



(51) МПК

A61K 31/404 (2006.01)*A61K 31/506* (2006.01)*A61K 31/4439* (2006.01)*A61P 29/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005107419/15, 05.08.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.08.2003(30) Конвенционный приоритет:
17.08.2002 (пп.1-5) DE 10237723.5

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2005

(45) Опубликовано: 27.03.2008 Бюл. № 9

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 1262908 A1, 10.03.1996. WO 0130774
A, 05.05.2001. WO 0100610 A, 04.01.2001.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
17.03.2005(86) Заявка РСТ:
EP 03/08628 (05.08.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/022057 (18.03.2004)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):

МИХАЭЛИС Мартин (DE),
РИТЦЕЛЕР Олаф (DE),
ЙЕНЕ Герхард (DE),
РУДОЛЬФИ Карл (DE),
ГАЙССЛИНГЕР Герд (DE),
ШАЙБЛЕ Ханс-Георг (DE)

(73) Патентообладатель(и):

САНОФИ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ (DE)

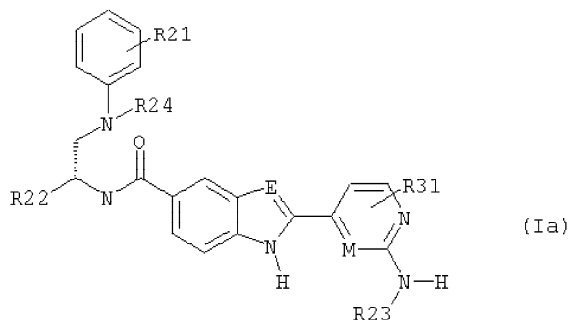
RU 2 320 338 C2

RU 2 320 338 C2

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ИКВ-КИНАЗЫ ПРИ ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области фармакологии и медицины и касается применения ингибиторов ИкВ-киназы формулы (1a) для получения лекарственных средств для лечения болей, обладающих повышенной эффективностью. 4 з.п. ф-лы, 7 табл.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/404 (2006.01)**A61K 31/506** (2006.01)**A61K 31/4439** (2006.01)**A61P 29/00** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005107419/15, 05.08.2003**(24) Effective date for property rights: **05.08.2003**(30) Priority:
17.08.2002 (cl.1-5) DE 10237723.5(43) Application published: **10.08.2005**(45) Date of publication: **27.03.2008 Bull. 9**(85) Commencement of national phase: **17.03.2005**(86) PCT application:
EP 03/08628 (05.08.2003)(87) PCT publication:
WO 2004/022057 (18.03.2004)Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

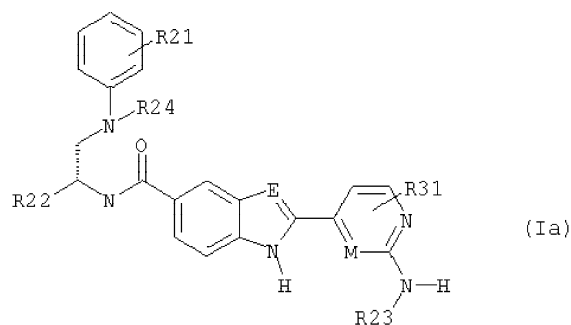
(72) Inventor(s):

**MIKhAEhLIS Martin (DE),
RITTsELER Olaf (DE),
JENE Gerhard (DE),
RUDOL'FI Karl (DE),
GAJSSLINGER Gerd (DE),
ShAJBLE Khans-Georg (DE)**

(73) Proprietor(s):

SANOFI-AVENTIS DOJChLAND GMBKh (DE)**(54) USING IκB KINASE INHIBITOR IN ANESTHETIZING TREATMENT**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine,
pharmacology, biochemistry.SUBSTANCE: invention relates to using IκB
kinase inhibitors of the formula (Ia):for preparing drugs used in treatment pains and
possessing the enhanced effectiveness.EFFECT: valuable medicinal properties of
substances.

5 cl, 7 tbl, 1 ex

Изобретение относится к применению ингибиторов IκB-киназы для лечения болей.

В Международных заявках WO 01/00610, WO 01/30774 и WO 01/68648 описываются соединения, которые могут модулировать NFκB.

NFκB представляет собой гетеродимерный фактор транскрипции, который может активировать множество генов, кодирующих, в частности, провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-2 (IL-2), α-фактор некроза опухоли (TNFα) или интерлейкин-6 (IL-6). NFκB находится в цитозоли клеток в виде комплекса со своим встречающимся в природе ингибитором IκB. Стимуляция клеток, например, с помощью цитокинов, приводит к фосфорилированию и последующей протеолитической деструкции IκB. Эта протеолитическая деструкция приводит к активации NFκB, который затем мигрирует в ядро клетки и там активирует множество провоспалительных генов.

В случае заболеваний, таких как ревматоидный артрит (при воспалении), остеоартрит, астма, инфаркт сердца, болезнь Альцгеймера или атеросклероз, NFκB активируется сверх нормы. Ингибирование NFκB также является полезным при лечении рака, так как в этом случае оно используется для усиления лечения с помощью цитостатиков. Показано, что лекарственные средства, такие как глюкокортикоиды, салицилаты или соли золота, которые используются при лечении ревматических заболеваний, в разных местах ингибирующе вмешиваются в активирующую NFκB сигнальную цепь или интерферируют непосредственно с транскрипцией генов.

Первой стадией в указанном сигнальном каскаде является деструкция IκB. Это фосфорилирование регулируется специфической IκB-киназой.

При лечении острых и хронических болей используют лекарственные препараты из множества различных групп веществ. Несмотря на это, в настоящее время обезболивающее лечение еще является не удовлетворительным. Это связано, прежде всего, с недостаточной силой действия имеющихся в продаже анальгетиков.

При получении эффективных соединений для лечения болей было только установлено, что для этого можно использовать ингибиторы IκB-киназы. В особенности на используемых моделях смогли продемонстрировать силу действия, которая четко превосходит эффективность классических нестероидальных противовоспалительных средств.

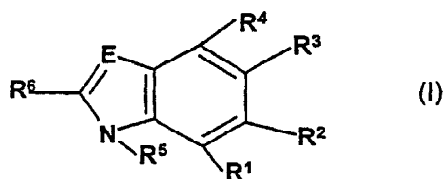
Изобретение относится поэтому к применению ингибиторов IκB-киназы для получения лекарственных средств для лечения болей.

Под понятием "боли" понимают острые и хронические боли. Примерами хронических болей являются хронические мышечно-скелетные заболевания, такие как боли в позвоночнике, боли при менструациях, боли при остеоартрозе или ревматоидном артрите, боли при воспалении кишечника, боли при воспалении сердечной мышцы, боли при рассеянном склерозе, боли при неврите, боли в случае карцином и сарком, боли при синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД), боли при химиотерапии, фантомная боль, невралгия тройничного нерва, головные боли, такие как мигрень, или невропатические боли, такие как постгерпетическая невралгия после опоясывающего лишая.

Примерами острых болей являются боли после ранений, послеоперационные боли, боли при остром приступе подагры или острые боли после челюстно-хирургических вмешательств.

Ингибиторами IκB-киназы являются, например, производные индола или бензимидазола, которые описываются в Международных заявках WO 01/00610 и WO 01/30774.

Изобретение относится, далее, к применению соединений формулы (I):



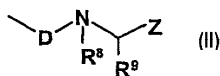
и/или стереоизомерной форме соединения формулы (I) и/или физиологически

приемлемой соли соединения формулы (I), для получения лекарственных средств для лечения болей, причем

E означает атом азота или остаток $-C(R^{19})-$, где

R^{19} означает атом водорода или остаток R^9 ;

5 один из заместителей R^1 , R^2 , R^3 и R^4 означает остаток формулы (II):



где

10 D означает $-C(O)-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$;

R^8 означает атом водорода или $-(C_1-C_4)$ -алкил;

R^9 означает

1. характерный остаток аминокислоты,

2. арил, где арил незамещен или замещен,

15 3. гетероарил с 5-14 членами цикла, где гетероарил незамещен или замещен;

4. гетероцикл с 5-12 членами цикла, где гетероцикл незамещен или замещен;

5. (C_1-C_6) -алкил, где алкил является линейным или разветвленным и незамещен или одно-, двух- или трехкратно, независимо друг от друга, замещен с помощью

5.1 арила, где арил незамещен или замещен,

20 5.2 гетероарила с 5-14 членами цикла, где гетероарил незамещен или замещен,

5.3 гетероцикла с 5-12 членами цикла, где гетероцикл незамещен или замещен,

5.4 $-O-R^{11}$,

5.5 $=O$,

25 5.6 галогена,

5.7 $-CN$,

5.8 $-CF_3$,

5.9 $-S(O)_x-R^{11}$, где x означает целое число ноль, 1 или 2,

5.10 $-C(O)-O-R^{11}$,

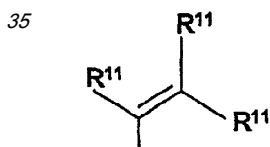
30 5.11 $-C(O)-N(R^{11})_2$,

5.12 $-C(O)-R^{11}$,

5.13 $-N(R^{11})_2$,

5.14 $-(C_3-C_6)$ -циклоалкила,

5.15 остатка формулы



40 или

5.16 остатка формулы $\text{---}\equiv\text{---}R^{11}$, где

R^{11} означает

а) атом водорода;

45 б) (C_1-C_6) -алкил, где алкил незамещен или одно-, двух- или трехкратно замещен с помощью

1. арила, где арил незамещен или замещен,

2. гетероарила с 5-14 членами цикла,

3. гетероцикла с 5-12 членами цикла,

50 4. галогена,

5. $-N-(C_1-C_6)_n$ -алкила, где n означает целое число ноль, 1 или 2 и алкил незамещен или одно-, двух- или трехкратно, независимо друг от друга, замещен галогеном или группой $-C(O)-OH$,

6. $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкила или

7. $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$;

с) арил, где арил незамещен или замещен;

d) гетероарил с 5-14 членами цикла; или

5 e) гетероцикл с 5-12 членами цикла; и

в случае $(\text{R}^{11})_2$ остаток R^{11} , независимо друг от друга, имеет значение а) - e);

Z означает

1. арил, где арил незамещен или замещен,

2. гетероарил с 5-14 членами цикла, где гетероарил незамещен или замещен,

10 3. гетероцикл с 5-12 членами цикла, где гетероцикл незамещен или замещен,

4. $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -алкил, где алкил замещен или незамещен,

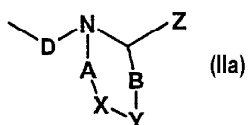
5. $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{11}$,

6. $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{11}$ или

7. $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{11})_2$; или

15

R^8 и R^9 вместе с атомом азота и атомом углерода, с которым они, соответственно, связаны, образуют гетероцикл формулы (IIa)



20

где D и Z имеют указанное в формуле (II) значение;

A означает атом азота или остаток $-\text{CH}_2-$;

B означает атом кислорода, атом серы, атом азота или остаток $-\text{CH}_2-$;

25

X означает атом кислорода, атом серы, атом азота или остаток $-\text{CH}_2-$;

Y отсутствует или означает атом кислорода, атом серы, атом азота или остаток $-\text{CH}_2-$;

или

X и Y вместе образуют фенильный 1,2-диазиновый, 1,3-диазиновый или 1,4-диазиновый остаток;

30

причем образованная с помощью N, A, X, Y, B и атома углерода циклическая система содержит не более одного атома кислорода; X не означает атом кислорода, атом серы или атом азота, когда A означает атом азота; содержит не более одного атома серы, содержит 1, 2, 3 или 4 атома азота и причем одновременно не содержит атом азота и атом серы;

35

причем образованная с помощью N, A, X, Y, B и атома углерода циклическая система незамещена или одно-, двух- или трехкратно, независимо друг от друга, замещена (C_1-C_8) -алкилом, где алкил незамещен или одно- или двукратно замещен с помощью

1.1. $-\text{OH}$,

1.2. $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -алкокси,

40

1.3. галогена,

1.4. $-\text{NO}_2$,

1.5. $-\text{NH}_2$,

1.6. $-\text{CF}_3$,

1.7. метилendiоксила,

45

1.8. $-\text{C}(\text{O})$,

1.9. $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$,

1.10. $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -алкоксикарбонила,

1.11. CN,

1.12. $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$,

50

1.13. $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$,

1.14. тетразолила,

1.15. фенила,

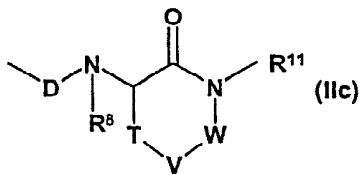
1.16. феноксигруппы,

1.17. бензила или

1.18. бензилоксигруппы;

или

R^8 и Z вместе с атомом углерода, с которым они, соответственно, связаны образуют гетероцикл формулы (IIc)



где D , R^8 и R^{11} имеют указанное в формуле (II) значение; T означает атом кислорода, атом серы, атом азота или остаток $-CH_2-$; W означает атом кислорода, атом серы, атом азота или остаток $-C_2-$; V отсутствует или означает атом кислорода, атом серы, атом азота или остаток $-CH_2-$; или T и V или V и W вместе образуют фенильный, 1,2-
15 диазиновый, 1,3-диазинный или 1,4-диазинный остаток;

причем образованная с помощью N , T , V , W и двух атомов углерода циклическая система содержит не более одного атома кислорода, не более одного атома серы и 1, 2, 3 или 4 атома азота и причем одновременно не содержит атом азота и атом серы;

и образованная с помощью N , T , V , W и двух атомов углерода циклическая система незамещена или одно-, двух- или трехкратно, независимо друг от друга, замещена заместителями, указанными выше в п.п.1.1-1.18; и

соответственно, другие заместители R^1 , R^2 , R^3 и R^4 , независимо друг от друга, означают

1. атом водорода,

2. галоген,

3. $-(C_1-C_6)$ -алкил,

4. гетероарил с 5-14 членами цикла, где гетероарил незамещен или замещен,

5. гетероцикл с 5-12 членами цикла, где гетероцикл незамещен или замещен,

6. $-NO_2$,

7. $-CN$,

8. $-O-(C_0-C_4)$ -алкиларил,

9. $-O-(C_1-C_4)$ -алкил,

10. $-OR^{11}$,

11. $-N(R^{11})_2$,

12. $-S(O)_r-R^{11}$, где r означает целое число ноль, 1 или 2, или

13. CF_3 ;

R^5 означает

1. атом водорода,

2. $-OH$, или

3. $=O$; и

R^6 означает

1. арил, где арил незамещен или замещен;

2. фенил, одно- или двукратно замещенный с помощью

2.1 $-CN$,

2.2 $-NO_2$,

2.3 $-O-(C_1-C_4)$ -алкила,

2.4 $-N(R^{11})_2$,

2.5 $-NH-C(O)-R^{11}$,

2.6 $-S(O)_s-R^{11}$, где s означает целое число ноль, 1 или 2,

2.7 $-C(O)-R^{11}$, или

2.8 $-(C_1-C_4)$ -алкил- NH_2 ;

3. гетероарил с 5-14 членами цикла, который незамещен или одно-, двух- или трехкратно замещен; или

4. гетероцикл с 5-12 членами цикла, который незамещен или одно-, двух- или трехкратно замещен.

Изобретение относится, далее, к предлагаемому применению соединения формулы (I), причем

5 E означает атом азота или остаток $-C(R^{19})-$,

где R^{19} означает атом водорода или остаток R^9 ;

один из заместителей R^1 , R^2 , R^3 и R^4 означает остаток формулы (II), где

D означает $-C(O)-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$;

10 R^8 означает атом водорода или (C_1-C_4) -алкил;

R^9 означает

1. характерный остаток аминокислоты, образованный из встречающихся в природе α-аминокислот из группы, состоящей из аланина, валина, лейцина, изолейцина, фенилаланина, тирозина, триптофана, серина, треонина, цистеина, метионина, аспарагина, глутамина, лизина, гистидина, аргинина, глутаминовой кислоты и аспарагиновой кислоты;

2. характерный остаток аминокислоты, образованный из не встречающихся в природе аминокислот, как 2-аминоадипиновая кислота, 2-аминомасляная кислота, 2-аминоизомасляная кислота, 2,4-диаминомасляная кислота, 2,3-диаминопропионовая кислота, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоновая кислота, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота, 2-аминопимелиновая кислота, 3-(2-тиенил)аланин, 3-(3-тиенил)аланин, саркозин, пипеколиновая кислота, 2-аминогептановая кислота, гидроксизин, N-метилизолейцин, 6-N-метиллизин, норлейцин, N-метилвалин, норвалин, орнитин, алло-изолейцин, 4-гидроксипролин, алло-гидроксизин, алло-треонин, 3-гидроксипролин, 3-(2-нафтил)аланин, 3-(1-нафтил)аланин, гомоцистеин, 25 гомофенилаланин, гомоцистеиновая кислота, 2-амино-3-фениламиноэтилпропионовая кислота, 2-амино-3-фениламинопропионовая кислота, гомотриптофан, цистеиновая кислота, 3-(2-пиридил)аланин, 3-(3-пиридил)аланин, 3-(4-пиридил)аланин, фосфинотрицин, 4-фторфенилаланин, 3-форфенилаланин, 2-фторфенилаланин, 4-хлорфенилаланин, 4-нтрофенилаланин, циклогексилаланин, 4-аминофенилаланин, 30 цитруллин, 5-фтортриптофан, 5-метокситриптофан, метионинсульфон, метионинсульфоксид или $-NH-NR^{11}-CON(R^{11})_2$, где R^{11} имеет нижеуказанное значение;

3. арил, выбираемый из группы, состоящей из антрила, бифенилила, 2-бифенилила, 3-бифенилила, 4-бифенилила, флуоренила, нафтила, 1-нафтила, 2-нафтила или фенила, где арил незамещен или однократно, двукратно или трехкратно замещен одинаковыми или 35 разными остатками из ряда: $-C(O)-(C_1-C_4)$ -алкил, $-CO$, $=O$, $-NH-(C_1-C_4)$ -алкил, $-NH-((C_1-C_4)$ -алкил) $_2$, $-(C_1-C_8)$ -алкил, $-(C_1-C_8)$ -алкокси, галоген, нитрогруппа, аминогруппа, трифторметил, гидроксил, $-CF_3$, гидрокси- (C_1-C_4) -алкил, как гидроксиметил или 1-гидроксиэтил или 2-гидроксиэтил, метилendioксигруппа, этилендиокигруппа, формил, ацетил, цианогруппа, гидроксикарбонил, аминокарбонил, $-(C_1-C_4)$ -алкоксикарбонил, фенил, 40 феноксигруппа, бензил, бензилоксигруппа, $-S(O)_x-R^{11}$, где x означает целое число ноль, 1 или 2, $-O-(C_1-C_4)$ -алкил, $-C(O)-OH$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -алкил, $-NH-C(O)-(C_1-C_4)$ -алкил или тетразолил;

4. гетероарил с 5-14 членами цикла, где гетероарил не замещен или замещен, и 45 образуется в виде остатка из группы, состоящей из азепина, азетидина, бензимидазола, бензодиоксолана, 2-бензофурана, бензотиазола, бензотиофена, 2-бензотиофена, 2-бензоксазола, β-карболина, хиноксалина, хиназолина, хинолина, 2-хиноксалина, циклогепта[b]-5-пиррола, диазепина, дигидропиридина, 3-гидроксипирро-2,4-диона, имидазола, 4-иидазола, имидазолидина, имидазолина, индазола, индола, изохинолина, 50 изоиндола, изотиазола, изотиазолидина, изоксазола, 2-изоксазолидина, изоксазолидина, изоксазолонна, метилимидазола, 3-(N-метилпирролидина), морфолина, оксазола, 1,3,4-оксадиазола, оксадиазолидиндиона, оксадиазолонна, 5-оксо-4,5-дигидро-[1,3,4] оксадиазола, 5-оксо-1,2,4-тиадиазола, 1,2,3,5-оксатиадиазол-2-оксида, 1-оксо-1,2-

дигидро-3-изохинола, фенилпиррола, 5-фенил-2-пиррола, фталазина, пиперазина, пиперидина, пиразина, пиразола, пиразолина, пиразолидина, пиридазина, пиримидина, пиридина, пиридил-N-оксида, 2-пиррола, 3-пиррола, пирролидина, пирролина, 4,5,6,7-тетрагидро-2-индола, тетрагидротиенила, тетразола, тиadiaзола, тиазола, тиоморфолина, тиофена, триазолона или триазола,

где гетероарил незамещен или однократно, двукратно или трехкратно замещен одинаковыми или разными остатками из ряда, включающего -C(O)-(C₁-C₄)-алкил, -C(O), =O, -NH-(C₁-C₄)-алкил, -NH-((C₁-C₄)-алкил)₂, -(C₁-C₈)-алкил, -(C₁-C₈)-алкоксил, галоген, нитрогруппа, аминогруппа, трифторметил, гидроксил, -CF₃, гидроксид (C₁-C₄)-алкил, как гидроксиметил или 1-гидроксиэтил или 2-гидроксиэтил, метилendioксигруппа, этилендиооксигруппа, формил, ацетил, цианогруппа, гидроксикарбонил, аминокарбонил, -(C₁-C₄)-алкоксикарбонил, фенил, феноксигруппа, бензил, бензилоксигруппа, -S(O)_x-R¹¹, где x означает целое число ноль, 1 или 2, -O-(C₁-C₄)-алкил, -C(O)-OH, -C(O)-O-(C₁-C₄)-алкил, -NH-C(O)-(C₁-C₄)-алкил или тетразолил;

5. -(C₁-C₆)-алкил, где алкил является линейным или разветвленным и незамещен или однократно, двукратно или трехкратно, независимо друг от друга, замещен с помощью

- 5.1 арила, где арил имеет вышеуказанное значение,
- 5.2 гетероарила с 5-14 членами цикла, где гетероарил имеет вышеуказанное значение,
- 5.3 -(C₃-C₆)-циклоалкила,

5.4 -O-R¹¹,

5.5 =O,

5.6 галогена,

5.7 -CN,

5.8 -CF₃,

5.9 -S(O)_x-R¹¹, где x означает целое число ноль, 1 или 2,

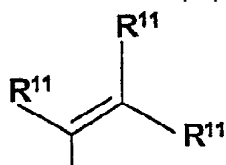
5.10 -C(O)-O-R¹¹,

5.11 -C(O)-N(R¹¹)₂,

5.12 -C(O)-R¹¹,

5.13 -N(R¹¹)₂,

5.14 остатка формулы



или

5.15 остатка формулы $\text{---} \equiv \text{---} \text{R}^{11}$, где

R¹¹ означает

a) атом водорода;

b) (C₁-C₆)-алкил, где алкил незамещен или одно-, двух- или трехкратно замещен с помощью

1. арила, где арил имеет вышеуказанное значение,

2. гетероарила с 5-14 членами цикла, где гетероарил имеет вышеуказанное значение,

3. галогена,

4. -N-(C₁-C₆)_n-алкила, где n означает целое число ноль, 1 или 2 и алкил незамещен или одно-, двух- или трехкратно, независимо друг от друга, замещен галогеном или группой -C(O)-OH,

5. -O-(C₁-C₆)-алкила или

6. -C(O)-OH;

c) арил, где арил имеет вышеуказанное значение;

d) гетероарил с 5-14 членами цикла, где гетероарил имеет вышеуказанное значение; и

в случае $(R^{11})_2$ остаток R^{11} , независимо друг от друга, имеет значение а) - d);

Z означает

1. арил, где арил имеет вышеуказанное значение,
2. гетероарил с 5-14 членами цикла, где гетероарил имеет вышеуказанное значение,
3. $-(C_1-C_6)$ -алкил, где алкил является линейным или разветвленным и однократно или
- двукратно замещен фенилом или группой -ОН,
4. $-C(O)-R^{11}$, или
5. $-C(O)-N(R^{11})_2$; и

соответственно, другие заместители R^1 , R^2 , R^3 и R^4 , независимо друг от друга, означают

1. атом водорода,
2. галоген,
3. $-(C_1-C_4)$ -алкил,
4. гетероарил с 5-14 членами цикла, где гетероарил имеет вышеуказанное значение,
5. $-(C_1-C_6)$ -алкил,
6. $-NO_2$,
7. $-CN$,
8. $-O-(C_0-C_4)$ -алкиларил, где арил имеет вышеуказанное значение,
9. $-O-(C_1-C_4)$ -алкил,
10. $-OR^{11}$,
11. $-N(R^{11})_2$,
12. $-S(O)_x-R^{11}$, где x означает целое число ноль, 1 или 2, или
13. $-CF_3$;

R^5 означает

1. атом водорода,
2. -ОН, или
3. =О; и

R^6 означает

1. арил, выбираемый из группы, состоящей из нафтила, 1-нафтила, 2-нафтила, фенила, бифенилила, 2-бифенилила, 3-бифенилила, 4-бифенилила, антрила или флуоренила, где арил незамещен или однократно, двукратно или трехкратно замещен одинаковыми или разными остатками из ряда: $-C(O)-(C_1-C_4)$ -алкил, $-C(O)$, =О, $-NH-(C_1-C_4)$ -алкил, $-NH-((C_1-C_4)$ -алкил) $_2$, $-(C_1-C_8)$ -алкил, $-(C_1-C_8)$ -алкокси, галоген, нитрогруппа, аминогруппа, трифторметил, гидроксил, $-CF_3$, гидрокси- (C_1-C_4) -алкил, как гидроксиметил или 1-гидроксиэтил или 2-гидроксиэтил, метилendioксигруппа, этилендиооксигруппа, формил, ацетил, цианогруппа, гидроксикарбонил, аминикарбонил, $-(C_1-C_4)$ -алкоксикарбонил, фенил, феноксигруппа, бензил, бензилоксигруппа, $-S(O)_x-R^{11}$, где x означает целое число ноль, 1 или 2, $-O-(C_1-C_4)$ -алкил, $-C(O)-ОН$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -алкил, $-NH-C(O)-(C_1-C_4)$ -алкил или тетразолил; или
2. гетероарил с 5-14 членами цикла, где гетероарил имеет вышеуказанное значение и где гетероарил не замещен или однократно, двукратно или трехкратно замещен одинаковыми или разными остатками из ряда: $-C(O)-(C_1-C_4)$ -алкил, $-C(O)$, =О, $-NH-(C_1-C_4)$ -алкил, $-NH-((C_1-C_4)$ -алкил) $_2$, $-(C_1-C_8)$ -алкил, $-(C_1-C_8)$ -алкоксил, галоген, нитрогруппа, аминогруппа, трифторметил, гидроксил, $-CF_3$, гидрокси- (C_1-C_4) -алкил, как гидроксиметил или 1-гидроксиэтил или 2-гидроксиэтил, метилendioксигруппа, этилендиооксигруппа, формил, ацетил, цианогруппа, гидроксикарбонил, аминикарбонил, $-(C_1-C_4)$ -алкоксикарбонил, фенил, феноксигруппа, бензил, бензилоксигруппа, $-S(O)_x-R^{11}$, где x означает целое число ноль, 1 или 2, $-O-(C_1-C_4)$ -алкил, $-C(O)-ОН$, $-CO)-O-(C_1-C_4)$ -алкил, $-NH-C(O)-(C_1-C_4)$ -алкил или тетразолил.

Изобретение, далее, относится к предлагаемому согласно изобретению применению соединения формулы (I), причем

E означает атом азота или остаток $-C(R^{19})-$,

где R^{19} означает атом водорода;

один из заместителей R^1 , R^2 , R^3 и R^4 означает остаток формулы (II), где

R^8 означает атом водорода;

R^9 означает

1. характерный остаток аминокислоты из группы, состоящей из гистидина, серина, триптофана, треонина, цистеина, метионина, аспарагина, глутамина, лизина, аргинина, глутаминовой кислоты и аспарагиновой кислоты; или
2. $-(C_1-C_6)$ -алкил, где алкил является линейным или разветвленным и не замещен или однократно или двукратно замещен с помощью
 - а) фенила,
 - б) остатка из группы, состоящей из азепина, азетидина, бензимидазола, бензотиазола, бензотиофена, бензоксазола, diazepина, имидазола, индола, изотиазола, изоксазола, морфолина, 1,3,4-оксадиазола, 5-оксо-4,5-дигидро-[1,3,4]оксадиазола, оксазола, пиперидина, пиразина, пиразола, пиридина, пиримидина, пиррола, пирролидина, пирролина, тиазола, тиоморфолина, тиофена или триазола,
 - в) $-NH(R^{11})$,
 - д) $-C(O)-R^{12}$, где R^{12} означает нафтил, фенил, морфолинил или пиримидинил,
 - е) $-O-R^{11}$,
 - ф) $-N(R^{12})$ -фенила, где R^{12} имеет вышеуказанное значение,
 - г) $-S(O)_x-R^{12}$, где x означает ноль, 1 или 2, и
 - и) $-CN$, или
 - й) $-(C_3-C_6)$ -циклоалкила,
 и указанные выше в а), б), д) и й) остатки и R^{12} не замещены или однократно или двукратно замещены с помощью $-OH$, $-(C_1-C_4)$ -алкила, $-CF_3$, галогена, $-O-(C_1-C_4)$ -алкила, $-COOH$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -алкила, $-NH_2$ или $-NH-C(O)-(C_1-C_4)$ -алкила;

Z означает

 1. гетероарильный остаток из группы, состоящей из 3-гидроксипирро-2,4-диона, имидазола, имидазолидина, имидазолина, индазола, изотиазола, изотиазолидина, изоксазола, изоксазолидина, 2-изоксазолидина, изоксазолонна, морфолина, 1,3,4-оксадиазола, оксадиазолидиндиона, оксадиазолонна, 1,2,3,5-оксатиадиазол-2-оксида, оксазола, 5-оксо-4,5-дигидро-[1,3,4]оксадиазола, 5-оксо-1,2,4-тиадиазола, пиперазина, пиразина, пиразола, пиразолидина, пиразолина, пиридазина, пиримидина, тетразола, тиадиазола, тиазола, тиоморфолина, триазола или триазолонна, и
 - гетероарильный остаток незамещен или однократно, двукратно или трехкратно, независимо друг от друга, замещен с помощью
 - 1.1. $-C(O)-R^{15}$, где R^{15} означает атом водорода или $-(C_1-C_4)$ -алкил,
 - 1.2 $-(C_1-C_4)$ -алкила,
 - 1.3 $-O-R^{15}$, где R^{15} означает атом водорода или $-(C_1-C_4)$ -алкил,
 - 1.4 $-N(R^{15})-R^{16}$, где R^{15} и R^{16} , независимо друг от друга, означают атом водорода или $-(C_1-C_4)$ -алкил,
 - 1.5 галогена,
 - 1.6 кето-остатка,
 2. $-C(O)-R^{15}$, где R^{15} означает атом водорода или $-(C_1-C_4)$ -алкил,
 3. $-C(O)-OR^{15}$, где R^{15} означает атом водорода или $-(C_1-C_4)$ -алкил, или
 4. $-C(O)-N(R^{15})-R^{16}$, где R^{15} и R^{16} , независимо друг от друга, означают атом водорода или $-(C_1-C_4)$ -алкил;

R^{11} означает

 1. $-(C_1-C_4)$ -алкил,
 2. R^{13} или
 3. $-N(R^{13})_2$, где R^{13} , независимо друг от друга, означают а) атом водорода, б) $-(C_1-C_6)$ -алкил, в) $-(C_1-C_4)$ -алкил- $O-(C_1-C_4)$ -алкил, д) $-(C_1-C_6)$ -алкил- $N(R^{15})_2$, где R^{15} имеет

вышеуказанное значение, или е) $-(C_0-C_4)$ -алкил, однократно или двукратно замещенный имидазолилом, морфолинилом или фенилом; или

R^8 и R^9 вместе с атомом азота и атомом углерода, с которым они в каждом случае связаны, образуют цикл формулы (IIa) из группы, состоящей из пиррола, пирролина, пирролидина, пиридина, пиперидина, пиперилена, пиридазина, пиримидина, пиразина, пиперазина, пиразола, имидазола, пиразолина, имидазолина, пиразолидина, имидазолидина, оксазола, изоксазола, 2-изоксазолидина, изоксазолидина, морфолина, изотиазола, тиазола, тетразола, 1,2,3,5-оксатиадиазол-2-оксида, оксадиазолона, изоксазолон, триазолона, оксадиазолидиндиона, триазола, которые замещены с помощью F, CN, CF_3 или $COO-(C_1-C_4)$ -алкила; 3-гидроксипирро-2,4-диона, 5-оксо-1,2,4-тиадиазола, 1,3,4-оксадиазола, изотиазолидина, тиоморфолина, индазола, тиадиазола, бензимидазола, хинолина, триазола, фталазина, хиназолина, хиноксалина, пурина, птеридина, индола, тетрагидрохинолина, тетрагидроизохинолина и изохинолина; или

R^9 и Z вместе с атомами углерода, с которыми они в каждом случае связаны, образуют цикл формулы (IIc) из группы, состоящей из пиррола, пирролина, пирролидина, пиридина, пиперидина, пиперилена, пиридазина, пиримидина, пиразина, пиперазина, пиразола, имидазола, пиразолина, имидазолина, пиразолидина, имидазолидина, оксазола, изоксазола, 2-изоксазолидина, изоксазолидина, морфолина, изотиазола, тиазола, изотиазолидина, тиоморфолина, индазола, тиадиазола, бензимидазола, хинолина, триазола, фталазина, хиназолина, хиноксалина, пурина, птеридина, индола, тетрагидрохинолина, тетрагидроизохинолина, изохинолина, тетразола, 1,2,3,5-оксатиадиазол-2-оксида, оксадиазолона, изоксазолон, триазолона, оксадиазолидиндиона, триазола, которые замещены с помощью F, CN, CF_3 или $COO-(C_1-C_4)$ -алкила; 3-гидроксипирро-2,4-диона, 1,3,4-оксадиазола и 5-оксо-1,2,4-тиадиазола; и

соответственно, другие заместители R^1 , R^2 , R^3 и R^4 , независимо друг от друга, означают

1. атом водорода,
2. галоген,
3. $-(C_1-C_4)$ -алкил,
4. -CN,
5. $-NO_2$,
6. $-O-(C_0-C_4)$ -алкилфенил,
7. $-O-(C_1-C_4)$ -алкил,
8. $-N-(C_0-C_4)$ -алкилфенил,
9. $-N-(C_1-C_4)$ -алкил или

10. $-CF_3$;

R^5 означает

1. атом водорода,
2. -OH или
3. =O; и

R^6 означает

1. фенил, одно- или двукратно замещенный с помощью

- 1.1 -CN,
- 1.2 $-NO_2$,
- 1.3 $-O-(C_1-C_4)$ -алкила, или
- 1.4 $-NH_2$, или

2. пиридин или пиримидин, причем пиридин или пиримидин незамещен или однократно, двукратно или трехкратно замещен одинаковыми или разными остатками из ряда: $-C(O)-(C_1-C_4)$ -алкил, -CO, =O, $-NH-(C_1-C_4)$ -алкил, $-NH-((C_1-C_4)$ -алкил) $_2$, $-(C_1-C_8)$ -алкил, $-(C_1-C_8)$ -алкокси, галоген, нитрогруппа, аминогруппа, трифторметил, гидроксил, $-CF_3$, гидроксид $-(C_1-C_4)$ -алкил, как гидроксиметил или 1-гидроксиэтил или 2-гидроксиэтил, метилendioксигруппа, этилендиооксигруппа, формил, ацетил, цианогруппа, гидроксикарбонил, аминикарбонил, $-(C_1-C_4)$ -алкоксикарбонил, фенил, феноксигруппа, бензил, бензилоксигруппа, $-S(O)_x-R^{11}$, где x означает целое число ноль, 1 или 2, $-O-(C_1-C_4)$ -

алкил, -C(O)-OH, -C(O)-O-(C₁-C₄)-алкил, -NH-C(O)-(C₁-C₄)-алкил или тетразолил.

Изобретение относится, далее, к предлагаемому согласно изобретению применению соединения формулы (I), причем

E означает остаток -C(R¹⁹)-, где

R¹⁹ означает атом водорода или R⁹,

один из заместителей R¹, R², R³ и R⁴ означает остаток формулы (II), где

D означает -C(O)-;

R⁸ означает атом водорода;

Z означает 5-оксо-4,5-дигидро-[1,3,4]оксадиазол, -C(O)-OH или -C(O)-NH₂;

R⁹ означает

1. -(C₁-C₄)-алкил, где алкил является линейным или разветвленным и однократно или двукратно, независимо друг от друга, замещен с помощью

1.1 -S(O)-R¹¹, причем R¹¹ имеет нижеуказанное значение,

1.2 -N(R¹¹)₂, причем R¹¹ имеет нижеуказанное значение, или

1.3 пиррола, или

2. характерный остаток аминокислоты из группы, состоящей из гистидина, триптофана, серина, треонина, цистеина, метионина, аспарагина, глутамина, лизина, аргинина, глутаминовой кислоты и аспарагиновой кислоты;

R¹¹ означает

а) атом водорода,

б) -(C₁-C₆)-алкил, где алкил незамещен или от однократно до трехкратно, независимо друг от друга, замещен галогеном, или

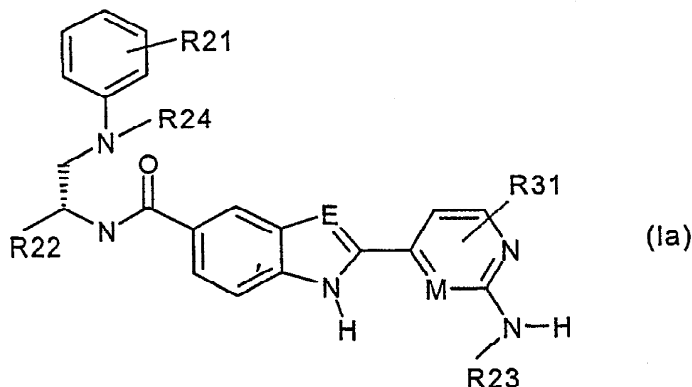
с) фенил, где фенил незамещен или от однократно до трехкратно, независимо друг от друга, замещен галогеном или -(C₁-C₄)-алкилом;

соответственно, другие заместители R¹, R², R³ и R⁴ означают атом водорода;

R⁵ означает атом водорода; и

R⁶ означает фенил, пиридин или пиримидин, причем фенил, пиридин или пиримидин незамещены или однократно, двукратно или трехкратно замещены одинаковыми или разными остатками из ряда: -CO-(C₁-C₄)-алкил, -C(O), =O, -NH-(C₁-C₄)-алкил, -NH-((C₁-C₄)-алкил)₂, -(C₁-C₈)-алкил, -(C₁-C₈)-алкокси, галоген, нитрогруппа, аминогруппа, трифторметил, гидроксил, -CF₃, гидрокси-(C₁-C₄)-алкил, как гидроксиметил или 1-гидроксиэтил или 2-гидроксиэтил, метилendiоксигруппа, этилендиоксигруппа, формил, ацетил, цианогруппа, гидроксикарбонил, аминокарбонил, -(C₁-C₄)-алкоксикарбонил, фенил, феноксигруппа, бензил, бензилоксигруппа, -S(O)_x-R¹¹, где x означает целое число ноль, 1 или 2, -O-(C₁-C₄)-алкил, -C(O)-OH, -C(O)-O-(C₁-C₄)-алкил, -NH-C(O)-(C₁-C₄)-алкил или тетразолил.

Изобретение, далее, относится к предлагаемому согласно изобретению применению соединения формулы (Ia):



и/или стереоизомерной формы соединения формулы (Ia) и/или физиологически приемлемой соли соединения формулы (Ia), причем

Е и М являются одинаковыми или разными и, независимо друг от друга, означают атом азота или СН;

R^{21} и R^{31} являются одинаковыми или разными и, независимо друг от друга, означают

1. атом водорода,

2. галоген,

3. $-(C_1-C_4)$ -алкил,

4. $-CN$,

5. $-CF_3$,

6. $-OR^{15}$, где R^{15} означает атом водорода или $-(C_1-C_4)$ -алкил,

7. $-N(R^{15})-R^{16}$, где R^{15} и R^{16} , независимо друг от друга, означают атом водорода или $-(C_1-C_4)$ -алкил,

8. $-C(O)-R^{15}$, где R^{15} означает атом водорода или $-(C_1-C_4)$ -алкил, или

9. $-S(O)_x-R^{15}$, где x означает целое число ноль, 1 или 2 и R^{15} означает атом водорода или $-(C_1-C_4)$ -алкил;

R^{22} означает

1. гетероарильный остаток из группы, состоящей из 3-гидроксипирро-2,4-диона, имидазола, имидазолидина, имидазолина, индазола, изотиазола, изотиазолидина, изоксазола, 2-изоксазолидина, изоксазолидина, изоксазолон, морфолина, оксазола, 1,3,4-оксадиазола, оксадиазолидиндиона, оксадиазолон, 1,2,3,5-оксатиадиазол-2-оксида, 5-оксо-4,5-дигидро-[1,3,4]оксадиазола, 5-оксо-1,2,4-тиадиазола, пиперазина, пиразина, пиразола, пиразолина, пиразолидина, пиридазина, пиримидина, тетразола, тиадиазола, тиазола, тиоморфолина, триазола или триазолон, и

гетероарильный остаток не замещен или однократно, двукратно или трехкратно, независимо друг от друга, замещен с помощью

1.1. $-C(O)-R^{15}$, где R^{15} означает атом водорода или $-(C_1-C_4)$ -алкил,

1.2 $-(C_1-C_4)$ -алкила,

1.3 $-O-R^{15}$, где R^{15} означает атом водорода или $-(C_1-C_4)$ -алкил,

1.4 $-N(R^{15})-R^{16}$, где R^{15} и R^{16} , независимо друг от друга, означают атом водорода

или $-(C_1-C_4)$ -алкил,

1.5 галогена, или

1.6 кето-остатка,

2. $-C(O)-R^{15}$, где R^{15} означает атом водорода или $-(C_1-C_4)$ -алкил,

3. $-C(O)-OR^{15}$, где R^{15} означает атом водорода или $-(C_1-C_4)$ -алкил, или

4. $-C(O)-N(R^{17})-R^{18}$, где R^{17} и R^{18} , независимо друг от друга, означают атом водорода, $-(C_1-C_4)$ -алкил-ОН, $-O-(C_1-C_4)$ -алкил или $-(C_1-C_4)$ -алкил;

R^{23} означает атом водорода или (C_1-C_4) -алкил;

R^{24} означает

1. гетероарильный остаток из группы, состоящей из пиррола, фурана, тиофена, имидазола, пиразола, оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола, тетразола, 1,2,3,5-оксатиадиазол-2-оксида, триазолон, оксадиазолон, изоксазолон, оксадиазолидиндиона, триазола, 3-гидроксипирро-2,4-диона, 5-оксо-1,2,4-тиадиазола, пиридина, пиразина, пиримидина, индола, изоиндола, индазола, фталазина, хинолина, изохинолина, хиноксалина, хиназолина, циннолина, β -карболина и бензаннелированных, циклопента- или циклогексапроизводных этих гетероарильных остатков, причем гетероарильный остаток незамещен или однократно, двукратно или трехкратно, независимо друг от друга, замещен с помощью $-(C_1-C_5)$ -алкила, $-(C_1-C_5)$ -алкоксила, галогена, нитрогруппы, аминогруппы, трифторметила, гидроксила, гидрокси- $-(C_1-C_4)$ -алкила, метилendioксигруппы, этилендиооксигруппы, формила, ацетила, цианогруппы, гидроксикарбонила, аминокрбонила или $-(C_1-C_4)$ -алкоксикарбонила, или

2. арильный остаток из группы, состоящей из фенила, нафтила, 1-нафтила, 2-нафтила, бифенилила, 2-бифенилила, 3-бифенилила и 4-бифенилила, антрила или флуоренила, и арильный остаток не замещен или однократно, двукратно или трехкратно, независимо друг

от друга, замещен с помощью $-(C_1-C_5)$ -алкила, $-(C_1-C_5)$ -алкокси, галогена, нитрогруппы, аминогруппы, трифторметила, гидроксила, гидрокси- $-(C_1-C_4)$ -алкила, метилендиоксигруппы, этилендиоксигруппы, формила, ацетила, цианогруппы, гидроксикарбонила, аминокарбонила или $-(C_1-C_4)$ -алкоксикарбонила.

5 Изобретение относится, далее, к предлагаемому согласно изобретению применению соединения формулы (Ia), причем

E и M являются одинаковыми или разными и, независимо друг от друга, означают атом азота или CH;

R^{21} и R^{31} являются одинаковыми или разными и, независимо друг от друга, имеют значение, как указанное выше в п.п. 1-9;

R^{22} означает

1. гетероарильный остаток из группы, состоящей из имидазола, изотиазола, изоксазола, 2-изоксазолидина, изоксазолидина, изоксазолонна, 1,3,4-оксадиазола, оксадиазолидиндиона, 1,2,3,5-оксадиазолонна, оксазола, 5-оксо-4,5-дигидро-[1,3,4] оксадиазола, тетразола, тиadiaзола, тиазола, триазола или триазолонна, и

гетероарильный остаток незамещен или однократно, двукратно или трехкратно, независимо друг от друга, замещен с помощью

1.1. кето-остатка,

1.2 галогена,

20 1.3 $-(C_1-C_2)$ -алкила, или

2. $-C(O)-N(R^{17})-R^{18}$, где R^{17} и R^{18} , независимо друг от друга, означают атом водорода, $-(C_1-C_4)$ -алкил-ОН, $-O-(C_1-C_4)$ -алкил или $-(C_1-C_4)$ -алкил;

R^{23} означает атом водорода, метил или этил;

R^{24} означает

25 1. гетероарильный остаток из группы ненасыщенных, частично насыщенных или полностью насыщенных циклов, которые производятся от пиридина, пиразина, пиримидина, пиридазина, пиррола, фурана, тиофена, имидазола, пиразола, оксазола, изоксазола, тиазола, триазола или изотиазола, причем гетероарильный остаток незамещен или однократно, двукратно или трехкратно, независимо друг от друга, замещен с помощью

30 $-(C_1-C_4)$ -алкила, $-(C_1-C_4)$ -алкокси, F, Cl, J, Br, нитрогруппы, аминогруппы, трифторметила, гидроксила, гидрокси- $-(C_1-C_4)$ -алкила, метилендиоксигруппы, этилендиоксигруппы, формила, ацетила, цианогруппы, гидроксикарбонила, аминокарбонила или $-(C_1-C_4)$ -алкоксикарбонила, или

35 2. фенил, и фенил не замещен или однократно, двукратно или трехкратно, независимо друг от друга, замещен с помощью F, Cl, J, Br, CF_3 , -ОН, $-(C_1-C_4)$ -алкила или $-(C_1-C_4)$ -алкоксила.

Изобретение относится, далее, к предлагаемому согласно изобретению применению соединения [(S)-2-дифениламино-1-(5-оксо-4,5-дигидро-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)этил] амида 2-(2-метиламинопиримидин-4-ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты или ((S)-1-

40 карбамоил-2-дифениламиноэтил)амида 2-(2-метиламинопиримидин-4-ил)-1H-бензимидазол-5-карбоновой кислоты.

Под понятием "галоген" понимают фтор, хлор, бром или иод. Под понятиями " $-(C_1-C_8)$ -алкил", " $-(C_1-C_6)$ -алкил" или " $-(C_1-C_4)$ -алкил" понимают углеводородные остатки, углеродный фрагмент которых является линейным или разветвленным и содержит 1-8, 1-6, соответственно, 1-4 атомов углерода, такие как метил, этил, пропил, бутил, трет-

45 бутил, пентил, гексил, гептил или октил. Под понятием " $-(C_0)$ -алкил" понимают ковалентную связь. Циклические алкильные остатки представляют собой, например, 3-6-членные моноциклы, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

50 Под понятием " R^8 и R^9 вместе с атомом азота и атомом углерода, с которым они, в каждом случае, связаны, образуют гетероцикл формулы (IIa)" понимают остатки, которые образуются от пиррола, пирролина, пирролидина, имидазола, пиразола, оксазола, изоксазола, тетразола, изоксазолина, изоксазолидина, морфолина, тиазола, изотиазола, изотиазолина, пурина, изотиазолидина, тиоморфолина, пиридина, пиперидина, пиразина,

пиперазина, пиримидина, пиридазина, индола, изоиндола, индазола, бензимидазола, фталазина, хинолина, изохинолина, хиноксалина, хиназолина, циннолина, птеридина, триазолона, тетразола, 1,2,3,5-оксатиадиазол-2-оксида, оксадиазолона, изоксазолон, оксадиазолидиндиона, триазола, которые замещены с помощью F, -CN, -CF₃ или -C(O)-O-
 5 (C₁-C₄)-алкила; 3-гидроксипирро-2,4-диона, 5-оксо-1,2,4-тиадиазола, имидазолидина, β-карболина и бензаннелированных производных этих гетероциклов.

Под понятием "R⁹ и Z вместе с атомом углерода, с которым они, в каждом случае, связаны, образуют гетероцикл формулы (IIC)" понимают остатки, которые производятся от
 10 группы, состоящей из пиррола, пирролина, пирролидина, пиридина, пиперидина, пиперилена, пиридазина, пиримидина, пиразина, пиперазина, пиразола, имидазола, пиразолина, имидазолина, пиразолидина, имидазолидина, оксазола, изоксазола, 2-изоксазолидина, изоксазолидина, морфолина, изотиазола, тиазола, изотиазолидина, тиоморфолина, индазола, тиадиазола, бензимидазола, хинолина, триазола, фталазина, хиназолина, хиноксалина, пурина, птеридина, индола, тетрагидрохинолина,
 15 тетрагидроизохинолина, изохинолина, тетразола, 1,2,3,5-оксатиадиазол-2-оксида, оксадиазолона, изоксазолон, триазолона, 3-гидроксипирро-2,4-диона, 1,3,4-осадиазола и 5-оксо-1,2,4-тиадиазола, оксадиазолидиндиона, триазола, которые незамещены или замещены с помощью F, CN, CF₃ или -C(O)-O-(C₁-C₄)-алкила.

Под понятием "гетероарильный остаток из группы ненасыщенных, частично насыщенных или полностью насыщенных циклов, которые производятся от пиридина, пиразина, пиримидина, пиридазина, пиррола, фурана, тиофена, имидазола, пиразола, оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола" понимают, например, соединения, такие как пиперазин, пиразолин, имидазолин, пиразолидин, имидазолидин, тетрагидропиридин, изоксазолин, изоксазолидин, морфолин, изотиазолин, изотиазолидин, тетрагидро-1,4-тиазин или
 20 пиперидин.

Под понятием "арил" понимают ароматические углеродные остатки с 6-14 атомами углерода в цикле. -(C₆-C₁₄)-арильными остатками являются, например, фенил, нафтил, например, 1-нафтил, 2-нафтил, бифенилил, например, 2-бифенилил, 3-бифенилил и 4-
 30 бфенилил, антрил или флуоренил. Бифенилильные остатки, нафтильные остатки и в особенности фенильные остатки представляют собой предпочтительные арильные остатки. Арильные остатки, в особенности фенильные остатки, однократно или многократно, предпочтительно однократно, двукратно или трехкратно, могут быть замещены одинаковыми или разными остатками, предпочтительно остатками из ряда:
 35 -(C₁-C₈)-алкил, в особенности -(C₁-C₄)-алкил, -(C₁-C₈)-алкокси, в особенности -(C₁-C₄)-алкокси, галоген, нитрогруппа, аминогруппа, трифторметил, гидроксигруппа, гидроксигруппа-(C₁-C₄)-алкил, как гидроксиметил или 1-гидроксиэтил или 2-гидроксиэтил, метилendioксигруппа, этилендиокигруппа, формил, ацетил, цианогруппа, гидроксикарбонил, аминокарбонил, -(C₁-C₄)-алкоксикарбонил, фенил, феноксигруппа, бензил, бензилоксигруппа, тетразолил.

Соответствующее относится, например, к остаткам, таким как арилалкил или арилкарбонил. Арилалкильными остатками в особенности являются бензил, а также 1- и 2-
 40 нафтилметил, 2-, 3- и 4-бифенилилметил и 9-флуоренилметил. Замещенными арилалкильными остатками являются, например, замещенные в арильной части одним или несколькими -(C₁-C₈)-алкильными остатками, в особенности -(C₁-C₄)-алкильными
 45 остатками, бензильные остатки и нафтилметильные остатки, например, 2-, 3- и 4-метилбензил, 4-изобутилбензил, 4-трет-бутилбензил, 4-октилбензил, 3,5-диметилбензил, пентаметилбензил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- и 8-метил-1-нафтилметил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- и 8-метил-2-нафтилметил; замещенные в арильной части одним или несколькими -(C₁-C₈)-алкоксильными остатками, в особенности -(C₁-C₄)-алкоксильными
 50 остатками, бензильные остатки и нафтилметильные остатки, например, 4-метоксибензил, 4-неопентилоксибензил, 3,5-дметоксибензил, 3,4-метилendioксибензил, 2,3,4-тиметоксибензил, нитробензильные остатки, например, 2-, 3- и 4-нитробензил, галогенбензильные остатки, например, 2-, 3- и 4-хлорбензил и 2-, 3- и 4-фторбензил,

3,4-дихлорбензил, пентафторбензил, трифторметилбензильные остатки, например, 3- и 4-трифторметилбензил или 3,5-бис(трифторметил)бензил.

В монозамещенных фенильных остатках заместитель может находиться в положении 2, положении 3 или положении 4. Двукратно замещенный фенил может быть замещен в
5 положениях 2,3, положениях 2,4, положениях 2,5, положениях 2,6, положениях 3,4 или положениях 3,5. В трехкратно замещенных фенильных остатках заместители могут находиться в положениях 2,3,4, положениях 2,3,5, положениях 2,4,5, положениях 2,4,6, положениях 2,3,6 или положениях 3,4,5.

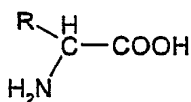
Пояснения к арильным остаткам имеют значение, соответственно, для двухвалентных
10 ариленовых остатков, например, для фениленовых остатков, которые, например, могут быть в виде 1,4-фенилена или в виде 1,3-фенилена. Фенилен-(C₁-C₆)-алкилом является в особенности фениленметил (-C₆H₄-CH₂-) и фениленэтил, (C₁-C₆)-алкиленфенил, в особенности метиленфенил (-CH₂-C₆H₄-). Фенилен-(C₂-C₆)-алкенилом является в особенности фениленэтенил и фениленпропенил.

15 Понятие "гетероарил с 5-14 членами цикла" означает остаток моноциклической или полициклической ароматической системы с 5-14 членами цикла, которая содержит 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов в качестве членов цикла. Примерами гетероатомов являются N, O и S. Если содержатся несколько гетероатомов, то они могут быть одинаковыми или разными. Гетероарильные остатки также однократно или многократно, предпочтительно однократно,
20 двукратно или трехкратно, могут быть замещены одинаковыми или разными остатками из ряда: -(C₁-C₈)-алкил, в особенности -(C₁-C₄)-алкил, -(C₁-C₈)-алкокси, в особенности -(C₁-C₄)-алкокси, галоген, нитрогруппа, -N(R¹⁰)₂, трифторметил, гидрокси, гидрокси-(C₁-C₄)-алкил, как гидроксиметил или 1-гидроксиэтил или 2-гидроксиэтил, метилendioксигруппа, формил, ацетил, цианогруппа, гидроксикарбонил,
25 аминокарбонил, -(C₁-C₄)-алкоксикарбонил, фенил, феноксигруппа, бензил, бензилоксигруппа, тетразолил. Предпочтительно гетероарил с 5-14 членами цикла означает моноциклический или бициклический ароматический остаток, который содержит 1, 2, 3 или 4, в особенности 1, 2 или 3, одинаковых или разных гетероатомов из ряда: N, O и S, и который может быть замещен 1, 2, 3 или 4, в особенности 1-3, одинаковыми или
30 разными заместителями из ряда: -(C₁-C₆)-алкил, -(C₁-C₆)-алкокси, фтор, хлор, нитрогруппа, -N(R¹⁰)₂, трифторметил, гидрокси, гидрокси-(C₁-C₄)-алкил, -(C₁-C₄)-алкоксикарбонил, фенил, феноксигруппа, бензилоксигруппа и бензил. Особенно предпочтительно гетероарил означает моноциклический или бициклический ароматический остаток с 5-10 членами цикла, в особенности от 5-членного до 6-членного
35 моноциклический ароматический остаток, который содержит 1, 2 или 3, в особенности 1 или 2, одинаковых или разных гетероатомов из ряда: N, O и S, и может быть замещен 1 или 2 одинаковыми или разными заместителями из ряда: -(C₁-C₄)-алкил, галоген, гидрокси, -N(R¹⁰)₂, -(C₁-C₄)-алкокси, фенил, феноксигруппа, бензилоксигруппа и бензил.

40 Понятие "гетероцикл с 5-12 членами цикла" означает моноциклический или бициклический, от 5-членного до 12-членного гетероцикл, который частично насыщен или полностью насыщен. Примерами гетероатомов являются N, O и S. Гетероцикл незамещен или по одному или нескольким атомам углерода или одному или нескольким гетероатомам замещен одинаковыми или разными заместителями. Эти заместители указаны выше в случае гетероарильного остатка. В особенности гетероцикл однократно или многократно,
45 например, однократно, двукратно, трехкратно или четырехкратно, по атомам углерода замещен одинаковыми или разными остатками из ряда: -(C₁-C₈)-алкил, например, -(C₁-C₄)-алкил, -(C₁-C₈)-алкокси, например, -(C₁-C₄)-алкокси, как метоксигруппа, фенил-(C₁-C₄)-алкокси, например, бензилоксигруппа, гидрокси, оксогруппа, галоген, нитрогруппа, аминогруппа или трифторметил, и/или он замещен по атому азота (атомам азота) в
50 гетероцикле с помощью -(C₁-C₈)-алкила, например, -(C₁-C₄)-алкила, такого как метил или этил, с помощью незамещенного или замещенного фенила или фенил-(C₁-C₄)-алкила, например, бензила. Азотсодержащие гетероциклы также могут находиться в виде N-осидов или в виде четвертичных солей. Примерами понятий "гетероарил с 5-14 членами цикла"

или "гетероцикл с 5-12 членами цикла" являются остатки, которые производятся от пиррола, фурана, тиофена, имидазола, пиразола, оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола, тетразола, 1,2,3,5-оксатиадиазол-2-оксида, триазолона, оксадиазолона, изоксазолон, оксадиазолидиндиона, триазола, которые замещены с помощью F, -CN, -CF₃ или -C(O)-O-(C₁-C₄)-алкила; 3-гидроксипирро-2,4-диона, 5-оксо-1,2,4-тиадиазола, пиридина, пиразина, пиримидина, индола, изоиндола, индазола, фталазина, хинолина, изохинолина, хиноксалина, хиназолина, циннолина, β-карболина и бензаннелированных, циклопента-, циклогекса- или циклогептааннелированных производных этих гетероциклов. В особенности предпочтительны остатки: 2- или 3-прролил, фенилпирролил, как 4- или 5-фенил-2-пирролил, 2-фрил, 2-тиенил, 4-имидазолил, метилимидазолил, например, 1-мтил-2-, -4- или -5-имидазолил, 1,3-тиазол-2-ил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-, 3- или 4-пиридил-N-оксид, 2-пиразинил, 2-, 4- или 5-пиримидинил, 2-, 3- или 5-индолил, замещенный 2-идолил, например, 1-метил-, 5-метил-, 5-метокси-, 5-бензилокси-, 5-хлор- или 4,5-диметил-2-индолил, 1-бензил-2- или -3-индолил, 4,5,6,7-тетрагидро-2-индолил, циклогепта[b]-5-пирролил, 2-, 3- или 4-хинолил, 1-, 3- или 4-изохинолил, 1-оксо-1,2-дигидро-3-изохинолил, 2-хиноксалинил, 2-бензофуранил, 2-бензотиенил, 2-бензоксазолил или бензотиазолил или дигидропиридинил, пирролидинил, например, 2- или 3-(N-метилпирролидинил), пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидротиенил или бензодиоксоланил.

Общая структурная формула α-аминокислот представляет собой следующую:



α-Аминокислоты различаются между собой остатком R, который в рамках настоящей заявки обозначают как "характерный остаток" аминокислоты. В случае, когда R⁹ означает характерный остаток аминокислоты, предпочтительно используют характерные остатки следующих, встречающихся в природе α-аминокислот: глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, фенилаланин, тирозин, триптофан, серин, треонин, цистеин, метионин, аспарагин, глутамин, лизин, гистидин, аргинин, глутаминовая кислота и аспарагиновая кислота. В особенности предпочтительны гистидин, триптофан, серин, треонин, цистеин, метионин, аспарагин, глутамин, лизин, аргинин, глутаминовая кислота и аспарагиновая кислота. Далее, предпочтительными характерными остатками аминокислоты, которые используют в качестве остатка R⁹, являются остатки также не встречающихся в природе аминокислот, как 2-аминоадипиновая кислота, 2-аминомасляная кислота, 2-аминоизомасляная кислота, 2,3-диаминопропионая кислота, 2,4-диаминомасляная кислота, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоновая кислота, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота, 2-аминопимелиновая кислота, фенилглицин, 3-(2-тиенил)аланин, 3-(3-тиенил)аланин, 2-(2-тиенил)глицин, 2-аиногептановая кислота, пипеколиновая кислота, гидроксизин, саркозин, N-метилизолейцин, 6-N-метиллизин, N-метилвалин, норвалин, норлейцин, орнитин, алло-изолейцин, алло-треонин, алло-гидроксизин, 4-гидроксипролин, 3-гидроксипролин, 3-(2-нафтил)аланин, 3-(1-нафтил)аланин, гомофенилаланин, гомоцистеин, гомоцистеиновая кислота, гомотриптофан, цистеиновая кислота, 3-(2-пиридил)аланин, 3-(3-пиридил)аланин, 3-(4-пиридил)аланин, 2-амино-3-фениламинопропионая кислота, 2-амино-3-фениламиноэтилпропионая кислота, фосфинотрицин, 4-фторфенилаланин, 3-фторфенилаланин, 2-фторфенилаланин, 4-хлорфенилаланин, 4-нитрофенилаланин, 4-аминофенилаланин, циклогексилаланин, цитруллин, 5-фтортриптофан, 5-метокситриптофан, метионинсульфон, метионинсульфоксид или -NH-NR¹¹-C(O)N(R¹¹)₂, которые, в случае необходимости, также замещены. В случае встречающихся в природе, однако, также не встречающихся в природе аминокислот, которые содержат функциональную группу, такую как аминогруппа, гидрокси, карбокси, меркаптогруппа, гуанидил, имидазолил или индолил, эта группа также может быть защищена.

В качестве пригодных защитных групп для этого предпочтительно используют обычные в химии пептидов N-защитные группы, например, защитные группы уретанового типа, бензилоксикарбонил (Z), трет-бутилоксикарбонил (Boc), 9-фуоренилоксикарбонил (Fmoc), аллилоксикарбонил (Alloc) или типа амида кислоты, в особенности формил, ацетил или трифторацетил, а также алкильного типа, например, бензил. В случае имидазольного остатка в R⁸ служит, например, используемое для образования сульфонида производное сульфокислоты формулы (IV) в качестве защитной группы имидазольного азота, которую можно снова отщеплять в особенности в присутствии оснований, как раствор гидроксида натрия.

Соединения формул (I) и (Ia) получают, как описывается в международных заявках WO 01/00610 и WO 01/30774. Исходные вещества для химических превращений известны и их можно легко получать известными из литературы способами.

На основании фармакологических свойств используемых согласно изобретению ингибиторов IκB-киназ, которые обнаруживаются в случае используемых моделей, указанные ингибиторы пригодны для применения в случае всех форм боли, в особенности в случае болей, при которых играют роль воспалительные процессы.

Предлагаемые согласно изобретению лекарственные средства можно применять путем перорального, ингаляционного, ректального или трансдермального введения или путем подкожной, внутрисуставной, интраперитонеальной или внутривенной инъекции.

Предпочтительным является пероральное или внутрисуставное введение.

Изобретение также относится к способу получения лекарственного средства, отличающемуся тем, что по меньшей мере одно соединение формулы (I) или формулы (Ia) вместе с фармацевтически пригодным и физиологически приемлемым носителем и, в случае необходимости, другими пригодными биологически активными веществами, добавками и вспомогательными средствами доводят до пригодной формы применения.

Пригодными твердыми или галеновыми готовыми лекарственными формами являются, например, грануляты, порошки, драже, таблетки, (микро)капсулы, суппозитории, сиропы, соки, суспензии, эмульсии, капли или растворы для инъекции, а также препараты с пролонгированным высвобождением биологически активного вещества, при получении которых находят применение обычные вспомогательные средства, такие как носители, порофторы, связующие, средства для покрытий, способствующие набуханию средства, придающие скользкость (таблеткам) вещества или смазки, вкусовые вещества, подслащивающие средства и способствующие растворению вещества. В качестве часто используемых вспомогательных веществ следует назвать карбонат магния, диоксид титана, лактозу, маннит и другие сахара, тальк, молочный белок, желатину, крахмал, целлюлозу и их производные, животные и растительные масла, такие как рыбий жир, подсолнечное масло, арахисовое масло и кунжутное масло, полиэтиленгликоль и растворители, такие как, например, стерильная вода или одно- или многоатомные спирты, такие как глицерин. Фармацевтические препараты предпочтительно готовят и вводят в виде разовых лекарственных форм, причем каждая разовая лекарственная форма в качестве активного компонента содержит определенную дозу предлагаемого согласно изобретению соединения формулы (I). В случае твердых разовых лекарственных форм, таких как таблетки, капсулы, драже или суппозитории, эта доза может составлять вплоть до примерно 1000 мг, предпочтительно примерно от 50 мг до 300 мг, а в случае растворов для инъекции в ампульной форме вплоть до примерно 300 мг, предпочтительно от примерно 10 мг до 100 мг. Для лечения взрослых пациентов массой примерно 70 кг, в зависимости от эффективности соединения согласно формуле (I) или формуле (Ia), показаны суточные дозы от примерно 20 мг до 1000 мг биологически активного вещества, предпочтительно от примерно 100 мг до 500 мг. При известных условиях, однако, могут находить применение также более высокие или более низкие суточные дозы. Введение суточной дозы можно осуществлять как путем одноразового введения в виде отдельной разовой лекарственной формы или, однако, в виде нескольких маленьких разовых лекарственных форм, так и путем многократного введения разделенных доз в

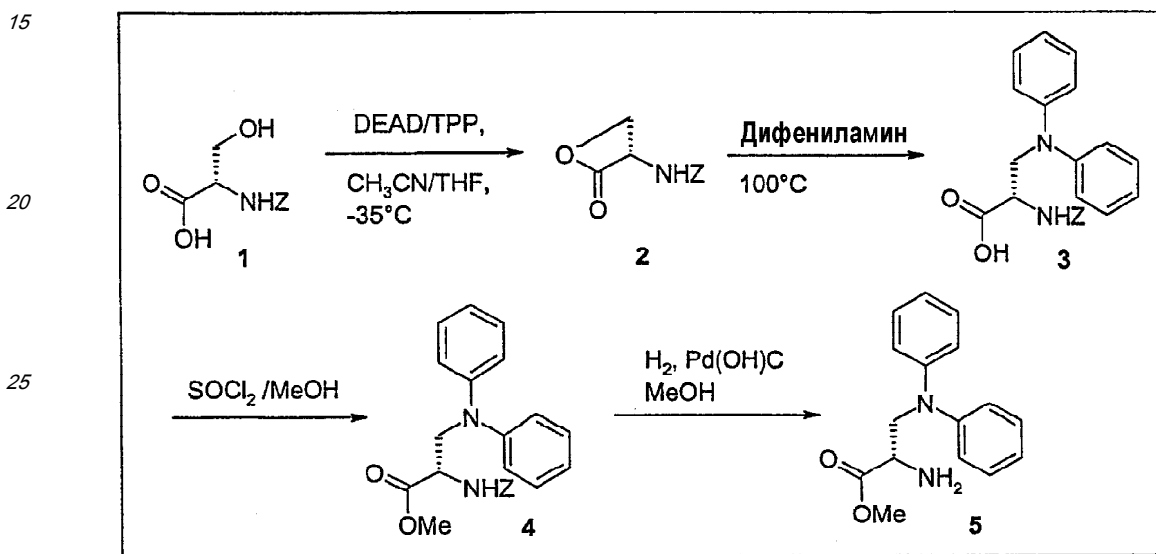
определенные интервалы времени.

Конечные продукты, как правило, определяют методами масс-спектрометрии (масс-спектрометрия с ионизацией путем бомбардировки быстрыми атомами (МС-FAB), масс-спектрометрия с ионизацией электронным распылением (МС-ESI)). Температурные данные указываются в градусах Цельсия (°C), RT означает комнатную температуру (от 22°C до 26°C). Используемые сокращения либо поясняются, либо соответствуют обычно принятым обозначениям.

Ниже изобретение поясняется подробнее с помощью примеров.

Примеры получения

А.1.) Синтез аминокислоты (метилый эфир (S)-2-амино-3-дифениламинопропионой кислоты (5))



N-Бензилоксикарбонил-L-серин-Я-лактон (2)

54,8 г (0,209 моль) трифенилфосфина суспендируют в 600 мл ацетонитрила и при исключении влаги охлаждают до температуры от -35°C до -45°C. При этой температуре в течение 50 минут по каплям добавляют 36,4 г (0,209 моль) диэтилового эфира азодикарбоновой кислоты. Дополнительно перемешивают в течение 15 минут при температуре -35°C. К этой смеси затем медленно прикапывают раствор 50 г (0,209 моль) N-бензилоксикарбонил-L-серина (1) в 500 мл ацетонитрила, так, чтобы температура не поднималась выше -35°C. Затем перемешивают в течение 12 часов при температуре 5°C. Для прекращения реакции из реакционного раствора при пониженном давлении удаляют растворитель и сырой продукт очищают хроматографией среднего давления на силикагеле (дихлорметан/ацетонитрил = 25:1). После удаления растворителя получают 20,8 г N-бензилоксикарбонил-L-серин-β-лактона (2); выход: 45%; (см. также Org. Synth., 1991 (70), 1 и на следующих страницах); в виде тонких игл.

Суммарная формула $C_{11}H_{11}NO_4$; молекулярная масса = 221,2; МС (M+H): 222,1; 1H -ЯМР (DMCO- d_6): 4,30 (м, 1H), 4,45 (м, 1H), 5,10 (с, 2H), 5,22 (м, 2H), 7,45 (м, 5H), 8,20 (д, J=9,8 Гц, 1H).

(S)-2-Бензилоксикарбониламино-3-дифениламинопропионая кислота (3)

5,0 г (22,6 ммоль) серинлактона (2) перемешивают с 20 г (118,2 ммоль) дифениламина и в течение 2 часов нагревают при температуре 100°C. Сырой продукт очищают хроматографией среднего давления на силикагеле (дихлорметан/метанол = 9:1, затем этилацетат/н-гептан = 4:1). После удаления растворителя получают 3,65 г (выход: 42%) чистой (S)-2-бензилоксикарбониламино-3-дифениламинопропионой кислоты (3).

Суммарная формула $C_{23}H_{22}N_2O_4$; молекулярная масса = 390,44; МС (M+H): 391,2;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 3,85 (м, 1H); 4,18 (м, 1H); 4,3 (м, 1H); 4,9 (м, 2H); 6,9 (м, 5H); 7,25 (м, 10H).

Метилловый эфир (S)-2-бензилоксикарбониламино-3-дифениламинопропионовой кислоты (4)

5 К 75 мл метанола при температуре -5°C прикапывают 6,5 мл (89,1 ммоль) тионилхлорида и перемешивают в течение 15 минут. Затем добавляют раствор 3,6 г (9,22 ммоль) 2-бензилоксикарбониламино-3-дифениламинопропионовой кислоты (3) в 75 мл метанола и перемешивают в течение следующих 3 часов при комнатной температуре. После выпаривания растворителя остаток обрабатывают этилацетатом и экстрагируют
10 раствором карбоната натрия. Очисткой флэш-хроматографией (н-гептан/этилацетат = 7:3) получают 2,76 г (выход: 50%) метилового эфира (S)-2-бензилоксикарбониламино-3-дифениламинопропионовой кислоты (4).

Суммарная формула C₂₄H₂₄N₂O₄; молекулярная масса = 404,47; МС (M+H): 405,2;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 3,58 (с, 3H); 3,95 (м, 1H); 4,18 (м, 1H); 4,4 (м, 1H); 4,95
15 (м, 2H); 6,9 (м, 6H); 7,3 (м, 9H); 7,85 (д, J=9,8 Гц, 1H).

Метилловый эфир (S)-2-амино-3-дифениламинопропионовой кислоты (5)

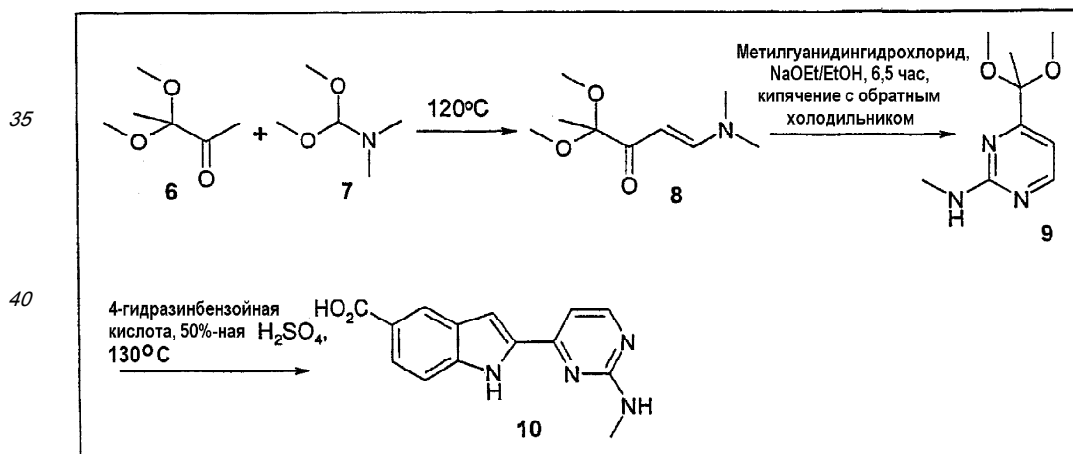
Для отщепления защитной группы Z 2,7 г (6,68 ммоль) Z-защищенного производного (4) растворяют в 500 мл метанола и в атмосфере азота добавляют 100 мг катализатора (10%-й Pd(OH)₂-C). Затем инертный газ вытесняют большим избытком водорода и встряхивают в
20 течение 2 часов в атмосфере водорода. Для прекращения реакции катализатор отфильтровывают и фильтрат концентрируют. Получают 1,65 г (выход: 91%) метилового эфира (S)-2-амино-3-дифениламинопропионовой кислоты (5).

Суммарная формула C₁₆H₁₈N₂O₂; молекулярная масса = 270,32; МС (M+H): 271,2;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 3,45 (с, 3H); 3,58 (м, 1H); 3,8 (м, 1H); 3,95 (м, 1H); 6,9 (м,
25 6H); 7,3 (м, 4H).

A.2.) Синтез основного гетероциклического соединения (2-(2-метиламинопиримидин-4-ил)-1H-индол-5-карбоновая кислота (10))

30



1-Диметиламино-4,4-диметоксипент-1-ен-3-он (8)

100 г (0,76 моль) 3,3-диметокси-2-бутанона вместе с 90,2 г (0,76 моль) N,N-
50 диметилформаиддиметилацетата перемешивают в течение 48 часов при температуре 120°C. Образующийся во время реакции метанол непрерывно удаляют из реакционного раствора путем отгонки. При охлаждении раствора происходит спонтанная кристаллизация, которую доводят до полноты путем добавления небольшого количества гептана. Таким образом получают 128,24 г сырого продукта 8 (выход: 90%), который подвергают

взаимодействию без дальнейшей очистки.

Суммарная формула $C_9H_{17}NO_3$; молекулярная масса = 187,24; МС (М+Н): 188,2;

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): 1,22 (с, 3H); 2,80 (с, 3H); 3,10 (с, 9H); 5,39 (д, J=15 Гц, 1H); 7,59 (д, J=15 Гц, 1H).

5 [4-(1,1-Диметоксиэтил)пиримидин-2-ил]метиламин (9)

1,22 г (53 ммоль) натрия растворяют в 100 мл абсолютного этанола. К полученному раствору при перемешивании добавляют 5,8 г (53 ммоль) метилгуанидингидрохлорида и 10 г (53 ммоль) 1-диметиламино-4,4-диметоксипент-1-ен-3-она (8) и кипятят в течение 4 часов. Для прекращения реакции этанол выпаривают. Таким образом полученный продукт

10 9 без дальнейшей очистки используют в следующей реакции. Выход: 11,5 г (58 ммоль; количественный).

Суммарная формула $C_9H_{15}N_3O_2$; молекулярная масса = 197,24; МС (М+Н): 198,2;

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): 1,45 (с, 3H); 2,78 (с, 3H); 3,10 (с, 6H); 6,75 (д, J=3 Гц, 1H);

7,0-7,1 (ушир.с, 1H); 8,30 (д, J=3 Гц, 1H).

15 2-(2-Метиламинопиримидин-4-ил)-1H-индол-5-карбоновая кислота (10)

К 150 мл 50%-ной серной кислоты при комнатной температуре и при перемешивании добавляют 5 г (25 ммоль) [4-(1,1-диметоксиэтил)пиримидин-2-ил]метиламина (9) и 3,85 г

4-гидразинбензойной кислоты и нагревают в течение 4 часов при температуре 130°C.

Образующийся во время реакции метанол непрерывно удаляют из реакционного раствора

20 путем отгонки. После охлаждения до температуры 10°C реакционную смесь выливают на

200 мл льда и с помощью концентрированного раствора гидроксида натрия устанавливают значение рН примерно 5,5. Образующийся при этом осадок сульфата натрия и

содержащую продукт смесь отфильтровывают и остаток на фильтре многократно

25 экстрагируют метанолом. Объединенные метанольные экстракты концентрируют и продукт

очищают флэш-хроматографией (дихлорметан/метанол = 9:1). Выход: 0,76 г (11%).

Суммарная формула: $C_{14}H_{13}N_4O_2$; молекулярная масса = 268,28; МС (М+Н): 405,2;

1H -ЯМР (ДМСО- d_6): 2,95 (с, 3H), 6,90-7,10 (ушир.с, 1H), 7,18 (д, J=3 Гц, 1H),

7,4 (с, 1H), 7,58 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,80 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,80 (д, J=

4,5 Гц, 1H), 8,38 (д, J=3 Гц, 1H), 11,85 (с, 1H), 12,40-12,60 (ушир.с, 1H).

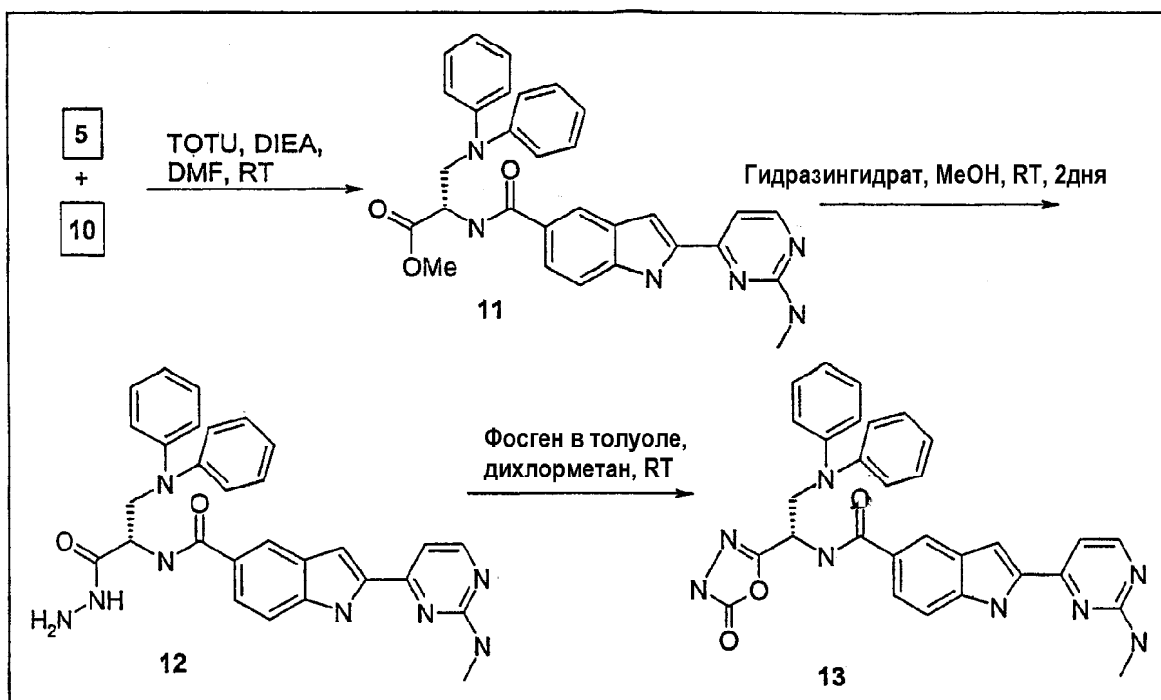
30 А.3.) Объединение структурных элементов и синтез [(S)-2-дифениламино-1-(5-оксо-4,5-дигидро-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-этил]амида 2-(2-метиламинопиримидин-4-ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты (13)

35

40

45

50



3-Дифениламино-2-[[2-(2-метиламинопиримидин-4-ил)-1Н-индол-5-карбонил]-(S)-амино}пропионовая кислота (11)

5,0 г (18,64 ммоль) 2-(2-метиламинопиримидин-4-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (10) растворяют в 1,2 л диметилформамида и последовательно смешивают с 7,9 г (24,08 ммоль) TOTU и 7,9 мл (46,45 ммоль) этилдиизопропиламина. Перемешивают в течение 20 минут при температуре 5°C и к раствору добавляют 0,73 г (3,28 ммоль) (S)-2-бензилоксикарбониламино-3-дифениламинопропионовой кислоты (5). После перемешивания в течение 15 часов концентрируют при пониженном давлении, остаток обрабатывают н-бутанолом и органическую фазу экстрагируют с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия для отделения побочных продуктов. После высушивания над сульфатом магния и концентрирования органической фазы метиловый эфир указанного в заголовке соединения выделяют флэш-хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол = 19:1). Выход: 4,3 г (98%).

Суммарная формула: C₃₀H₂₈N₆O₃; молекулярная масса = 520,22; МС (М+Н): 521,3;
¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): 2,95 (ушир.с, 3H), 3,60 (с, 3H), 4,19-4,58 (м, 2H), 4,85 (кв, 1H), 6,90-7,10 (м, 7H), 7,18 (д, J=3 Гц, 1H), 7,25-7,40 (м, 5H), 7,50 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,65 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,35 (д, J=3 Гц, 1H), 8,70 (д, J=3,75 Гц, 1H), 11,85 (с, 1H).

((S)-2-Дифениламин-1-гидразинкарбонилэтил)амид 2-(2-метиламинопиримидин-4-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (12)

1,0 г (1,92 ммоль) 3-дифениламино-2-[[2-(2-метиламинопиримидин-4-ил)-1Н-индол-5-карбонил]-(S)-амино}пропионовой кислоты (11) растворяют в 10 мл метанола, смешивают с 0,48 г (9,95 ммоль) гидразингидрата и перемешивают в течение 15 часов при комнатной температуре. Осадок продукта (0,3 г) отделяют путем отфильтровывания от маточного раствора. Из концентрированного маточного раствора флэш-хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол = 19:1) выделяют дальнейшее количество гидразона 12 (0,1 г). Выход: 0,4 г (40%).

Суммарная формула: C₂₉H₂₈N₈O₂; молекулярная масса = 520,6; МС (М+Н): 521,4;
¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): 2,95 (ушир.с, 3H), 4,02-4,58 (м, 2H), 4,4 (с, 2H), 4,85 (кв, 1H), 6,90-7,10 (м, 7H), 7,18 (д, J=3 Гц, 1H), 7,20-7,45 (м, 5H), 7,50 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,62 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,25 (д, J=3 Гц, 1H), 8,35 (ушир.с, 1H), 9,30 (с, 1H), 11,70 (с, 1H).

[(S)-2-дифениламино-1-(5-оксо-4,5-дигидро-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)этил]амид 2-(2-метиламинопиримидин-4-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (13)

200 мг (0,384 ммоль) ((S)-2-дифениламин-1-гидразинкарбонилэтил)амида 2-(2-метиламинопиримидин-4-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (12) суспендируют в 20 мл дихлорметана и при температуре 0°C и при перемешивании прикапывают 20%-ный раствор фосгена в толуоле (0,398 ммоль). Перемешивают следующие 15 часов при комнатной температуре и растворитель удаляют. Оксадиазолон 13 затем выделяют флэш-хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол = 9:1). Выход: 160 мг (76%).

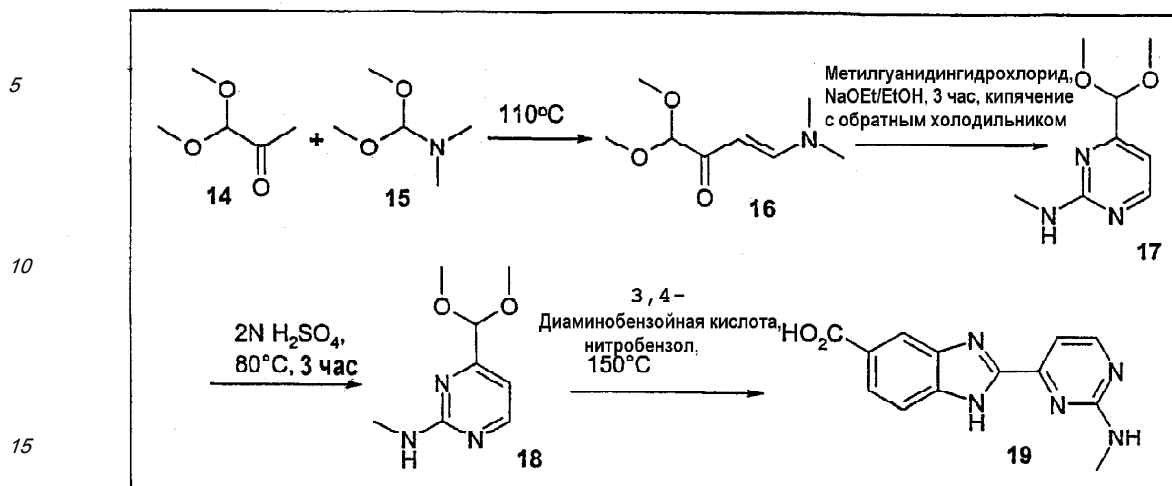
Суммарная формула: C₃₀H₂₆N₈O₃; молекулярная масса = 546,6; МС (М+Н): 547,3;
¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): 2,95 (ушир.с, 3H), 4,02-4,58 (м, 2H), 4,85 (кв, 1H), 6,90-7,10 (м, 7H), 7,15 (д, J=3 Гц, 1H), 7,20-7,40 (м, 6H), 7,52 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,92 (д, J=3 Гц, 1H), 11,78 (с, 1H), 12,15-12,40 (ушир.с, 1H).

В.) Пример бензимидазола, ингибитора IкВ-киназы

В.1.) Синтез аминокислоты (метиловый эфир (S)-2-амино-3-дифениламинопропионовой кислоты (5))

Осуществляют, как описывается в А.1.

В.2.) Синтез основного гетероциклического соединения (2-(2-метиламинопиримидин-4-ил)-1Н-бензимидазол-5-карбоновая кислота (19))



4-Диметиламин-1,1-диметоксибут-3-ен-2-он (16)

300 г (307 мл, 2,54 моль) метилглиоксальдиметилацетала вместе с 303 г (337 мл, 2,54 моль) N,N-диметилформамиддиметилацетала перемешивают при температуре 110°C в течение 4 часов. Образующийся во время реакции метанол непрерывно удаляют из реакционного раствора путем отгонки. После охлаждения раствор экстрагируют гептаном и растворитель выпаривают. Таким образом получают 303 г сырого продукта 16 (выход: 70%), который подвергают взаимодействию без дальнейшей очистки.

Суммарная формула: $C_8H_{15}NO_3$; молекулярная масса = 173,21; МС (М+Н): 174,1; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6): 2,10 (с, 1H), 2,80 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 3,25 (с, 3H), 3,3 (с, 3H), 4,42 (с, 1H), 5,19 (ушир.д, J=12,8 Гц, 1H), 7,60 (д, J=15 Гц, 1H).

(4-Диметоксиметилпиримидин-2-ил)метиламин (17)

0,33 г (14,4 ммоль) натрия растворяют в 50 мл абсолютного этанола. К полученному раствору при перемешивании добавляют 1,57 г (14,4 ммоль) метилгуанидингидрохлорида и 2,48 г (14,4 ммоль) 4-диметиламин-1,1-диметоксибут-3-ен-2-она (16) и кипятят в течение 3 часов. Для прекращения реакции этанол выпаривают. Таким образом полученный продукт 17 используют без дальнейшей очистки. Выход: 2,6 г (количественный).

Суммарная формула: $C_8H_{13}N_3O_2$; молекулярная масса = 183,21; МС (М+Н): 184,1; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6): 2,78 (с, 6H), 3,10 (с, 3H), 5,02 (с, 1H), 6,62 (д, J=3 Гц, 1H), 8,30 (д, J=3 Гц, 1H).

2-Метиламинопиримидин-4-карбальдегид (18)

10 г (54 ммоль) (4-диметоксиметилпиримидин-2-ил)метиламина (17) растворяют в 54 мл 2 н. серной кислоты и при перемешивании в течение 3 часов нагревают при температуре 80°C. После охлаждения реакционной смеси реакционный раствор с помощью твердого Na_2CO_3 осторожно доводят до значения pH примерно 9 и 3 раза экстрагируют этанолом. Объединенные высушенные экстракты после выпаривания растворителя дают указанный в заголовке альдегид 18 с выходом 60% (4,47 г).

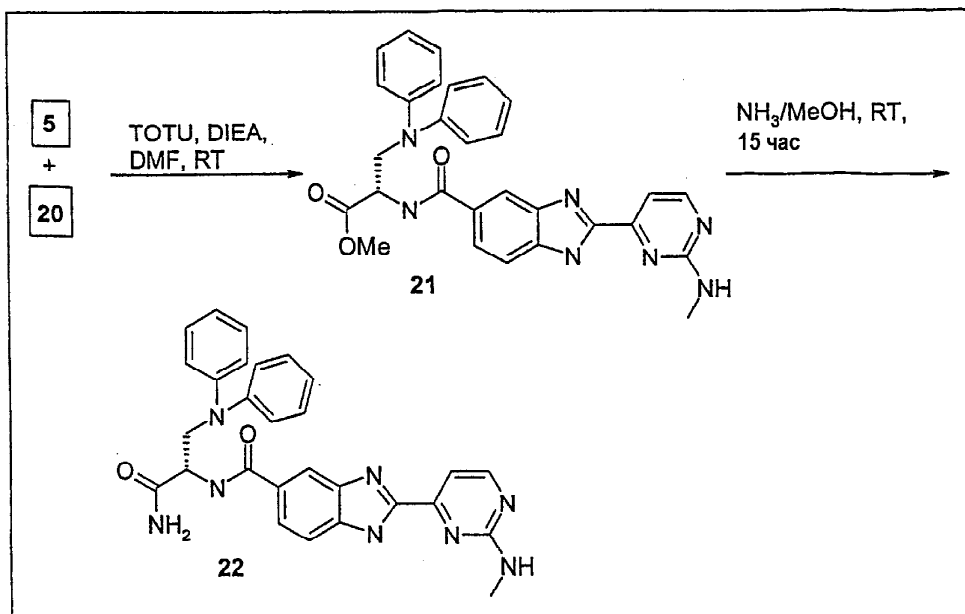
Суммарная формула: $C_6H_7N_3O$; молекулярная масса = 137,12; МС (М+Н): 138,2; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6): 2,60-2,80 (ушир.с, 3H), 6,95 (д, J=3 Гц, 1H), 7,40-7,60 (ушир.с, 1H), 8,55 (д, J=3 Гц, 1H).

2-(2-Метиламинопиримидин-4-ил)-1H-бензимидазол-5-карбоновая кислота (19)

4,3 г (31,3 ммоль) 2-метиламинопиримидин-4-карбальдегида (18) и 4,8 г (31,1 ммоль) 3,4-диаминобензойной кислоты в 300 мл нитробензола нагревают в течение 2 часов при температуре 150°C. После охлаждения до температуры 0°C осадок бензимидазола отделяют от нитробензола путем отфильтровывания и продукт очищают флэш-хроматографией (дихлорметан/метанол = 4:1). Выход: 2,66 г (32%).

Суммарная формула: $C_{13}H_{11}N_5O_2$; молекулярная масса = 269,28; МС (М+Н): 270,2;
 1H -ЯМР (ДМСО- d_6): 2,95 (с, 3H), 7,50 (д, J=3 Гц, 1H), 7,75 (д, J=4,5 Гц, 1H),
 7,90 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,55 (д, J=3 Гц, 1H), 8,70-9,05 (ушир.с, 1H).

В.3.) Объединение структурных элементов и синтез ((S)-1-карбамоил-2-дифениламиноэтил)амида 2-(2-метиламинопиримидин-4-ил)-1H-бензимидазол-5-карбоновой кислоты (22)



3-Дифениламино-2-[[2-(2-метиламинопиримидин-4-ил)-1H-бензимидазол-5-карбонил]-(S)-амино]пропионовая кислота (21)

2,6 г (9,6 ммоль) 2-(2-метиламинопиримидин-4-ил)-1H-бензимидазол-5-карбоновой кислоты (20) растворяют в 300 мл диметилформамида и последовательно смешивают с 3,17 г (9,6 ммоль) TOTU и 1,6 мл (11,6 ммоль) этилдиизопропиламина. Перемешивают в течение 20 минут при температуре 5°C и к раствору добавляют 2,6 г (9,6 ммоль) (S)-2-бензилоксикарбониламин-3-дифениламинопропионовой кислоты (5). После перемешивания в течение 16 часов концентрируют при пониженном давлении, затем сложный метиловый эфир 21 выделяют флэш-хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол = 9:1). Выход: 1,61 г (32%).

Суммарная формула: $C_{29}H_{27}N_7O_3$; молекулярная масса = 521,58; МС (М+Н): 522,3;
 1H -ЯМР (ДМСО- d_6): 2,95 (ушир.с, 3H), 3,60 (с, 3H), 4,19-4,40 (м, 2H), 4,90 (кв, 1H), 6,90-7,10 (м, 6H), 7,25-7,35 (м, 6H), 7,40 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,60-7,80 (ушир.д, 1H), 8,05-8,25 (ушир.д, 1H), 8,45 (д, J=3 Гц, 1H), 8,90 (ушир.с, 1H), 11,85 (ушир.с, 1H).

((S)-1-Карбамоил-2-дифениламиноэтил)амид 2-(2-метиламинопиримидин-4-ил)-1H-бензимидазол-5-карбоновой кислоты (22)

50 мл метанола (абсолютного) насыщают аммиаком при температуре 0°C. К полученному раствору добавляют 0,5 г (0,959 ммоль) 3-дифениламино-2-[[2-(2-метиламинопиримидин-4-ил)-1H-бензимидазол-5-карбонил]-(S)-амино]пропионовой кислоты (21) и перемешивают в течение 24 часов при комнатной температуре. После выпаривания растворителя и избыточного аммиака флэш-хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол = 19:1) выделяют амид 22. Выход: 0,43 г (89%).

Суммарная формула: $C_{29}H_{28}N_8O_2$; молекулярная масса = 506,57; МС (М+Н): 507,2;
 1H -ЯМР (ДМСО- d_6): 2,95 (ушир.с, 3H), 4,02-4,35 (м, 2H), 4,85 (кв, 1H), 6,80-7,10 (м, 6H), 7,15-7,25 (м, 5H), 7,40 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,58 (ушир.с, 1H), 7,68 (ушир.с, 1H), 8,06-8,19 (ушир.д, 1H), 8,40-8,58 (м, 2H), 13,10 (с, 1H).

Фармакологические примеры

Твердофазный иммуоферментный анализ IкВ-киназы

Активность IкВ-киназы определяли с помощью твердофазного иммуоферментного

анализа (ELISA), состоящего в использовании биотинилированного субстратного пептида, который содержит аминокислотную последовательность в протеине IкВ серина 32-36, и специфическое поли- или моноклональное антитело (например, от New England Biolabs, Beverly, MA, США; номер по каталогу: 9240), связывающее только фосфорилированную форму пептида IкВ. Комплекс иммобилизовали на антителосвязывающем планшете (покрытом протеином А) и детектировали с помощью конъюгата из биотинсвязывающего протеина и пероксидазы хрена (HRP) (например, стрептавидин-HRP). Активность количественно определяли на основании стандартной кривой с субстратным фосфопептидом.

Осуществление

Для получения комплекса киназы 10 мл экстракта из клеток HeLa S3 S100 разводили с помощью 40 мл 50 мМ HEPES, pH 7,5, вводили до 40% сульфата аммония и инкубировали на льду в течение 30 минут. Выпавший осадок растворяли в 5 мл буфера SEC (50 мМ HEPES, pH 7,5, 1 мМ дитиотреитола, 0,5 мМ ЭДТУ (этилендиаминтетрауксусная кислота), 10 мМ 2-глицерофосфата), центрифугировали в течение 15 минут с ускорением 20000 g и фильтровали через фильтр 0,22 мкм. Пробу наносили на колонку для FPLC (жидкостная экспресс-хроматография белков) с 320 мл суперозы-6 (Amersham Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Швеция), которая была уравновешена с помощью буфера SEC и функционировала с объемной скоростью потока 2 мл/мин при температуре 4°C. Фракции, которые соответствовали времени истечения стандарта молекулярной массы 670 кДа, объединяли для активирования. Активирования достигали путем инкубации в течение 45 минут при температуре 37°C вместе с 100 нМ MEKK1 Δ , 250 мкМ магниевой соли аденозин-5'-трифосфата (MgATP), 10 мМ MgCl₂, 5 мМ дитиотреитола (DTT), 10 мМ 2-глицерофосфата, 2,5 мкМ микроцистина-LR. Активированный фермент хранили при температуре -80°C. Растворенные в диметилсульфоксиде (ДМСО) тестируемые вещества (2 мкл) предварительно инкубировали в течение 30 минут при температуре 25°C вместе с 43 мкл активированного фермента (разведенный в соотношении 1:25 в буфере для реакции: 50 мМ HEPES, pH 7,5, 10 мМ MgCl₂, 5 мМ DTT, 10 мМ β -глицерофосфата, 2,5 мкМ микроцистина-LR). Затем туда добавляли 5 мкл субстратного пептида (биотин-(CH₂)₆-DRHDSGLDSMKD-CONH₂) (200 мкМ), инкубировали в течение одного часа и реакцию прекращали с помощью 150 мкл 50 мМ HEPES, pH 7,5, 0,1% бычьего сывороточного альбумина, 50 мМ ЭДТУ, антитела [1:200]. 100 мкл полученной после прекращения реакции реакционной смеси, соответственно, ряда разведений стандартного фосфопептида (биотин-(CH₂)₆-DRHDS[PO₃]GLDSMKD-CONH₂) затем переносили на планшет с протеином-А (Pierce Chemical Co., Rockford, IL, США) и инкубировали в течение 2 часов при встряхивании. После 3 стадий промывки с помощью забуференного фосфатом физиологического раствора (PBS) в течение 30 минут добавляли 100 мкл 0,5 мкг/мл конъюгата стрептавидин-HRP (пероксидаза хрена обыкновенного) (разведенный в 50 мМ HEPES/0,1% бычьего сывороточного альбумина). После 5 стадий промывки с помощью PBS, добавляли 100 мкл ТМВ-субстрата (Kirkegaard & Perry Laboratories, Gaithersburg, MD, США) и проявление окрашивания прекращали путем добавки 100 мкл 0,18 М серной кислоты. Абсорбцию измеряли при 450 нм. Стандартную кривую строили путем линейной регрессии соответственно соотношению доза-действие по 4 параметрам. На основании этой стандартной кривой количественно определяли ферментную активность, соответственно, ее ингибирование тестируемыми веществами.

IC₅₀ (полумаксимальная ингибирующая концентрация) для [(S)-2-дифениламино-1-(5-оксо-4,5-дигидро-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)этил]амида 2-(2-метиламинопиримидин-4-ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты составляет 0,050 мкМ.

IC₅₀ для ((S)-1-карбамоил-2-дифениламиноэтил)амида 2-(2-метиламинопиримидин-4-ил)-1H-бензимидазол-5-карбоновой кислоты составляет 0,045 мкМ.

Тест на боль

Анальгетическую и антиноцицептивную эффективность соединения [(S)-2-дифениламино-1-(5-оксо-4,5-дигидро-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)этил]амида 2-(2-

метиламинопиримидин-4-ил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты (в дальнейшем называемого как соединение 13) доказывали на двух следующих моделях:

5 Модель 1: индуцированное зимозаном воспаление лап у крысы; параметр: время отдергивания лап или порог отдергивания лап при термической или механической стимуляции задней лапы.

Модель 2: индуцированное каолином/карагенаном воспаление коленного сустава у крысы; параметр: реакция спинальных нейронов при раздражении за счет надавливания на коленный сустав.

10 Модель 1

Осуществление теста:

15 Под кратковременным наркозом с помощью изофлурана подопытному животному путем подкожной инъекции вводили 1 мг зимозана (в виде суспензии в 100 мкл забуференного фосфатом физиологического раствора (PBS)) в середину подошвенной стороны задней лапы. Сразу же после этого с помощью двух различных тестов на поведение количественно определяли развитие гипералгезии.

a) Определение времени отдергивания лап при термической стимуляции (тест Hargreaves)

20 Подопытное животное помещали в прозрачную пластиковую камеру со стеклянным дном. Как только подопытное животное после фазы осваивания (примерно 5 минут) более не двигалось, прямо под стимулируемой задней лапой позиционировали и включали инфракрасный источник света. Лампа излучала сфокусированный инфракрасный свет возрастающей интенсивности, так что температура кожи задней лапы повышалась примерно линейно. Как только животное отдергивало лапу, лампу выключали. Если 25 температура лап в момент отдергивания именно неприятна для животного, то говорят о термическом болевом пороге.

b) Определение порога отдергивания лап при механической стимуляции (тест Frey)

30 Подопытное животное помещали в прозрачную пластиковую камеру, дно которой выполнено из проволочной сетки. С помощью калиброванных нейлоновых нитей, так называемых волос Frey, осуществляли точечнообразное надавливание определенной силы. Самое слабое раздражение от надавливания, во время которого животное отдергивало лапу, определяет механический болевой порог.

35 Примерно за полчаса до и в различные моменты времени после инъекции зимозана определяли термические и механические болевые пороги в случае правой и левой задней лапы (см. таблицы 1, 2). Затем рассчитывали снижение ипсилатерального болевого порога, выражаемое в % от контралатерального болевого порога (см. таблицы 1, 2). Чем сильнее это снижение, тем более ярко выраженной является гипералгезия (повышенная болевая чувствительность).

40 В контрольной группе инъекция зимозана индуцировала ярко выраженную механическую и термическую гипералгезию (см. контрольные данные в таблицах 1 и 2). Примерно за 15 минут до и спустя 2,5 часа и 5,5 часов после инъекции зимозана другой группе животных, находящихся под кратковременным наркозом с помощью изофлурана, вводили интраперитонеально (i.p.) путем инъекции вышеуказанное соединение 13 (по 30 мг/кг в смеси полиэтиленгликоль-вода (ПЭГ-вода в соотношении 1:1)). У этих животных, начиная 45 с двух часов после инъекции зимозана, термическая гипералгезия была менее выраженной, чем в контрольной группе, после третьего раза введения вещества вообще более не было обнаружено латерального различия во времени отдергивания лап (таблица 1). Этот эффект еще сохранялся также в течение 18 часов после последнего введения вещества.

50 За счет соединения 13 также значительно уменьшалась механическая гипералгезия. Эффект начинался спустя 1 час после инъекции зимозана и продолжался также еще в течение 18 часов после последнего введения вещества (см. таблицу 2).

Эффективность соединения 13 в случае обеих тест-моделей является очень сильной.

Сравнительные данные ранее проведенного исследования показывают, что соединение 13 значительно сильнее снижает термическую гипералгезию, чем NSAID Diclofenac.

Таблица 1 Изменение времени отдергивания лап (%)				
Время (часы) после инъекции зимозана (0)	Среднее значение, соединение 13	SD, соединение 13	Среднее значение, контроль	SD, контроль
Базовая линия -0,5	0,0	0,0	0,0	0,0
0,5	-16,6	6,6	-21,4	6,3
1	-31,3	14,1	-28,8	11,6
2	-30,2	15,4	-44,8	19,1
3	-15,3	5,3	-49,2	17,9
4	-16,0	11,5	-50,6	23,0
5	-9,7	18,6	-46,6	24,8
6	5,0	2,6	-38,4	17,6
7	3,4	5,8	-29,9	22,1
24	-3,8	7,0	-46,1	18,4

Таблица 2 Изменение порога отдергивания лап (%)				
Время (часы) после инъекции зимозана (0)	Среднее значение, соединение 13	SD, соединение 13	Среднее значение, контроль	SD, контроль
Базовая линия -0,5	0,0	0,0	0,0	0,0
0,5	-37,4	6,6	-48,9	31,3
1	-43,1	20,5	-66,0	23,2
2	-36,0	17,8	-71,8	26,0
3	-35,1	13,1	-60,5	20,2
4	-46,7	11,9	-64,3	18,2
5	-40,6	14,0	-55,5	25,8
6	-33,1	23,3	-57,3	18,0
7	-44,7	21,5	-47,1	23,9
24	-9,7	26,6	-41,5	17,3

Модель 2

Осуществление теста

У крыс под трапанальным наркозом открывали позвоночный канал и идентифицировали спинномозговые нейроны, которые "обрабатывают" "болевые импульсы" из коленного сустава. После идентификации осуществляли длительное отведение, при котором регистрировали активность нервной клетки до и во время развития острого воспаления в коленном суставе. Для этого в контрольный период до индукции воспаления и после индукции воспаления в течение нескольких часов определяли ответы на не вредное и вредное раздражение в коленном суставе.

Острое воспаление индуцировали путем внутрисуставной инъекции суспензии каолина и каррагенана (К/С) (примерно 150 мкл). В контрольных экспериментах в спинномозговую поверхность вводили только эксципиент, чтобы достичь развития повышенной возбудимости в контрольных условиях. Как правило, это развитие повышенной возбудимости происходит в течение 2-4 часов и выражается в сильном увеличении ответов на не вредное и вредное раздражение коленного сустава (таблица 3). В случае экспериментов, в которых применяли вышеуказанное соединение 13, вещество вводили в спинной мозг примерно за 30 минут до индукции воспаления (примерно 30 мкл раствора с концентрацией 10 мкМ). После этого далее следили за ответами клетки на не вредное и вредное раздражение, как в контрольных экспериментах.

Сравнение изменений ответов в обеих группах показывает, что соединение 13 почти полностью подавляет развитие спинальной повышенной возбудимости по сравнению с контролем (таблица 3). Действие соединения 13 на ответы на вредную стимуляцию коленного сустава, в целом, выражено сильнее, чем действие индометацина, как показывает сравнение с опубликованными данными ранее проведенного исследования.

Таблица 3 Нейронные ответы до и во время воспаления коленного сустава (импульс/15 секунд) Вредное раздражение в коленном суставе				
Время (мин) после К/С-инъекции	Среднее значение, соединение 13	SEM, соединение 13	Среднее значение, контроль	SEM, контроль

Базовая линия	0,8	29,9	0	0
30-60	62,3	49,3	161,6	43,7
60-120	26,9	35	458,1	125,4
120-180	8,5	58,9	544,2	140,0
180-240	19,5	59,9	616,3	174,7
Не вредное раздражение в коленном суставе				
Время (мин) после К/С-инъекции (0)	Среднее значение, соединение 13	SEM, соединение 13	Среднее значение, контроль	SEM, контроль
Базовая линия	0,92	16,90	0	0
30-60	8,66	23,76	21,4	11,9
60-120	2,71	25,94	74,6	38,3
120-180	11,16	24,22	105,7	39,0
180-240	39,78	25,09	149,7	44,3

Далее, изучали действие ((S)-1-карбамоил-2-дифениламиноэтил)амида 2-(2-метиламинопиримидин-4-ил)-1Н-бензимидазол-5-карбоновой кислоты, называемого в дальнейшем как соединение 22.

Контрольные данные: см. таблицу 3.

Таблица 4		
Нейронные ответы до и во время воспаления коленного сустава (импульс/15 секунд)		
Вредное раздражение в коленном суставе		
Время (мин) после К/С-инъекции	Соединение 22, опыт 1	Соединение 22, опыт 2
Базовая линия	0	0
30-60	-109,1	-9,2
60-120	-101,1	
120-180	-37,8	60
180-240		96,7
Не вредное раздражение в коленном суставе		
Время (мин) после К/С-инъекции (0)	Соединение 22, опыт 1	Соединение 22, опыт 2
Базовая линия	0	0
30-60	-34,1	-30,6
60-120	-37,2	
120-180	-32,1	50,3
180-240		68,7

Данные подтверждают хорошее действие соединения 22 в случае модели 2.

Модель 3: Индуцированное зимозаном воспаление лап у мыши;

параметр: время отдергивания лапы при термической стимуляции задней лапы.

Осуществление теста

Под кратковременным наркозом с помощью изофлурана подопытному животному путем инъекции вводили 25 мкл суспензии, содержащей 50 мг/мл зимозана, в правую заднюю лапу. Затем количественно определяли развитие гипералгезии следующим образом:

Определение времени отдергивания лап при термической стимуляции (тест Hargreaves, см. выше)

Подопытное животное помещали в прозрачную пластиковую камеру со стеклянным дном. Как только подопытное животное после фазы осваивания (примерно 5 минут) более не двигалось, прямо под стимулируемой задней лапой позиционировали и включали инфракрасный источник света. Лампа излучала фокусированный инфракрасный свет возрастающей интенсивности, так что температура кожи задней лапы повышалась примерно линейно. Как только животное отдергивало лапу, лампу выключали. Если температура лап в момент отдергивания именно неприятна для животного, то говорят о термическом болевом пороге.

Незадолго до инъекции зимозана и спустя 7-14 дней после инъекции один раз в сутки определяли термический болевой порог в случае правой и левой задней лапы. Затем в качестве меры гипералгезии определяли интеграл площади, которую получали из кривых времен отдергивания лап в случае воспаленной и невоспаленной лапы (AUC, площадь между кривыми, см. таблицы 5 и 6). Чем больше это значение, тем более ярко выражена гипералгезия, и чем меньше значение у животных, которые получают вещество, тем

сильнее эффект лечения.

При исследовании в течение 7 дней инъекция зимозана в контрольной группе индуцировала ярко выраженную термическую гипералгезию (см. эксципиент, таблица 5). В других группах ведение вещества начинали спустя сутки после инъекции зимозана, после того как уже возникла отчетливая термическая гипералгезия. Соединение 13 вводили перорально дважды в сутки в течение 7 дней, а именно по 25 мг/кг или 75 мг/кг в гидроксипропилбета-глюкоза/липофундине (1% гидроксипропилбета-глюкоза в липофундине). Оценка времен отдергивания лап в течение всего периода исследования (7 дней) показала, что AUC при введении вещества, в зависимости от дозы, уменьшена. При дозах начиная с 8,3 мг/кг разовой дозы эффект лечения значителен по сравнению с получавшей эксципиент группой (таблица 5). Эффективность соединения 13 в тест-модели является очень сильной. Параллельно используемой группе животных также дважды в сутки вводили парацетамол в очень высокой дозе. Соединение 13 уменьшало термическую гипералгезию сильнее, чем парацетамол (таблица 5).

	AUC, среднее значение [мера гипералгезии]	Стандартная ошибка арифметического способа (SEM)	Число животных на группу	Статистическая разница по отношению к эксципиенту
Эксципиент	45,1	1,5	8	
Парацетамол, 200 мг/кг	24,6	4,1	8	Да
Соединение 13, 2,8 мг/кг	40,4	2,4	8	Нет
Соединение 13, 8,3 мг/кг	32,3	2,2	8	Да
Соединение 13, 25 мг/кг	19,4	2,9	8	Да
Соединение 13, 75 мг/кг	17,4	2,6	8	Да

При дальнейшем исследовании на мышах эффективность соединения 13 сравнивали со специфическим ингибитором COX-2 целекоксибом. Инъекция зимозана и схема дозировки были идентичны таковым вышеописанного исследования. Единственное различие состояло в том, что это следующее исследование длилось более 14 дней.

Благодаря соединению 13, в зависимости от дозы, снова смогли уменьшить термическую гипералгезию (таблица 6). При этом эффекты соединения 13 и целекоксиба при высокой дозировке были одинаково сильными (таблица 6).

	AUC, среднее значение [мера гипералгезии]	Стандартная ошибка арифметического способа (SEM)	Число животных на группу	Статистическая разница по отношению к эксципиенту
Эксципиент	90,0	5,1	8	
Целекоксиб, 8,3 мг/кг	79,9	5,9	5	Нет
Целекоксиб, 25 мг/кг	51,5	3,7	9	Да
Соединение 13, 8,3 мг/кг	64,5	5,0	5	Да
Соединение 13, 25 мг/кг	47,6	4,4	9	Да

Модель 4: индуцированное зимозаном воспаление лап у мыши;

параметр: спонтанный пробег в бегунковом колесе

Подопытное животное в своей клетке, в которой содержится, имеет доступ к бегунковому колесу, обороты которого регистрируются с помощью электроники. Мыши C57/B6 в ночные часы добровольно пользуются бегунковым колесом и после фазы привыкания в течение одной недели проходят в среднем 4100 метров за ночь. После инъекции зимозана ночной путь пробега укорачивается. Это уменьшение пробега считается параметром для обусловленного болью за счет воспаления ограничения

функции.

Осуществление теста

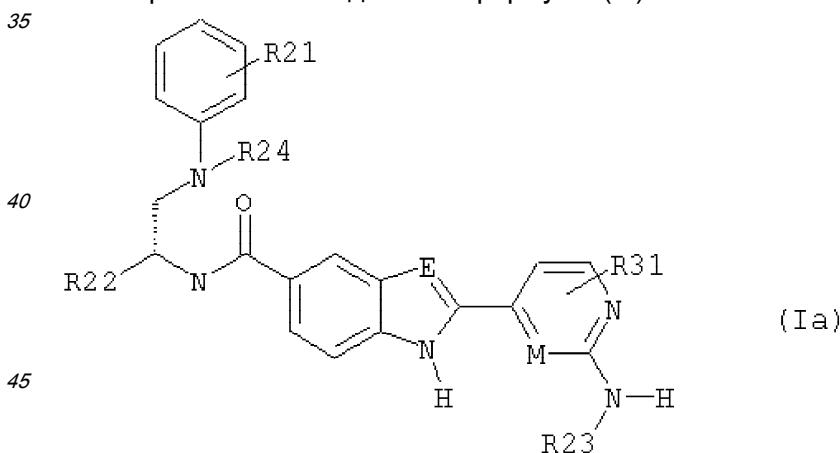
Путь пробега за 24 часа измеряли после фазы осваивания в течение недели для определения базовой линии. Затем под кратковременным наркозом с помощью
5
изофлурана подопытному животному вводили путем инъекции 25 мкл суспензии, содержащей 50 мг/мл зимозана, в правую заднюю лапу. После этого определяли путь пробега за 24 часа в течение ближайших семи суток. Для оценки определяли площадь под кривой значений пути пробега (AUC, таблица 7): чем меньше AUC, тем незначительнее пробег в неделю после инъекции зимозана. Соединение 13 вводили перорально дважды в
10
сутки в течение 7 дней, а именно по 25 мг/кг или 75 мг/кг в гидроксипропилцеллюлоза/липофундине (1% гидроксипропилцеллюлозы в липофундине). Введение вещества начинали в день 1 после инъекции зимозана.

При исследовании определяли действие соединения 13 по сравнению с парацетамолом на пробег после инъекции зимозана. Показано зависимое от дозы увеличение пути
15
пробега, который в случае обеих повышенных дозировок был значительным по сравнению с получавшей эксципиент группой (таблица 7). При использовании парацетамола в чрезвычайно высокой дозе (также 2 раза в сутки), в противоположность этому, не достигали никакого повышения по сравнению с получавшей эксципиент группой (таблица
20
7).

	AUC, среднее значение	Стандартная ошибка арифметического способа (SEM)	Число животных на группу	Статистическая разница по отношению к эксципиенту
Эксципиент	108,8	12,5	8	
Парацетамол, 200 мг/кг	187,2	47,7	8	Нет
Соединение 13, 2,8 мг/кг	131,1	23,3	8	Нет
Соединение 13, 8,3 мг/кг	142,1	29,1	8	Нет
Соединение 13, 25 мг/кг	216,7	58,5	8	Да
Соединение 13, 75 мг/кг	251,7	41,9	8	Да

Формула изобретения

1. Применение соединения формулы (Ia)



и/или стереоизомерной формы соединения формулы (Ia) и/или физиологически приемлемой соли соединения формулы (Ia), причем

50 E и M являются одинаковыми или разными и, независимо друг от друга, означают атом азота или CH;

R²¹ и R³¹ каждый означает атом водорода,

R²² означает гетероарильный остаток, выбранный из группы, состоящей из 3-

гидроксипирро-2,4-диона, имидазола, имидазолидина, имидазолина, индазола, изотиазола, изотиазолидина, изоксазола, 2-изоксазолидина, изоксазолидина, изоксазолон, морфолина, оксазола, 1,3,4-оксадиазола, оксадиазолидиндиона, оксадиазолон, 1,2,3,5-оксатиадиазол-2-оксида, 5-оксо-4,5-дигидро-[1,3,4]оксадиазола, 5-оксо-1,2,4-тиадиазола, пиперазина, пиразина, пиразола, пиразолина, пиразолидина, пиридазина, пиримидина, тетразола, тиадиазола, тиазола, тиоморфолина, триазола или триазолон, или

группу $-C(O)-N(R^{17})-R^{18}$, где R^{17} и R^{18} , независимо друг от друга, означают атом водорода, $-(C_1-C_4)$ -алкил-ОН, $-O-(C_1-C_4)$ -алкил или $-(C_1-C_4)$ -алкил;

R^{23} означает атом водорода или (C_1-C_4) -алкил;

R^{24} означает фенил,

для получения лекарственных средств для лечения болей.

2. Применение соединения формулы (Ia) по п.1, причем используется соединение [(S)-2-дифениламино-1-(5-оксо-4,5-дигидро-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)этил]амид 2-(2-метиламинопиримидин-4-ил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты или ((S)-1-карбамоил-2-дифениламиноэтил)амид 2-(2-метиламинопиримидин-4-ил)-1Н-бензимидазол-5-карбоновой кислоты.

3. Применение соединений формулы (Ia) по п.1 для получения лекарственных средств для профилактики и лечения острых болей или хронических болей.

4. Применение по п.3, отличающееся тем, что речь идет о хронических болях из группы хронических мышечно-скелетных заболеваний, таких как боли в позвоночнике, болей при менструациях, болей при остеоартрозе или ревматоидном артрите, болей при воспалении кишечника, болей при воспалении сердечной мышцы, болей при рассеянном склерозе, болей при неврите, болей в случае карцином и сарком, болей при синдроме приобретенного иммунодефицита, болей при химиотерапии, фантомной боли, невралгии тройничного нерва, головных болей, таких как, например, мигрень, или невропатических болей, таких как постгерпетическая невралгия после опоясывающего лишая.

5. Применение по п.3, отличающееся тем, что речь идет об острых болях из группы болей после ранений, послеоперационных болей, болей при остром приступе подагры или острых болей после челюстно-хирургических вмешательств.

35

40

45

50