Pathways)	Immunol™ (триклозановая жидкость для промывания ротовой полости, Endo)
CP-461 (PDE-V ингибитор, Cell Pathways)	Триацетилуридин (уридиновое пролекарство, Wellstat)
AG-2037 (GART ингибитор, Pfizer)	SN-4071 (саркомный агент, Signature BioScience)
WX-UK1 (ингибитор активатора плазминогена, Willex)	TransMID-107™ (иммунотоксин, KS Biomedix)
PBI-1402 (PMN стимулятор, ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (промотор апоптоза, Procyon)
Бортезомиб (ингибитор протеасомы, Millennium)	Доранидазол (промотор апоптоза, Pola)
SRL-172 (Стимулятор T-	

	клеток, SR Pharma) TLK-286 (ингибитор глутатион-S трансферазы, Telik) PT-100 (агонист фактора роста, Point Therapeutics) Мидостаурин (PKC ингибитор, Novartis) Бриостатин-1 (PKC стимулятор, GPC Biotech) CDA-II (промотор апоптоза, Everlife) SDX-101 (промотор апоптоза, Salmedix) Цефлатонин (промотор апоптоза, ChemGenex)	CHS-828 (цитотоксический агент, Leo) Транс-ретиновая кислота (дифференциатор, NIH) MX6 (промотор апоптоза, MAXIA) Апомин (промотор апоптоза, ILEX Oncology) Уроцидин (промотор апоптоза, Bioniche) Ro-31-7453 (промотор апоптоза, La Roche) Бросталлицин (промотор апоптоза, Pharmacia)
Алкилирующие агенты	Циклофосфамид Бусульфан Ифосфамид Мелфалан Гексаметилмеламин Тиотепа Хлорамбуцил Дакарбазин Кармустин	Ломустин Прокарбазин Алтретамин Эстрамустин фосфат Мехлорозтамин Стрептозоцин Темозоломид Семустин
Платиновые агенты	Цисплатин Оксалиплатин Спироплатин Карбоксифталатоплатину м Тетраплатин Ормиплатин Ипроплатин	Карбоплатин ZD-0473 (AnorMED) Лобоплатин (Aetema) Сатраплатин (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Антиметаболиты	Азациитидин Гемцитабин Капецитабин 5-фторурацил Флоксуридин 2-хлордезоксаденозин 6-Меркаптопурин 6-Тиогуанин Цитарабин 2-фтордезоксцитидин Метотрексат Идатрексат	Томудекс Триметрексат Деоксикоформицин Флударабин Пентостатин Ралтитрексед Гидроксимочевина Децитабин (SuperGen) Клофарабин (Bioenvision) Ирофулвен (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Этинилцитидин (Taiho)

Ингибиторы топоизомеразы	Амсакрин Эпирубицин Этопозид Тенипозид или митоксантрон Иринотекан (CPT-11) 7-этил-10- гидроксикамптотетин Топотекан Дексразоксанет (ToroTarget) Пиксантрон (Novuspharma) Аналог ребеккамицина (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Рубитекан (SuperGen) Эксатекан мезилат (Daiichi) Хинамед (ChemGenex) Гиматекан (Sigma- Tau) Дифломотекан (Beaufour- Ipsen) TAS-103 (Taiho) Элзамитруцин (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Противоопухолевые антибиотики	Дактиномицин (Актиномицин D) Доксорубицин (Адриамицин) Деоксирубицин Валрубицин Даунорубицин (Дауномицин) Эпирубицин Терарубицин Идарубицин Рубидазон Пликамицин Порфирамицин Цианоморфолинодоксо- рубицин Митоксантрон (Новантрон)	Амонафид Азонафид Антрапиразол Оксантразол Лозоксантрон Блеомицин сульфат (Бленоксан) Блеомициновая кислота Блеомицин А Блеомицин В Митомицин С MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Антимитотические агенты	Паклитаксел Доцетаксел Колхицин Винбластин Винкристин Винорелбин Виндезин Доластатин 10 (NCI) Ризоксин (Fujisawa) Мивобулин (Warner- Lambert) Цемадотин (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Комбретастатин А4 (BMS) Изогомогалихондрин-В (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca)

	Элотилон В (Novartis) Т 900607 (Tularik) Т 138067 (Tularik) Криптофицин 52 (Eli Lilly) Винфлунин (Fabre) Ауристати́н РЕ (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Таксопрексин (Protarga)	PEG-Паклитаксел (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Азаэпотилон В (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-пролекарство (OXiGENE) Доластатин-10 (Nrh) CA-4 (OXiGENE)
Ингибиторы ароматазы	Аминоглутетимид Летрозол Анастразол Форместан	Эксеместан Атаместан (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Ингибиторы тимидилат-синтазы	Пеметрексед (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Нолатрексед (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Антагонисты ДНК	Трабектедин (PharmaMar) Глуфосфамид (Baxter International) Альбумин + ³² P (Isotope Solutions) Тимектацин (NewBiotics) Эдотреотид (Novartis)	Мафосфамид (Baxter International) Апазиквон (Spectrum Pharmaceuticals) Об-бензилгуанин (Paligent)
Ингибиторы фарнезил-трансферазы	Арглабин (NuOncology Labs) Лонафарниб (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Типифарниб (Johnson & Johnson) Периллиловый спирт (DOR BioPharma)
Ингибиторы насоса	CBT-1 (CBA Pharma) Тариквидар (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Зосуквидар тригидрохлорид (Eli Lilly) Бирикодар дицитрат (Vertex)
Ингибиторы гистон-ацетил-трансферазы	Тацеди́налин (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Пивалоилоксиметил бутират (Titan) Депсипептид (Fujisawa)
Ингибиторы металлопротеиназы Ингибиторы рибонуклеозид-редуктазы	Неова́стат (Aeterna Laboratories) Марима́стат (British Biotech) Галлия мальтолат (Titan) Триапин (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Тезацитабин (Aventis) Дидокс (Molecules for Health)

TNF-альфа агонисты/ антагонисты	Вирулизин (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Ревимид (Celgene)
Антагонисты рецептора эндотелин-А	Атразентан (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Агонисты рецептора ретиновой кислоты	Фенретинид (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Алитретиноин (Ligand)
Иммуномодуляторы	Интерферон Онкофар (Antigenics) GMK (Progenics) Аденокарциномная вакцина (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Синхроваксные вакцины (CTL Immuno) Меланомная вакцина (CTL Immuno) p21-RAS вакцина (GemVax)	Дексосомная терапия (Anosys) Пентрикс (Australian Pak Technology) JSF-154 (Tragen) Раковая вакцина (Intercell) Норелин (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) I3-Алетин (Dovetail) CLL-тера (Vasogen)
Гормональные и антигормональные агенты	Эстрогены Конъюгированные эстрогены Этинилэстрадиол хлортианизен Иденестрол Гидроксипрогестерон капроат Медроксипрогестерон Тестостерон Тестостерон пропионат Флуоксиместерон Метилтестостерон Диэтилстилбестрол Мегестрол Тамоксифен Торемофин Дексаметазон	Преднизон Метилпреднизолон Преднизолон Аминоглутетимид Леупролид Гозерелин Леупорелин Бикалутамид Флутамид Октреотид Нилутамид Митотан P-04 (Novogen) 2-Метоксиэстрадиол (EntreMed) Арзоксифен (Eli Lilly)
Фотодинамические агенты	Талапорфин (Light Sciences) Тералюкс (Theratechnologies)	Pd-Бактериофеофорбид (Yeda) Лютеций-Тексафирин (Pharmacyclics)

	Мотексафин-Гадолиний (Pharmacocyclics)	Гиперицин
Ингибиторы тирозин-киназы	Иматиниб (Novartis) Лефлуномид (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Эрлотиниб (Oncogene Science) Канертьюниб (Pfizer) Скваламин (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Ваталаниб (Novartis) PK1166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) ЕКВ-509 (Wyeth) ЕКВ-569 (Wyeth)	Кахалид F (PharmaMar) СЕР-701 (Cephalon) СЕР-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) РКС412 (Novartis) Феноксодиол О Трастузумаб (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Разные агенты	SR-27897 (ССК-А ингибитор, Sanofi-Synthelabo) Токладезин (цАМФ-агонист, Ribapharm) Алвоцидиб (CDK ингибитор, Aventis) CV-247 (COX-2 ингибитор, Ivy Medical) P54 (COX-2 ингибитор, Phytopharm) CapCell™ (CYP450 стимулятор, Bavarian Nordic) GCS-100 (gal3 антагонист, GlycoGenesys) G17DT иммуноген (ингибитор гастриона, Aphton) Эфапроксирал (оксигенатор, Allos Therapeutics) PI-88 (ингибитор гепараназы, Progen) Тесмилифен (антагонист гистамина, YM BioSciences) Гистамин (агонист рецептора гистамина H2, Maxim)	BCX-1777 (PNP ингибитор, BioCryst) Ранпирназа (стимулятор рибонуклеазы, Alfacell) Галарубицин (Ингибитор синтеза РНК, Dong-A) Тирапазамин (восстанавливающий агент, SRI International) N-Ацетилцистеин (восстанавливающий агент, Zambon) R-Флурбипрофен (NF-каппаВ ингибитор, Encore) ЗСРА (NF-каппаВ ингибитор, Active Biotech) Сеокальцитол (агонист рецептора витамина D, Leo) 131-I-TM-601 (ДНК антагонист, TransMolecular) Эфлорнитин (ODC ингибитор, ILEX Oncology) Минодроновая кислота (ингибитор остеокласта, Yamanouchi) Индисулам (p53 стимулятор, Eisai) Аплидин (PPT ингибитор,

Тиазофурин (IMPDH ингибитор, Ribapharm)	PharmaMar)
Циленгитид (антагонист интегрин, Merck KGaA)	Ритуксимаб (CD20 антитело, Genentech)
SR-31747 (IL-1 антагонист, Sanofi-Synthelabo)	Гемтузумаб (CD33 антитело, Wyeth Ayerst)
CCI-779 (ингибитор mTOR киназы, Wyeth)	PG2 (промотор гематопоеза, Pharmagenesis)
Экисулинд (PDE-V ингибитор, Cell Pathways)	Immunol™ (триклозановая жидкость для промывания ротовой полости, Endo)
CP-461 (PDE-V ингибитор, Cell Pathways)	Триацетилуридин (уридиновое пролекарство, Wellstat)
AG-2037 (GART ингибитор, Pfizer)	SN-4071 (саркомный агент, Signature BioScience)
WX-UK1 (ингибитор активатора плазминогена, Wilex)	TransMID-107™ (иммунотоксин, KS Biomedix)
PBI-1402 (PMN стимулятор, ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (промотор апоптоза, Procyon)
Бортезомиб (ингибитор протеасомы, Millennium)	Доранидазол (промотор апоптоза, Pola)
SRL-172 (Стимулятор Т-клеток, SR Pharma)	CHS-828 (цитотоксический агент, Leo)
TLK-286 (ингибитор глутатион-S трансферазы, Telik)	Транс-ретиновая кислота (дифференциатор, NIH)
PT-100 (агонист фактора роста, Point Therapeutics)	MX6 (промотор апоптоза, MAXIA)
Мидостаурин (PKC ингибитор, Novartis)	Апомин (промотор апоптоза, ILEX Oncology)
Бриостатин-1 (PKC стимулятор, GPC Biotech)	Уроцидин (промотор апоптоза, Bioniche)
CDA-II (промотор апоптоза, Everlife)	Ro-31-7453 (промотор апоптоза, La Roche)
SDX-101 (промотор апоптоза, Salmedix)	Бросталлицин (промотор апоптоза, Pharmacia)
Цефлатонин (промотор апоптоза, ChemGenex)	

Комбинированное лечение этого типа можно осуществлять с помощью одновременного, последовательного или отдельного дозирования отдельных компонентов для лечения. В комбинированных продуктах этого типа используют соединения в соответствии с изобретением.

Исследования.

Соединения формулы I, описанные в примерах, исследовались в анализах, описанных ниже, и было обнаружено, что они обладают ингибирующей активностью по отношению к киназе. Из литературы известны другие исследования, и они легко могут быть осуществлены специалистом в данной области (см., например, Dhanabal et al., Cancer Res. 59:189-197; Xin et al., J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu et al., Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk et al., Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone et al., J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia et al., In Vitro. 18:538-549).

Измерение активности Met киназы.

Согласно данным производителя (Met, активная, upstate, № каталога 14-526) Met киназу экспрессировали для получения белка в клетках насекомых (Sf21; *S. frugiperda*) и затем очищали с помощью аффинной хроматографии в виде "N-концевого 6His-меченого" рекомбинантного белка человека в бакуло-вирусном экспрессионном векторе.

Активность киназы может быть измерена с помощью различных доступных измерительных систем. В исследовании сцинтилляционной схожести (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19), анализе флэш-планшетов или теста связывания на фильтре измеряют радиоактивное фосфорилирование белка или пептида в качестве субстрата с помощью радиоактивно меченого АТФ (^{32}P -АТФ, ^{33}P -АТФ). В присутствии ингибиторного соединения может быть обнаружено снижение радиоактивного сигнала или отсутствие сигналов. Кроме того, в качестве методов исследования являются полезными способы гомогенного переноса энергии флуоресцентного резонанса с разрешением во времени (HTR-FRET) и флуоресцентной поляризации (FP) (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

В других нерадиоактивных способах анализа на основе ELISA используются специфические фосфоантитела (фосфо-АВ). Фосфо-АВ связываются только с фосфорилированным субстратом. Это связывание может быть определено с использованием вторичного антитела, конъюгированного с пероксидазой, с помощью хемотропной люминесценции (Ross et al., 2002, Biochem. J.).

Метод флэш-планшетов (Met киназа).

Используемыми тестируемыми планшетами являлись микротитровальные планшеты на 96 лунок Flashplate® от Perkin Elmer (№ кат. SMP200). Компоненты киназной реакции, описанные ниже, пипетировали в планшет для исследования. Met киназу и субстрат поли-Ala-Glu-Lys-Tyr (pAGLT, 6:2:5:1) инкубировали в течение 3 ч при комнатной температуре с радиоактивно меченым ^{33}P -АТР в присутствии и в отсутствие тестируемых веществ в общем объеме 100 мкл. Реакцию останавливали с помощью 150 мкл 60 мМ раствора EDTA. После инкубирования дополнительно в течение 30 мин при комнатной температуре супернатанты отфильтровывали с отсасыванием и лунки три раза промывали каждый раз 200 мкл 0,9% раствора NaCl. Связанную радиоактивность в крови измеряли с помощью прибора для измерения сцинтилляции (Topcount NXT, Perkin-Elmer).

Используемое истинное значение составляло киназную реакцию без ингибитора. Это приблизительно должно находиться в интервале 6000-9000 импульсов/мин. Используемое значение фармакологического нуля представляло собой стауроспорин в конечной концентрации 0,1 мМ. Значения ингибирования (IC_{50}) определяли с помощью RS1_MTS программы.

Условия киназной реакции на лунку:

30 мкл буфера для исследования;

10 мкл тестируемого субстрата в буфере для исследования с 10% ДМСО;

10 мкл АТР (конечная концентрация 1 мкМ холодн., 0,35 мкКи ^{33}P -АТР);

50 мкл смеси Met киназа/субстрат в буфере для исследования;

(10 нг фермента/лунку, 50 нг pAGLT/лунку).

Используемые растворы.

Буфер для исследования:

50 мМ HEPES;

3 мМ хлорид магния;

3 мкМ ортованадат натрия;

3 мМ хлорид марганца (II);

1 мМ дитиотреит (DTT);

pH 7,5 (устанавливали с помощью гидроксида натрия).

Стоп-раствор:

60 мМ Titriplex III (EDTA);

^{33}P -АТР: Perkin-Elmer;

Met киназа: Upstate, № кат. 14-526, маточный раствор 1 мкг/10 мкл;

удельная активность 954 ед./мг;

поли-Ala-Glu-Lys-Tyr, 6:2:5:1: Sigma № кат. P1152.

Тестирование в условиях *in vivo*.

Экспериментальная методика: Самки мышей Balb/C (от Charles River Wiga) получали в возрасте 5 недель. Их акклиматизировали, выдерживая в условиях в течение 7 дней. После этого каждой мыши подкожно вводили в тазовую область в количестве 4 мл TPR-Met/NIN3T3 клеток в 100 мкл PBS (без Ca^{++} и Mg^{++}). Через 5 дней животных рандомизировали на 3 группы таким образом, чтобы каждая группа из 9 мышей имела средний размер опухоли 110 мкл (интервал: 55-165). 100 мкл наполнителя (0,25% метилцеллюлоза/100 мМ ацетатный буфер, pH 5,5) вводили ежедневно контрольной группе, и 200 мг/кг "A56" или "A91", растворенного в наполнителе (объем приблизительно 100 мкл/животное), вводили ежедневно подопытным группам, в каждом случае с помощью желудочного зонда. Через 9 дней в контроле средний объем опухоли составлял 1530 мкл и опыт заканчивали.

Измерения объема опухоли: Длину (L) и ширину (B) измеряли с помощью штангенциркуля, и объем опухоли рассчитывали согласно формуле $L \times B \times B/2$.

Условия содержания: 4 или 5 животных в клетке, питание с помощью коммерчески доступного корма для мышей (Sniff).

При указании выше и ниже вся температура приведена в градусах Цельсия ($^{\circ}\text{C}$). В последующих примерах "обычная обработка" обозначает, что при необходимости добавляют воду, pH устанавливают, при необходимости, на значение от 2 до 10, в зависимости от состава конечного продукта, смесь экстрагируют этилацетатом или дихлорметаном, фазы разделяют, органическую фазу высушивают над сульфатом натрия и выпаривают и остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле и/или кристаллизации. Rf значения на силикагеле; элюент: этилацетат/метанол 9:1.

Масс-спектрометрия (МС):

EI (ионизация электронным ударом) M^{+} .

FAB (бомбардировка быстрыми атомами) $(\text{M}+\text{H})^{+}$.

ESI (электрораспылительная ионизация) $(\text{M}+\text{H})^{+}$.

APCI-MS (химическая ионизация при атмосферном давлении - масс-спектрометрия) $(\text{M}+\text{H})^{+}$.

Методы ВЭЖХ.

Метод А:

градиент: 4,5 мин/ поток: 3 мл/мин 99:01-0:100;
 вода + 0,1% (об.) ТФУ: ацетонитрил + 0,1% (об.) ТФУ;
 от 0,0 до 0,5 мин: 99:01,
 от 0,5 до 3,5 мин: 99:01→0:100,
 от 3,5 до 4,5 мин: 0:100;
 колонка: Chromolith SpeedROD RP18e 50-4,6;
 длина волны: 220 нм.

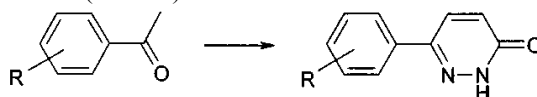
Метод В:

градиент: 4,2 мин/поток: 2 мл/мин 99:01-0:100;
 вода + 0,1% (об.) ТФУ: ацетонитрил + 0,1% (об.) ТФУ;
 от 0,0 до 0,2 мин: 99:01,
 от 0,2 до 3,8 мин: 99:01→0:100,
 от 3,8 до 4,2 мин: 0:100;
 колонка: Chromolith Performance RP18e;
 длина 100 мм, внутренний диаметр 3 мм;
 длина волны: 220 нм;
 время удерживания Rt, в мин.

Примеры

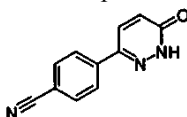
Приготовление исходных соединений.

Общая процедура обработки 1 (GWP 1)



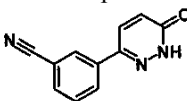
1-1,2 экв. глиоксиловой кислоты и уксусной кислоты (2 экв.) добавляли к 1 экв. ацетофенона и смесь перемешивали в течение 3-24 ч при 95-100°C. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду (3-5 мл на 1 г ацетофенона), смесь нейтрализовали с помощью 25% раствора аммиака при охлаждении на льду и добавляли 1 экв. гидроксида гидразина. Смесь перемешивали при нагревании в колбе с обратным холодильником в течение 3 ч, при этом образовывался пастообразный осадок, что указывает на необходимость добавления воды в некоторых случаях. После охлаждения осадок отфильтровывали с отсасыванием, промывали водой и высушивали.

4-(6-Оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)бензонитрил



50 г 4-ацетилбензонитрила превращали в пиридазинон в соответствии с GWP 1.
 Выход: 50,4 г темно-желтого твердого вещества, ESI 198, Rt=2,27 мин (метод А).
 Вещество подвергали дальнейшей реакции без дополнительной очистки.

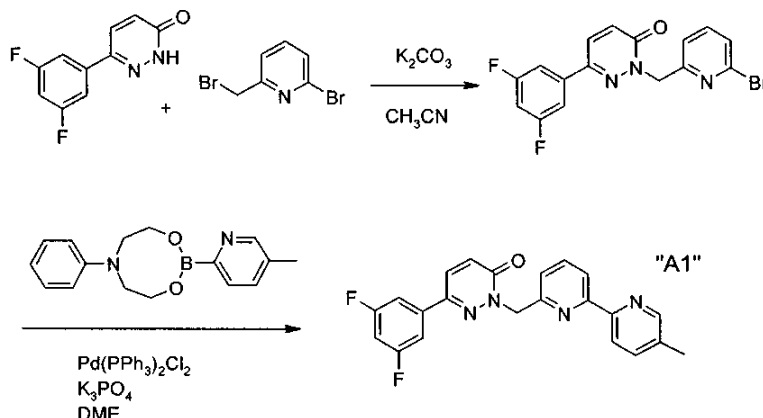
3-(6-Оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)бензонитрил



7,3 г 3-ацетилбензонитрила превращали в пиридазинон в соответствии с GWP 1.
 Выход: 4,12 г коричневого твердого вещества, ESI 198.
 Вещество подвергали дальнейшей реакции без дополнительной очистки.

Пример 1.

Приготовление 6-(3,5-дифторфенил)-2-(5'-метил[2,2']бипиридинил-6-илметил)-2Н-пиридазин-3-она ("А1") осуществляли аналогично следующей схеме:



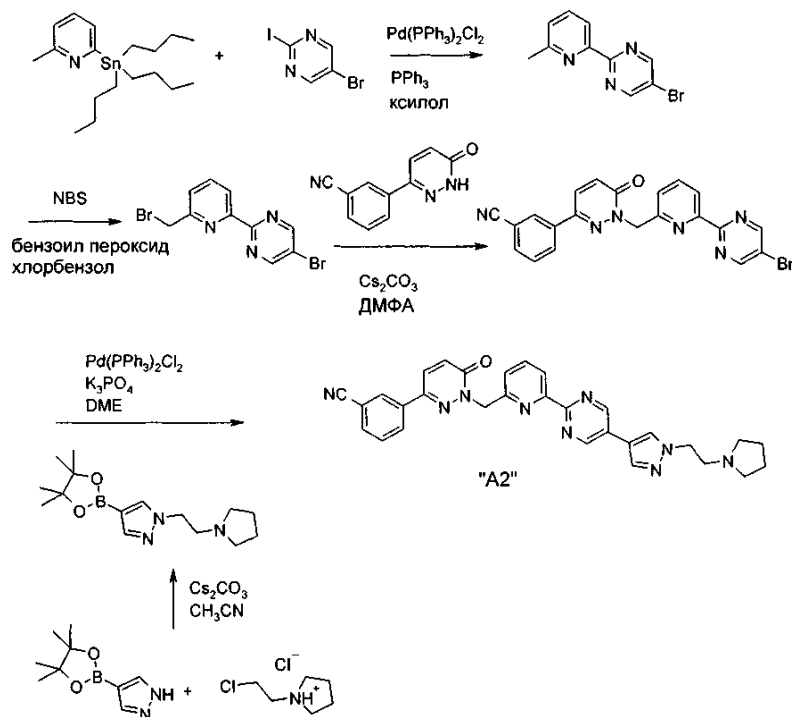
1.1. 1,05 г (4,19 ммоль) 2-бром-6-бромметилпиридина и 2,15 г карбоната калия добавляли к суспензии 792 мг (3,81 ммоль) 6-(3,5-дифторфенил)-2Н-пиридазин-3-она в 19 мл ацетонитрила и смесь перемешивали в течение 18 ч при 80°C. Реакционную смесь фильтровали и промывали ацетонитрилом. Фильтрат упаривали и распределяли между трет-бутилметилловым эфиром и водой. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке с петролейным эфиром/этилацетатом в качестве элюента: 2-(6-бромпиридин-2-илметил)-6-(3,5-дифторфенил)-2Н-пиридазин-3-он в виде желтых кристаллов; ESI 378, 380.

1.2. Суспензию 189 мг (0,50 ммоль) 2-(6-бромпиридин-2-илметил)-6-(3,5-дифторфенил)-2Н-пиридазин-3-она, 339 мг (1,20 ммоль) N-фенилдиэтиламинового эфира 5-метилпиридин-2-бороновой кислоты, 425 мг (2,00 ммоль) тригидрата трикалий фосфата в 5 мл 1,2-диметоксиэтана нагревали до 80°C в атмосфере азота и добавляли 70 мг (0,1 ммоль) хлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II) и 2 капли триэтиламина. Смесь перемешивали в течение 42 ч при температуре 100°C. Реакционную смесь развели дихлорметаном и отфильтровывали с отсасыванием через кизельгур. Фильтрат распределяли между водой и дихлорметаном. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке с дихлорметаном/метанолом в качестве элюента: 6-(3,5-дифторфенил)-2-(5'-метил[2,2']бипиридинил-6-илметил)-2Н-пиридазин-3-он ("А1") в виде желтого твердого вещества, ESI 391;

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ [част./млн] = 2,35 (s, 3H), 5,57 (s, 2H), 7,20 (d, J=10 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7 Гц, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,71 (d, J=8 Гц, 1H), 7,92 (t, J=7,8 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,22 (d, J=10 Гц, 1H), 8,26 (d, J=8 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H).

Пример 2.

Приготовление 3-[6-оксо-1-(6-{5-[1-(2-пирролидин-1-илэтил)-1H-пиразол-4-ил]пиридин-2-ил}пиридин-2-илметил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил]бензонитрила ("A2") осуществляли аналогично следующей схеме:



2.1. 392 мг (0,56 ммоль) хлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II), 293 мг (1,12 ммоль) трифенилфосфина и 3,18 г (11,2 ммоль) 5-бром-2-йодпиридина добавляли к раствору, выдерживаемому в атмосфере азота, 4,27 г (11,2 ммоль) 6-метил-2-(трибутилстанил)пиридина в 77 мл толуола. Реакционную смесь нагревали в атмосфере азота в течение 18 ч при 140°C. Реакционную смесь упаривали и остаток хроматографировали на силикагелевой колонке с трет-бутилметилловым эфиром/метанолом в качестве элюента: 5-бром-2-(6-метилпиридин-2-ил)пиридин в виде коричневых кристаллов; ESI 250, 252.

2.2. 1,48 г (8,31 ммоль) N-бромсукцинимид и 7,5 мг (31 мкмоль) бензоил пероксида (с 25% воды) добавляли в раствор 2,08 г (8,32 ммоль) 5-бром-2-(6-метилпиридин-2-ил)пиридина в 18 мл хлорбензола. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре 80°C. Реакционную смесь упаривали в вакууме и остаток хроматографировали на силикагелевой колонке с петролевым эфиром/этилацетатом в качестве элюента: 5-бром-2-(6-бромметилпиридин-2-ил)пиридин в виде желтоватых кристаллов; ESI 328, 330, 332.

2.3. 54,6 мг (0,166 ммоль) 5-бром-2-(6-бромметилпиридин-2-ил)пиридина и 54,1 мг (0,166 ммоль) карбоната цезия добавляли к суспензии 32,7 мг (0,166 ммоль) 3-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)бензонитрила в 0,5 мл ДМФА и смесь перемешивали в течение 18 ч при 80°C. Реакционную смесь добавляли к воде. Образованный осадок отфильтровывали с отсасыванием, промывали водой и высушивали в вакууме, получая 3-{1-[6-(5-бромпиридин-2-ил)пиридин-2-илметил]-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил}бензонитрил в виде светло-коричневатых кристаллов; ESI 445, 447;

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ [част./млн] = 5,57 (s, 2H), 7,20 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,36 (d, J=8 Гц, 1H), 7,70 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,92 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,97 (t, J=7,9 Гц, 1H), 8,22 (m, 2H), 8,29 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,15 (s, 2H).

2.4. Раствор 10,0 г (50,5 ммоль) пинаколил пиразол-4-бороната растворяли в 100 мл ацетонитрила и добавляли 17,5 г (101 ммоль) гидрохлорида N-(2-хлорэтил)пирролидина и 49,4 г (152 ммоль) карбоната цезия. Образованную суспензию перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь отфильтровывали с отсасыванием и промывали ацетонитрилом. Фильтрат упаривали и распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и упаривали: 1-(2-пирролидин-1-илэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)-1H-пиразол в виде светло-оранжевого масла, которое постепенно кристаллизовалось;

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ [част./млн] = 1,25 (s, 12H), 1,65 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,79 (t, J=6,8 Гц, 2H), 4,21 (t, J=6,8 Гц, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,93 (s, 1H).

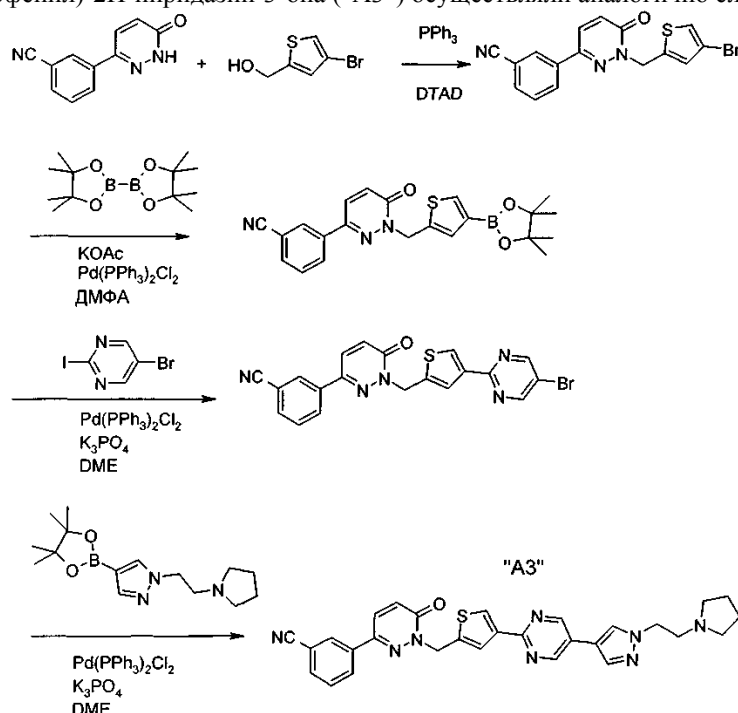
2.5. Суспензию 28,9 мг (65 мкмоль) 3-{1-[6-(5-бромпиридин-2-ил)пиридин-2-илметил]-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил}бензонитрила, 21 мг (72 мкмоль) 1-(2-пирролидин-1-илэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)-1H-пиразола и 27,6 мг (130 мкмоль) тригидрата трикалий фосфата

в 0,5 мл 1,2-диметоксиэтана нагревали до 85°C в атмосфере азота. Затем добавляли 3,9 мг (6 мкмоль) хлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II) и 1 каплю триэтиламина и смесь перемешивали в течение 18 ч при 80°C. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между водой и этилацетатом. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ: 3-[6-оксо-1-(6-{5-[1-(2-пирролидин-1-илэтил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}пиримидин-2-илметил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил]бензонитрил формиат ("A2") в виде слегка желтоватого лиофилизата; ESI 530;

¹H-ЯМР (d₆-ДМСО): δ [част./млн] = 1,68 (m, 4H), 2,49 (m, 4H), 2,89 (t, J=6,6 Гц, 2H), 4,29 (t, J=6,6 Гц, 2H), 5,59 (s, 2H), 7,21 (d, J=10 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,71 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,93 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,96 (t, J=7,9 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,18 (s, 1H, формиат-Н), 8,24 (m, 2H), 8,31 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,20 (s, 2H).

Пример 3.

Получение 2-(4-{5-[1-(2-пирролидин-1-илэтил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}тиофен-2-илметил)-6-(3-цианопенил)-2Н-пиридазин-3-она ("A3") осуществляли аналогично следующей схеме:



3.1. 890 мг (4,47 ммоль) (4-бром-2-тиенил)метанола, 1,80 мг (6,71 ммоль) трифенилфосфина и 1,50 мг (8,71 ммоль) ди-трет-бутил азодикарбоксилата последовательно добавляли к суспензии 882 мг (4,47 ммоль) 3-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)бензонитрила в 50 мл ДМФА. Реакционную смесь упаривали и остаток хроматографировали на силикагелевой колонке с этилацетатом/циклогексаном в качестве элюента: 3-[1-(4-бромтиофен-2-илметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил]бензонитрил в виде бежевого твердого вещества; ESI 372, 374.

3.2. 791 мг (8,06 ммоль) ацетата калия добавляли к раствору 1,00 г (2,69 ммоль) 3-[1-(4-бромтиофен-2-илметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил]бензонитрила и 905 мг (3,49 ммоль) бис-(пинаколато)дибора в 10 мл ДМФА и смесь нагревали до 70°C в атмосфера аргона. Затем добавляли 94 мг (0,13 ммоль) хлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II) и смесь перемешивали в течение 1 ч при 70°C. Реакционную смесь добавляли к воде. Образованный осадок отфильтровывали с отсасыванием, промывали водой, разводили и перемешивали с трет-бутилметилловым эфиром: 3-{6-оксо-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-илметил]-1,6-дигидропиридазин-3-ил}бензонитрил в виде коричневого твердого вещества, который использовали без дополнительной очистки в последующей реакции.

3.3. 1,27 г (4,94 ммоль) тригидрата трикалий фосфата добавляли к раствору 1,00 г (около 2 ммоль) 3-{6-оксо-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-илметил]-1,6-дигидропиридазин-3-ил}бензонитрила и 704 мг (2,47 ммоль) 2-бром-5-йодпиридина в 10 мл этиленгликольдиметилового эфира и смесь нагревали до 80°C в атмосфере аргона. Затем добавляли 28 мг (0,04 ммоль) хлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 80°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь отфильтровывали с отсасыванием через кизельгур. Фильтрат распределяли между водой и этилацетатом. Органическую фазу упаривали и остаток хроматографировали на силикагелевой колонке с петролейным эфиром/этилацетатом: 3-{1-[4-(5-бромпиридин-2-ил)тиофен-2-илметил]-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил}бензонитрил в виде бежевых кристаллов; ESI 450, 452;

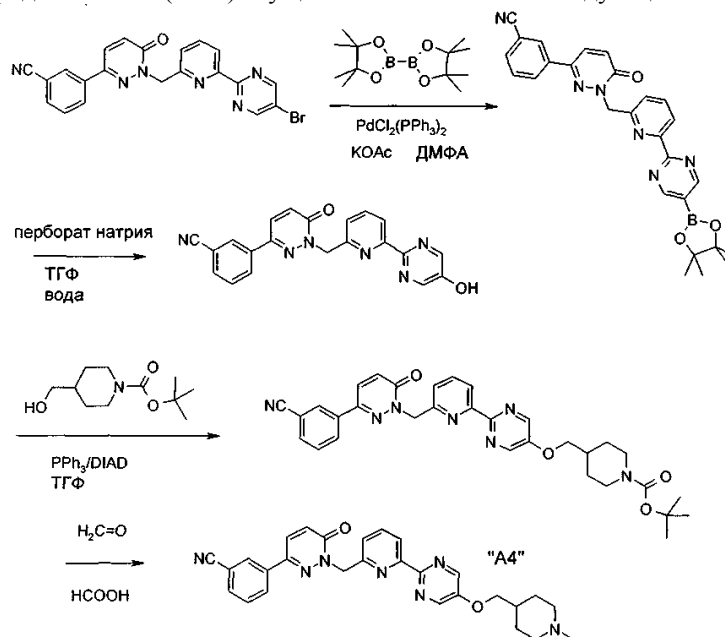
^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ [част./млн] = 5,56 (s, 2H), 7,16 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,73 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,94 (d, $J=8$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 8,27 (d, $J=8$ Гц, 1H), 8,32 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,38 (t, $J=1$ Гц, 1H), 8,98 (s, 2H).

3.4. Конечную стадию осуществляли аналогично предыдущему примеру 2, получая 2-(4-{5-[1-(2-пирролидин-1-илэтил)-1Н-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}тиофен-2-илметил)-6-(3-цианофенил)-2Н-пиридазин-3-он ("A3");

^1H -ЯМР (d_6 -ДМСО): δ [част./млн] = 1,85 (т, 2H), 2,03 (т, 2H), 3,05 (т, 2H), 3,55 (т, 2H), 3,70 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 4,55 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 5,58 (s, 2H), 7,18 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,74 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,96 (d, $J=8$ Гц, 1H), 8,18 (d, $J=9,5$ Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,28 (m, 2H), 8,38 (t, $J=1$ Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,08 (s, 2H), 9,48 (bs, 1H).

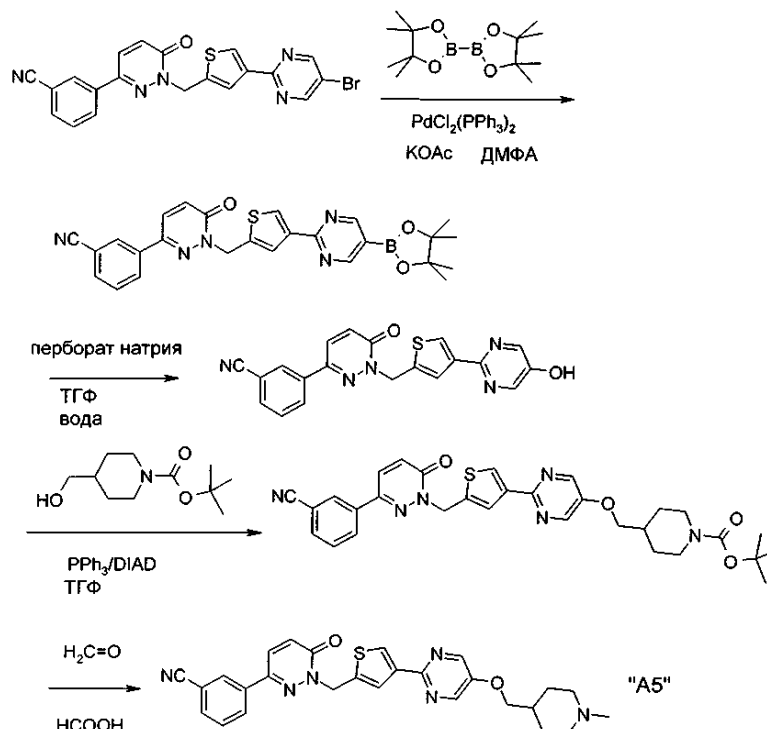
Пример 4.

Получение 2-{6-[5-(1-метилпиперидин-4-илметокси)пиримидин-2-ил]пиридин-2-илметил}-6-(3-цианофенил)-2Н-пиридазин-3-она ("A4") осуществляли аналогично следующей схеме:



Пример 5.

Получение 2-{4-[5-(1-метилпиперидин-4-илметокси)пиримидин-2-ил]тиофен-2-илметил}-6-(3-цианофенил)-2Н-пиридазин-3-она ("A5") осуществляли аналогично следующей схеме:



Фармакологические данные.

Ингибирование Мет киназы.

Таблица 2

№ соединения	IC ₅₀ (фермент)	IC ₅₀ (клетки)
"А1"	А	В
"А2"		А

IC₅₀: А=10 нМ-1 мкМ;

В=1-10 мкМ;

С>10 мкМ.

Пример А. Флаконы для инъекций.

рН раствора 100 г активного компонента формулы I и 5 г Na₂HPO₄ в 3 л бидистиллированной воды устанавливали на 6,5, используя 2н. соляную кислоту, стерилизовали фильтрацией, переносили во флаконы для инъекций, лиофилизировали в стерильных условиях и запечатывали в стерильных условиях. Каждый флакон для инъекций содержит 5 мг активного компонента.

Пример Б. Суппозитории.

Смесь 20 г активного компонента формулы I расплавляли с 100 г соевого лецитина и 1400 г какао-вого масла, разливали в пресс-формы и охлаждали. Каждый суппозиторий содержит 20 мг активного компонента.

Пример В. Раствор.

Раствор приготавливали с 1 г активного компонента формулы I, 9,38 г NaH₂PO₄·2H₂O, 28,48 г Na₂HPO₄·12H₂O и 0,1 г бензалконийхлорида в 940 мл бидистиллированной воды. рН раствора устанавливали на 6,8 и объем раствора доводили до 1 л и стерилизовали путем облучения. Этот раствор может использоваться в форме глазных капель.

Пример Г. Мазь.

500 мг активного компонента формулы I смешивали с 99,5 г вазелина в асептических условиях.

Пример Д. Таблетки.

Смесь 1 кг активного компонента формулы I, 4 кг лактозы, 1,2 кг картофельного крахмала, 0,2 кг талька и 0,1 кг стеарата магния спрессовывали для получения таблеток обычным способом таким образом, чтобы каждая таблетка содержала 10 мг активного компонента.

Пример Е. Драже.

Таблетки спрессовывали аналогично примеру Д и затем покрывали обычным способом покрытием из сахарозы, картофельного крахмала, талька, трагаканта и красителя.

Пример Ж. Капсулы.

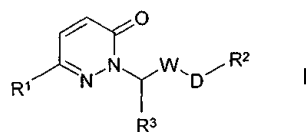
2 кг активного компонента формулы I помещали в твердые желатиновые капсулы обычным способом таким образом, чтобы каждая капсула содержала 20 мг активного компонента.

Пример З. Ампулы.

Раствор 1 кг активного компонента формулы I в 60 л бидистиллированной воды стерилизовали фильтрацией, переносили в ампулы, лиофилизировали в стерильных условиях и запечатывали в стерильных условиях. Каждая ампула содержит 10 мг активного компонента.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединения формулы I



в которой R^1 представляет собой Ar;

R^2 представляет собой H, A, $-[C(R^3)_2]_n\text{Het}$ или $O[C(R^3)_2]_n\text{Het}$;

R^3 представляет собой H;

W представляет собой тиазолдиил, тиофендиил, фурандиил, пиридиндиил или пиримидиндиил, где эти радикалы могут быть также моно-, ди- или тризамещены Hal и/или A;

D представляет собой тиазолдиил, тиофендиил, фурандиил, пирролдиил, оксазолдиил, изоксазолдиил, пиразолдиил, имидазолдиил, тиадиазолдиил, пиридазиндиил, пиразиндиил, пиридиндиил или пиримидиндиил, где эти радикалы могут быть также моно-, ди- или тризамещены Hal и/или A;

A представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов углерода;

Ar представляет собой фенил, который моно-, ди- или тризамещен Hal и/или CN;

Het представляет собой пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, пиперазинил, оксазолидинил или имидазолидинил, где эти радикалы могут быть также моно- или дизамещены =O и/или A;

Hal представляет собой F, Cl, Br или I;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4,

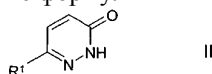
и их фармацевтически приемлемые соли, включая их смеси во всех соотношениях.

2. Соединения по п.1, выбранные из группы, включающей:

№	Структура и/или название
"A1"	6-(3,5-Дифторфенил)-2-(5'-метил-2,2'-бипиридинил-6-илметил)-2H-пиридазин-3-он
"A2"	3-[6-Оксо-1-(6-{5-[1-(2-пирролидин-1-илэтил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}пиридин-2-илметил)-1,6-дигидропиридазин-3-ил]бензонитрил
"A3"	2-(4-{5-[1-(2-Пирролидин-1-илэтил)-1H-пиразол-4-ил]пиримидин-2-ил}тиофен-2-илметил)-6-(3-цианофенил)-2H-пиридазин-3-он
"A4"	2-(6-[5-(1-Метилпиперидин-4-илметокси)пиримидин-2-ил]пиридин-2-илметил)-6-(3-цианофенил)-2H-пиридазин-3-он
"A5"	2-(4-[5-(1-Метилпиперидин-4-илметокси)пиримидин-2-ил]тиофен-2-илметил)-6-(3-цианофенил)-2H-пиридазин-3-он

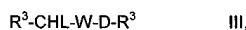
и их фармацевтически приемлемые соли, включая их смеси во всех соотношениях.

3. Способ получения соединений формулы I по п.1, 2 и их фармацевтически приемлемых солей, который характеризуется тем, что соединение формулы II



где R^1 имеет значения, указанные в п.1,

подвергают реакции с соединением формулы III



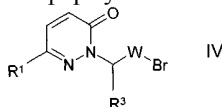
где W, D, R^2 и R^3 имеют значения, указанные в п.1; и

L представляет собой Cl, Br, I или свободную или реакционноспособную функционально модифицированную OH-группу,

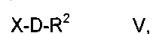
причем радикал R^2 может быть превращен в другой радикал R^2 путем ацилирования или алкилирования аминогруппы,

или полученные соединения выделяют в свободном состоянии из одного из их функциональных производных путем обработки сольволизующим или гидрогенолизующим агентом и/или основание или кислоту формулы I превращают в одну из его солей.

4. Способ получения соединений формулы I по п.1, 2 и их фармацевтически приемлемых солей, который характеризуется тем, что соединение формулы IV



где R^1 , R^3 и W имеют значения, указанные в п.1,
подвергают реакции с соединением формулы V



где D и R^2 имеют значения, указанные в п.1; и

X представляет собой радикал сложного эфира бороновой кислоты,
причем радикал R^2 может быть превращен в другой радикал R^2 путем ацилирования или алкилирования
аминогруппы,

или полученные соединения выделяют в свободном состоянии из одного из их функциональных производных путем обработки сольволизующим или гидрогенолизующим агентом и/или основание или кислоту формулы I превращают в одну из его солей.

5. Лекарственное средство, содержащее по меньшей мере одно соединение формулы I по пп.1, 2 и/или его фармацевтически приемлемые соли, включая их смеси во всех соотношениях, и, необязательно, наполнители и/или вспомогательные вещества.

6. Применение соединений по пп.1, 2 и их фармацевтически приемлемых солей, включая их смеси во всех соотношениях, для приготовления лекарственного средства для лечения заболеваний, выбранных из группы опухолей плоского эпителия, мочевого пузыря, желудка, почек, головы и шеи, пищевода, шейки матки, щитовидной железы, кишечника, печени, головного мозга, предстательной железы, мочеполового тракта, лимфатической системы, желудка, гортани и/или легкого, моноцитарного лейкоза, аденокарциномы легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака поджелудочной железы, глиобластом и рака молочной железы, рака толстой кишки, острого миелоидного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, острого лимфолейкоза и/или хронического лимфолейкоза.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
