

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 106695 A

7(51) C 07 D 401/04

A 61 K 31/506

A 61 P 37/06

//(C 07 D 401/04

C 07 D 239:00

C 07 D 215:00)

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 106695 A

(22) Заявено на 13.05.2002

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 168224 (32) 30.11.99 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 12 на 29.12.2002

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

PFIZER PRODUCTS INC.
GROTON, CT (US)

(72) Изобретател(и):

Todd Andrew Blumenkopf
Eileen Ellidit Mueller
Eric Jan Roskamp
Groton, CT (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Румяна Стефанова Слабова, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

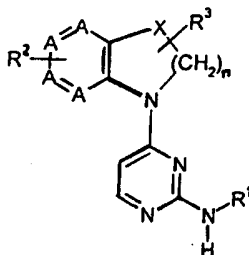
PCT/IB00/01628, 09.11.2000

(87) № и дата на PCT публикация:

WO01/40215, 07.06.2001

(54) 2,4-ДИАМИНОПИРИМИДИНОВИ СЪЕДИНЕНИЯ, ПОЛЕЗНИ КАТО АНТИСУПРЕСАНТИ

(57) Изобретението се отнася до нови съединения с формула



и до техни фармацевтично приемливи соли, солвати или хидрати. Във формулата всяко значение на А е независимо избрано от -CH₂- или N; X означава -CH₂-, -O-, -NH-, (C₁-C₆) алкиламино-, (C₁-C₆) алкиламинокарбониламино-, (C₁-C₆) алкилкарбониламино-, (C₁-C₆) алкилсуфониламино-, фенилсуфониламино-, карбонил, -NH-C(O)-, -N(C₁-C₆) алкил-C(O)-, -S(O)_y, като у има стойност 0, 1 или 2, а в -(CH)_n - п има стойност 1, 2 или 3; R¹, R² и R³ имат значенията, посочени в описанието. Изобретението се отнася и до фармацевтични състави, които включват тези съединения, и до методи за лечението на автоимунни заболявания, възпаления, алергии, отхвърляне на трансплант и други състояния, при чиято терапия се прилага имunosупресиращ агент.

33 претенции

BG 106695 A

13.05.02

106 695

2152/02-PC

**2,4-ДИАМИНОПИРИМИДИНОВИ СЪЕДИНЕНИЯ,
ПОЛЕЗНИ КАТО АНТИСУПРЕСАНТИ**

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Настоящото изобретение се отнася до терапевтично модулиране на клетъчни процеси, медирани чрез Т-клетка. Т-клетки ("тимус-извлечени" клетки) са отговорни за многобройни имунни функции, медирани чрез клетка и индиректно, чрез стимулиращи В-клетки, участват при производство на антитяло. Клетъчната мембрана на Т-клетка съдържа многобройни рецепторни и допълнителни протеинови молекули, които улесняват активиране на Т-клетки, диференциране на Т-клетки в разнообразни подвидове и взаимодействието на Т-клетки с други клетки или клетъчни компоненти.

Въпреки че имунните отговори, медирани чрез Т-клетка, обикновено са от голяма полза, съществуват обстоятелства където е подходящо да се супресира, или по друг начин да се модулира имунния отговор, медиран чрез активирани Т-клетки. Важен пример е

орган, тъкан или клетъчна трансплантация, където супресията на имунен отговор срещу трансплантанта (алографт или ксенографт) е крайно необходима. Допълнителни примери включват лечение на алергия, автоимунно заболяване и болестни състояния, включващи възпаление. Тъй като Т-клетките се включват в толкова много имунно медиранни процеси, а такива процеси общо включват покриващо се използване на различни протеини на Т-клетката и сигнализиращи функции, много е трудно да се модулират само определени функции на Т-клетката, без да се засегнат неблагоприятно други желани клетъчни процеси. Настоящото изобретение се отнася до клас от терапевтични съединения, които селективно интерферират с определени сигнализиращи събития, настъпващи по време на активирането на Т-клетка, което дава възможност за селективно регулиране на имунен отговор.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Т-клетките се видоизменят и пролиферират в отговор на разпознаване на антигени (общо, чужди макромолекули), за да проведат различни имунни процеси, медиранни чрез клетка. Това разпознаване на антиген, последвано от функционални и морфологични изменения в Т-клетката, се нарича активиране. Сред функциите, проведени от диференцирани Т-клетки са (1) убиване на самите клетки, инфектирани с вирус, (2) убиване на чужди клетки, (3) активиране на други

клетки (например, макрофаги), които са в състояние да поглъщат чужди частици (като бактерии и вируси) и поред обработване на техни молекули за представяне и активиране на допълнителни Т-клетки, (4) супресия на имунен отговор на В-клетки и Т-клетки към антиген, който, например може да действа за установяване на имунна търпимост, (5) активиране на други Т-клетки и (6) веднъж самите те активирани от антиген, спомагащи отговор на В-клетки към чужди антигени, така че антитела могат да бъдат продуцирани. В някои случаи тези действия се провеждат чрез директен контакт на Т-клетки с техни мишени, а в други случаи Т-клетките отделят различни субстанции (генерично наречени лимфокини), за да активират клетки-мишени на разстояние или могат да бъдат включени и двата механизма.

Както се споменава по-горе, автоимунно заболяване, отхвърляне на трансплантант, алергия и възпалителни заболявания, в които нежелано активиране на антиген-специфични Т-клетки се явява необходимо за възбуждане и/или прогресиране на нежеланото клинично състояние. Например, необходимо отделяне на някои лимфокини (такива като γ -интерферон) от Т-клетки може да причини макрофагните клетки не само да мигрират към мястото на инфекцията или увредена тъкан, но да отделя други разтворими фактори, които бавно задържат нежелано възпаление (например, при забавен тип

хиперчувствителност). Съобразно с това, фармацевтични състави, които прекъсват активирането на Т-клетки при специфични обстоятелства, или специфични сигнализиращи събития по посока надолу, се очаква да имат голяма терапевтична стойност. Виж, например, *J.H.Hanke, et.al., Inflammation Research, 44, pp.357-371, 1995.*

Т-клетки разпознават антиген посредством гликопротеиновите рецептори на мембраната, наречени ТсR, които отчасти са подобни по структура и последователност на антителата на В-клетки. Генетичните елементи, от които двата проеинови класове се експресират, несъмнено са от общ произход. Изобщо, Т-клетки разпознават само антиген, който се представя от тях, в преработена форма, върху повърхността на други клетки. Като анти тяло, произвеждащо В-клетки, всяка индивидуална прогениторна Т-клетка само разпознава конкретна аминокиселина или карбохидратна последователност и/или друга молекулна структура (наречена епитоп) в обработения антиген, чиято структура обикновено е уникална за антигена. Такова специфично разпознаване на антиген позволява отговор срещу широк обхват от чужди макромолекули и е необходим комплекс от механизми, чрез които имунните отговори срещу самите молекули обикновено се предотвратяват.

Следвайки свързването на антиген към повърхността на Т-клетка, многобройни събития трябва да настъпят в клетъчната мембрана и вътре в Т-клетката, за да се завърши нейното активиране.

Както се разглежда в Hanke et al., активирането на Т-клетка включва свързване на други клетъчна мембранни гликопротеини, като сред тях CD4, CD8, CD3 и CD28 с TcR и също фосфорилизиране на остатъците на тирозин аминокиселина в тези протеини (виж C.H. June et al., *Journal of Immunology*, 144, pp. 1591-1599 (1990) и D.B. Strauss et al., *Cell*, 70, pp. 585-593, 1992). Фосфорилизирането на остатъците на тирозин аминокиселина се провежда чрез известен клас ензими, като тирозин кинази (PTKs). Инхибиране фосфорилизирането чрез тирозин кинази показва, че модулира активиране на Т-клетка и многобройните имунни процеси, медиранни от Т-клетка (виж, например C.H. et al., *Proceeding of the National Academy of Science, USA*, 87, pp. 7722-7726, 1990). Съгласно това, регулиране активирането на Т-клетка (или последващи събития, трансдуктиращи сигнал) чрез селективно инхибиране на особени PTKs е от изключителен интерес.

Все пак, фосфорилизиране на тирозинови остатъци в мембранна граница и цитоплазмени протеини е общ механизъм. То играе важна роля в многобройни пътеки на сигнализиране, не само тези ограничени в имунната

система. Тирозиновото фосфорилизиране настъпва, например, в отговор на свързване на фактори на растеж, като епидермален фактор на растеж (EGF), фактор на растеж извлечен от кръвни плочици (PDGF), фактор на растеж на нерв (NGF) също и инсулин. При присъствието на голям брой клетъчни процеси, зависещи от тирозин фосфорилизиране, веднага става очевидно, че предпочитани съединения за инхибиране на активиране на Т-клетка и/или последващи сигнализиращи събития на имунната система, трябва да бъдат създадени да инхибират само една (или най-много много малко) тирозин кинази, така че да се избегне интерфериране с голям обхват на други клетъчни метаболитни пътеки.

Допълнително, тъй като специфичността на отделно инхибиторно съединение не може да бъде практически изпитано за всички тирозин кинази и в действителност многобройни кинази остават да бъдат разкрити. Предпочита се да се осигурят съединения, които са високо специфични за специфична тирозин киназа. Общо обсъждане на протеини на тирозин киназа, известни, че са свързани с активиране на Т-клетка се разглежда в *J.H.Hanke et al., 1995*. Тирозин кинази (PTKs), включени в регулирането на активиране на Т-клетка са:

(a) *lck* (56000 MW протеин, познат също като p56^{*lck*}), който е свързан с TCR комплекс и който е в семейството на *src*-киназа;

- (b) *fin*, която е също във фамилията *src*-киназа;
- (c) *Zap-70* и *syk*, които разделят ограничена хомология с *src*-киназа;
- (d) *itk* киназа, която може да бъде свързана с рецептора CD28; и
- (e) *csk*-подобни кинази и които могат също негативно да регулират функцията на други PTKs.

Доста важно доказателство поддържа включването на *lck* при активиране на Т-клетка и дава основание, че инхибиране на *lck* активност е важен момент от терапевтичната интервенция. D.B.Strauss et al., 1992 установява, че мутантни Jurkat клетки (JcaM1) не успяват да демонстрират повишаване в калиевите нива след рецепторно стимулиране без експресия на функционална *lck* тирозин киназа. T.J.Molina et al., Nature 357, pp. 161-164, 1992 се генерира *lck* недействителна мутация от хомоложна рекомбинация в миши ембрионни стволови клетки. Ясно изразена доказана тимусна атрофия при мишка с *lck* дефицит и няколко CD4+, CD8+, или CD4+/CD8+ тимоцити се откриват. Допълнително, F.D.Goldman et al., Journal of Clinical Investigation, 102, pp. 431-429, 1998 съобщават за налична SCID фенотип (тежка комбинирана имунна недостатъчност) при деца, в която *p59fin* и *ZAP-70* кинази се експресират при нормални нива, въпреки че очевидна намаляване в нивото на *lck* се отбелязва.

Интересно, алтернативно наставено *lck* копие, което лишава киназа кодиращ домейн, осигурен от екзон 7 на *lck* гена, се идентифицира от пациента.

Има съобщения в научната литература за съединения, които модулират имунна функция, медирана чрез Т-клетка и/или които инхибират тирозин кинази (PTKs) на рецептора и нерепторен тип. Например, публикуваните международни патентни описания WO98/54156 и WO98/54157 описват хинолинови и хиноксалинови съединения, които инхибират растежен фактор РТК, извлечен от кръвни плочици и/или *lck* и са полезни при въздействие активирането на Т-клетка и пролифериране. Допълнително WO97/40019 разкрива 5-аминопиразолови съединения полезни като селективни инхибитори на *lck*. Разкритието в WO98/11095 описва заместени 2-пиримидинамини и тяхното използване като инхибитори на протеинови кинази, като ZAP-70, протеинова киназа С и *lck*. Съединенията се описват като полезни по отношение на заболявания или състояния, включвайки имунната система или клетъчна хиперпролифериране. Допълнителни публикации включват WO98/41525, WO97/19065, WO98/28281, и WO98/18782.

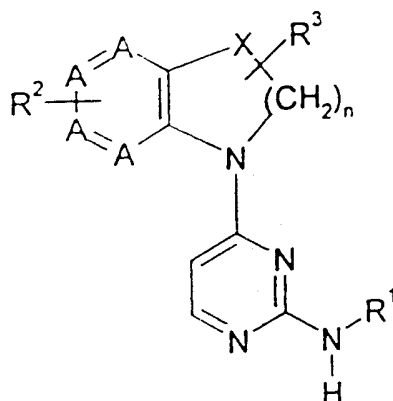
Настоящото изобретение осигурява фармацевтични състави за лечението на клинични състояния, които включват неподходящо Т-клетъчно активиране. По-специално, описват се високо специфични инхибитори на *lck* тирозин киназа.

13.05.02

9

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Съгласно с това са осигурени съединения с формула



(формула I)

или негова фармацевтично приемлива сол, солват или хидрат, в която

всяко значение на A е независимо избрано от CH или N;

X е избрана от групата, състояща се от $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, (C_1-C_6) алкиламино-, (C_1-C_6) алкиламинокарбониламино-, (C_1-C_6) алкилкарбониламино-, (C_1-C_6) алкилсулфониламино-, фенилсулфониламино-, карбонил, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил- $\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_y-$, където y е 0, 1 или 2 и

n в $-(\text{CH}_2)_n-$ е 1, 2 или 3;

R^1 е избран от групите, състоящи се от $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил-, (C_1-C_9) хетероарил-, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил- $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил-, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил- (C_1-C_9) хетероарил-, (C_1-C_9) хетероарил- $(\text{C}_1-$

[illegible]

C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арилоксикарбонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_6-C_{10}) арилоксикарбонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_9) хетероарилоксикарбонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_9) хетероарилоксикарбонил-
 (R^4) карбонил, (R^4) оксикарбонил-, (R^4) аминокарбонил-,
 (C_6-C_{10}) арил (R^4) карбонил-, (C_6-C_{10}) арил (R^4) оксикарбонил-,
 (C_6-C_{10}) арил (R^4) аминокарбонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_6-C_{10}) арил (R^4) карбонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_6-C_{10}) арил (R^4) оксикарбонил-, и (C_1-C_9) хетероарил (C_6-C_{10}) арил (R^4) аминокарбонил-;

в които R^4 е избрана от групите, състоящи се от

(а) (C_1-C_6) алкил-, (C_2-C_6) алкенил-, или (C_2-C_6) алкинил-,

в които алкиловите, алкениловите и алкиниловите групи са евентуално заместени с хидроксид, хало, амино, трифлуорометил, хидроксид (C_2-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкокси-, (C_1-C_6) ацилокси-, (C_1-C_6) алкиламино-, (C_1-C_6) алкил)₂амино-, (C_1-C_6) ациламино-, циано, нитро, (C_1-C_6) алкил-, (C_2-C_6) алкенил-, (C_2-C_6) алкинил-, (C_1-C_6) ациламино-, циано (C_1-C_6) алкил-, трифлуорометил (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_3) алкил (дифлуорометилен) (C_1-C_3) алкил-, или нитро (C_1-C_6) алкил-;

(б) (C_3-C_{10}) циклоалкил-, в която циклоалкиловата група евентуално е заместена с хидроксид, хало, амино, трифлуорометил, хидроксид (C_2-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкокси-,

(C₁-C₆) ацилокси-, (C₁-C₆) алкиламино-, ((C₁-C₆) алкил)₂амино-, (C₁-C₆) ациламино-, циано, нитро, (C₁-C₆) алкил-, (C₂-C₆) алкенил-, (C₂-C₆) алкинил-, (C₁-C₆) ациламино-, циано (C₁-C₆) алкил-, трифлуорометил (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₃) алкил (дифлуорометилен) (C₁-C₃) алкил-, или нитро (C₁-C₆) алкил-;

(с) (C₃-C₁₀) хетероциклоалкил, в която хетероциклоалкиловата група евентуално е заместена с хидрокси, хало, amino, трифлуорометил, хидрокси (C₂-C₆) алкил-, (C₁-C₆) алкокси-,

(C₁-C₆) ацилокси-, (C₁-C₆) алкиламино-, ((C₁-C₆) алкил)₂амино-, (C₁-C₆) ациламино-, циано, нитро, (C₁-C₆) алкил-, (C₂-C₆) алкенил-, (C₂-C₆) алкинил-, (C₁-C₆) ациламино-, циано (C₁-C₆) алкил-, трифлуорометил (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₃) алкил (дифлуорометилен) (C₁-C₃) алкил-, или нитро (C₁-C₆) алкил- и

където всяка една от споменатите (C₆-C₁₀) арил- или (C₁-C₉) хетероарил- групи на R¹ могат да бъдат евентуално заместени с една до пет групи, избрани от

(а) деутерий, хидрокси, хало, amino, трифлуорометил, карбокси, (C₁-C₆) алкокси-,

(C₁-C₆) ацилокси-, (C₁-C₆) алкиламино-, ((C₁-C₆) алкил)₂амино-, (C₁-C₆) ациламино-, циано, нитро, (C₁-C₆) алкил-, (C₂-C₆) алкенил-, (C₂-C₆) алкинил-, (C₁-C₆) ациламино-, циано (C₁-C₆) алкил-, трифлуорометил (C₁-C₆) алкил-, или нитро (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₃) алкил (дифлуорометилен) (C₁-C₃) алкил-, (C₁-

C₆) ациламино (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₆) алкокси (C₁-C₆) ациламино-, амино (C₁-C₆) ацил-, (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₆) алкиламино (C₁-C₆) ацил-, ((C₁-C₆) алкил)₂амино (C₁-C₆) ацил-, (C₃-C₁₀) циклоалкил (C₁-C₆) алкил-, (C₂-C₆) алкокси (C₁-C₆) алкил-, пиперазинил (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₆) ациламино (C₁-C₆) алкил-, (C₆-C₁₀) арил (C₁-C₆) алкокси (C₁-C₆) алкил-, (C₅-C₉) хетероарил (C₁-C₆) алкокси (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₆) алкилтио (C₁-C₆) алкил-, (C₆-C₁₀) арилтио (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₆) алкилсулфинил (C₁-C₆) алкил-, (C₆-C₁₀) арилсулфинил (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₆) алкилсулфонил (C₁-C₆) алкил-, (C₆-C₁₀) арилсулфонил (C₁-C₆) алкил-, амино (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₆) алкиламино (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₆) алкил (дифлуорометилен)-, (C₁-C₃) алкил (дифлуорометилен) (C₁-C₃) алкил-, (C₁-C₆) алкокси (C₁-C₆) ацил-, (C₁-C₆) алкиламино (C₁-C₆) ацил-, ((C₁-C₆) алкил)₂амино (C₁-C₆) ацил-, (C₆-C₁₀) арил-, (C₁-C₉) хетероарил-, (C₆-C₁₀) арил (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₉) хетероарил (C₁-C₆) алкил-, (C₆-C₁₀) арил (C₆-C₁₀) арил- (C₆-C₁₀) арил (C₆-C₁₀) арил (C₁-C₆) алкил-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-, (C₃-C₆) циклоалкил-, (C₃-C₆) циклоалкил (C₁-C₆) алкил-, (C₃-C₁₀) хетероциклоалкил- (C₃-C₁₀) хетероциклоалкил (C₁-C₆) алкил-, гидроксид (C₂-C₆) алкил-, (C₁-C₆) ацилокси (C₂-C₆) алкил-, (C₁-C₆) алкокси (C₂-C₆) алкил-, пиперазинил (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₆) ациламино (C₁-C₆) алкил-, (C₆-C₁₀) арил (C₁-C₆) алкокси (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₉) хетероарил (C₁-C₆) алкокси (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₉) хетероарил (C₁-C₆) алкокси (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₉) хетероарил (C₁-C₆) алкокси (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₉) хетероарил (C₁-C₆) алкокси (C₁-C₆) алкил-

C_6) алкилтио (C_1-C_6) алкил- (C_6-C_{10}) арилтио (C_1-C_6) алкил- , (C_1-C_6) алкилсулфинил (C_1-C_6) алкил- , (C_6-C_{10}) арилсулфинил (C_1-C_6) алкил- , (C_1-C_6) алкилсулфонил (C_1-C_6) алкил- , (C_6-C_{10}) арилсулфонил (C_1-C_6) алкил- , amino (C_1-C_6) алкил- , (C_1-C_6) алкиламино (C_1-C_6) алкил- , ((C_1-C_6) алкил) ₂ amino (C_1-C_6) алкил- ;

(b) R^6OCO (C_1-C_6) алкил- , където R^6 е избрана от групата, състояща се от водород (C_1-C_6) алкил- , (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкил- , (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкил- , или

(c) R^6 (C_1-C_6) алкил- , където R^6 е избрана от групата, състояща се от пиперазино- , (C_1-C_6) ацилпиперазино- , (C_6-C_{10}) пиперазино- , (C_5-C_6) хетероарилпиперазино- , (C_1-C_6) алкилпиперазино- (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилпиперазино- , (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилпиперазино- , морфолино- , (C_1-C_6) ацилморфолино- (C_6-C_{10}) арилморфолино- , (C_1-C_9) хетероарилморфолино- (C_1-C_6) алкилморфолино- , (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилморфолино- , (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилморфолино- , тиоморфолино- , (C_1-C_6) ацилтиоморфолино- , (C_6-C_{10}) арилтиоморфолино- (C_1-C_9) хетероарилтиоморфолино- , (C_1-C_6) алкилтиоморфолино- , (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилтиоморфолино- , (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилтиоморфолино- , пиперидино- (C_1-C_6) ацилпиперидино- , (C_6-C_{10}) арилпиперидино- , (C_1-C_9) хетероарилпиперидино- , (C_1-C_6) алкилпиперидино- ,

(C₆-C₁₀) арил (C₁-C₆) пиперидино-, (C₁-C₉) хетероарил (C₁-C₆) алкилпиперидино-, пиролидино-, (C₁-C₆) ацилпиролидино- (C₆-C₁₀) арил (C₁-C₆) пиролидино-, (C₁-C₉) хетероарил (C₁-C₆) алкилпиролидино-, (C₁-C₆) алкокси (C₁-C₆) ацил-, (C₁-C₆) алкиламино (C₆-C₁₀) арил-, и ((C₁-C₆) алкил)₂амино (C₁-C₆) ацил-;

R² означава един до четири заместители, всеки независимо избран от членовете на групи (a) до (f)

(a) деутерий, хало, хидрокси, карбокси, амино, трифлуорометил, (C₁-C₆) алкил-, (C₂-C₆) алкенил-, (C₂-C₆) алкинил-, (C₁-C₆) алкиламино-, ((C₁-C₆) алкил)₂амино-, цианоалкил-, (C₃-C₁₀) циклоалкил-, (C₃-C₁₀) хетероциклоалкил-, (C₃-C₁₀) циклоалкокси-, (C₁-C₆) алкилтио-, (C₁-C₆) алкилсулфинил-, (C₁-C₆) алкилсулфонил-, амино-CO-NH-, (C₁-C₆) алкокси-CO-NH-, (C₁-C₆) алкил-CO-NH-, (C₁-C₆) алкил-CO-NH- (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₆) алкил-CO-NH- (C₁-C₆) алкокси-, (C₁-C₆) алкоксикарбонил (C₁-C₆) алкокси-, (C₁-C₆) алкокси-CO-NH- (C₁-C₆) алкокси-, (C₁-C₆) алкиламино-CO-NH-, (C₁-C₆) алкиламино-CO-NH- (C₁-C₆) алкил-, ((C₁-C₆) алкил)₂амино-CO-NH- (C₁-C₆) алкил-, ((C₁-C₆) алкил)₂амино-CO-NH- карбокси карбокси (C₁-C₆) алкил-, карбокси (C₁-C₆) алкокси- бензилоксикарбонил ((C₁-C₆) алкокси-, (C₁-C₆) алкиламино-CO-, (C₁-C₆) ациламино-, (C₁-C₆) алкокси- (C₁-C₆) ацил-, (C₁-C₆) ацилокси-, (C₁-C₆) ацил (C₁-C₆) алкиламино-, (C₁-

(b) (C₆-C₁₀) арил-, (C₁-C₉) хетероарил-, (C₆-C₁₀) арил (C₆-C₁₀) арил-, (C₆-C₁₀) арил (C₁-C₉) хетероарил- (C₁-C₉) хетероарил (C₁-C₉) хетероарил-, (C₁-C₉) хетероарил (C₆-C₁₀) арил-, (C₆-C₁₀) арилсульфинил-, (C₆-C₁₀) арил (C₆-C₁₀) арилсульфинил-, (C₁-C₉) хетероарил (C₆-C₁₀) арилсульфинил-, (C₆-C₁₀) арилсульфонил-, (C₆-C₁₀) арил (C₆-C₁₀) арилсульфонил-, (C₁-C₉) хетероарил (C₆-C₁₀) арилсульфонил-, (C₁-C₉) хетероарилсульфинил-, (C₁-C₉) хетероарил (C₁-C₉) хетероарилсульфонил-, (C₆-C₁₀) арил (C₁-C₉) хетероарилсульфонил-

C_{10}) арил (C_1-C_9) хетероарилсулфинил-, (C_6-
 C_9) хетероарилсулфонил-, (C_6-C_9) хетероарилсулфонил- (C_6-
 C_{10}) хетероарил (C_1-C_9) хетероарилсулфонил- (R^4) сулфинил-
, (R^4) сулфонил-, (C_6-C_{10}) (R^4) сулфинил-, (C_6-C_{10}) арил (C_6-
 C_{10}) арил (R^4) сулфинил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_6-
 C_{10}) арил (R^4) сулфинил-, (C_6-C_{10}) арил (C_6-
 C_{10}) арил (R^4) сулфонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_6-
 C_{10}) арил (R^4) сулфонил-, (C_1-C_9) хетероарил (R^4) сулфинил-
(C_6-C_{10}) арил (C_1-C_9) хетероарил (R^4) сулфинил-, (C_1-
 C_9) хетероарил (C_1-C_9) хетероарил (R^4) сулфинил-, (C_1-
 C_9) хетероарил (C_1-C_9) хетероарил (R^4) сулфонил-, (C_6-
 C_{10}) ариламинокарбонил-, (C_6-C_{10}) арил (C_6-
 C_{10}) ариламинокарбонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_6-
 C_{10}) ариламинокарбонил-, (C_1-C_9) хетероариламинокарбонил-
,
(C_6-C_{10}) арил (C_1-C_9) хетероариламинокарбонил-, (C_1-
 C_9) хетероарил (C_1-C_9) хетероариламинокарбонил-, (C_6-
 C_{10}) арилкарбонил-, (C_6-C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арилкарбонил-
(C_6-C_9) хетероарил (C_6-C_{10}) арилкарбонил-, (C_1-
 C_9) хетероарилкарбонил-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-
 C_9) хетероарилкарбонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-
 C_9) хетероарилкарбонил-, (C_6-C_{10}) арилоксикарбонил-, (C_6-
 C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арилоксикарбонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_6-
 C_{10}) арилоксикарбонил-, (C_1-C_9) хетероарилоксикарбонил-,
(C_6-C_{10}) арил (C_1-C_9) хетероарилоксикарбонил-, (C_1-
 C_9) хетероарил (C_1-C_9) хетероарилоксикарбонил-
(R^4) карбонил-, (R^4) оксикарбонил-, (R^4) аминокарбонил-

(C_6-C_{10}) арил (R^4) карбонил-, $(C_6-$
 $C_{10})$ арил (R^4) оксикарбонил-,
 (C_6-C_{10}) арил (R^4) аминокарбонил-, $(C_1-$
 $C_9)$ хетероарил (R^4) карбонил-, $(C_1-$
 $C_9)$ хетероарил (R^4) оксикарбонил-, $(C_1-$
 $C_9)$ хетероарил (R^4) аминокарбонил-, в които R^4 е
 дефинирана както по-горе и в които която и да е от
 споменатите (C_6-C_{10}) арил- или (C_1-C_9) хетероарил- R^2
 групи могат евентуално да бъдат заместени с една до
 пет групи независимо избрани от :

(i) хидрокси, хало, amino, трифлуорометил,
 карбокси, (C_1-C_6) алкокси-, (C_1-C_6) ацилокси-, $(C_1-$
 $C_6)$ алкиламино-, (C_1-C_6) ациламино-, циано, нитро, $(C_1-$
 $C_6)$ алкил-, (C_2-C_6) алкенил-, (C_2-C_6) алкинил-, $(C_1-$
 $C_6)$ ациламино-, циано (C_1-C_6) алкил-, трифлуорометил $(C_1-$
 $C_6)$ алкил-, или нитро (C_1-C_6) алкил- $(C_1-$
 $C_3)$ алкил (дифлуорометилен) (C_1-C_3) алкил-, $(C_1-$
 $C_6)$ ациламино (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкокси $(C_1-$
 $C_6)$ ациламино-, amino (C_1-C_6) ацил-, amino (C_1-C_6) ацил $(C_1-$
 $C_6)$ алкил-, (C_1-C_6) алкиламино (C_1-C_6) ацил- ($(C_1-$
 $C_6)$ алкакил) $_2$ amino (C_1-C_6) ацил-, (C_3-C_{10}) циклоалкил $(C_1-$
 $C_6)$ алкил-, (C_1-C_6) ацилокси (C_1-C_6) алкил-, ($(C_2-$
 $C_6)$ алкокси (C_1-C_6) алкил-, пиперазинил (C_1-C_6) алкил-, $(C_1-$
 $C_6)$ ациламино (C_1-C_6) алкил-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкокси $(C_1-$
 $C_6)$ алкил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил-,
 (C_1-C_6) алкилтио (C_1-C_6) алкил-, (C_6-C_{10}) арилтио $(C_1-$
 $C_6)$ алкил- (C_1-C_6) алкилсулфонил (C_1-C_6) алкил-, $(C_6-$

C_{10}) арилсулфонил (C_1-C_6) алкил-, амино (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкиламино (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкил (дифлуорометилен) -, (C_1-C_3) алкил (дифлуорометилен (C_1-C_3) алкил-, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) ацил-, (C_1-C_6) алкиламино (C_1-C_6) ацил- ((C_1-C_6) алкил) $_2$ амино (C_1-C_6) ацил-, (C_6-C_{10}) арил-, (C_1-C_9) хетероарил-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкил-, (C_6-C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арил- (C_6-C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_3) алкил-, (C_3-C_{10}) циклоалкил-, (C_3-C_6) циклоалкил (C_1-C_6) алкил-, (C_3-C_{10}) циклоалкил (C_1-C_6) алкил-, (C_3-C_{10}) хетероциклоалкил-, (C_3-C_{10}) хетероциклоалкил (C_1-C_6) алкил-, хидрокси (C_2-C_6) алкил-, (C_1-C_6) ацилокси (C_2-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкокси (C_2-C_6) алкил-, пиперазинил (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) ациламино (C_1-C_6) алкил-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкилтио (C_1-C_6) алкил-, (C_6-C_{10}) арилтио (C_1-C_6) алкил- (C_1-C_6) алкилсулфинил (C_1-C_6) алкил-, (C_6-C_{10}) арилсулфинил (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкилсулфонил (C_1-C_6) алкил-, (C_6-C_{10}) арилсулфонил (C_1-C_6) алкил-, амино (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкиламино (C_1-C_6) алкил-, ((C_1-C_6) алкил) $_2$ амино (C_1-C_6) алкил-;

(ii) $R^5OCO(C_1-C_6)$ алкил-, в която R^5 е избрана от групата, състояща се от водород, (C_1-C_6) алкил, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкил-;

(iii) $R^6(C_2-C_6)$ алкил-, в която R^6 е избрана от групата, състояща се от пиперазино-, (C_1-C_6) ацилпиперазино-, (C_6-C_{10}) арилпиперазино-, (C_5-C_9) хетероарилпиперазино-, (C_1-C_6) алкилпиперазино-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилпиперазино-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилпиперазино-, морфолино-, (C_1-C_6) ацилморфолино- (C_6-C_{10}) арилморфолино-, (C_1-C_9) хетероарилморфолино-, (C_1-C_6) алкилморфолино-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилморфолино-, (C_1-C_9) хетероарилморфолино-, тиоморфолино-, (C_1-C_6) ацилтиоморфолино- (C_6-C_{10}) арилтиоморфолино-, (C_1-C_9) хетероарилтиоморфолино-, (C_1-C_6) алкилтиоморфолино-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилтиоморфолино-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) тиоморфолино-, пиперидино-, (C_1-C_6) ацилпиперидино- (C_6-C_{10}) арилпиперидино-, (C_1-C_9) хетероарилпиперидино- (C_1-C_6) алкилпиперидино-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) пиперидино- (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилпиперидино-, пиролидино-, (C_1-C_6) ацилпиролидино- (C_6-C_{10}) арилпиролидино-, (C_1-C_9) хетероарилпиролидино-, (C_1-C_6) алкилпиролидино- (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилпиролидино-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилпиролидино-, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) ацил-, (C_1-C_6) алкиламино (C_6-C_{10}) арил- и $((C_1-C_6)$ алкил₂амино (C_1-C_6) ацил-, ;

(с) R^7 или R^7Y -, където R^7 е избрана от групата, състояща се от пиперазино-, (C_6-C_{10}) арилпиперазино-, (C_1-C_9) хетероарилпиперазино-, (C_1-C_6) алкилпиперазино-,

(C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилпиперазино-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилпиперазино-, морфолино-, (C_6-C_{10}) арилморфолино-, (C_1-C_9) хетероарилморфолино-, (C_1-C_6) алкилморфолино-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилморфолино-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилморфолино-, тиоморфолино-,
 (C_6-C_{10}) арилтиоморфолино-, (C_1-C_9) хетероарилтиоморфолино-, (C_1-C_6) алкилтиоморфолино-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилтиоморфолино-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилтиоморфолино-, пиперидино-, (C_6-C_{10}) арилтиопиперидино-, (C_1-C_9) хетероарилтиопиперидино-, (C_1-C_6) алкилтиопиперидино-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилтиопиперидино-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилтиопиперидино-, пиролино-, (C_6-C_{10}) арилтиопиролино-, (C_1-C_9) хетероарилтиопиролино-, (C_1-C_6) алкилтиопиролино-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилтиопиролино-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилтиопиролино-, и Y, ако присъства, е избрано от групата, състояща се от (C_1-C_6) алкил-, (C_2-C_6) алкенил-, (C_2-C_6) алкинил-, amino-, кислород, тио, сулфонил, сулфинил, хало (C_1-C_6) алкил-, и хидрокси (C_2-C_6) алкил-;

(d) ZR^8 -, където R^8 е избрана от групата, състояща се от пиперазино-, (C_6-C_{10}) арилпиперазино-, (C_1-C_9) хетероарилпиперазино-, (C_1-C_6) алкилпиперазино-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилпиперазино-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилпиперазино-, морфолино-,

(C₆-C₁₀) арилморфолино-, (C₁-C₉) хетероарилморфолино-,
 (C₁-C₆) алкилморфолино-, (C₆-C₁₀) арил (C₁-
 C₆) алкилморфолино-, (C₁-C₉) хетероарил (C₁-
 C₆) алкилморфолино-, тиоморфолино-, (C₆-
 C₁₀) арилтиоморфолино-, (C₁-C₉) хетероарилтиоморфолино-,
 (C₁-C₆) алкилтиоморфолино-, (C₆-C₁₀) арил (C₁-
 C₆) алкилтиоморфолино-, (C₁-C₉) хетероарил (C₁-
 C₆) алкилтиоморфолино-, пиперидино-, (C₆-
 C₁₀) арилтиопиперидино-, (C₁-C₉) хетероарилтиопиперидино-,
 (C₁-C₆) алкилтиопиперидино-, (C₆-C₁₀) арил (C₁-
 C₆) алкилтиопиперидино-, (C₁-C₉) хетероарил (C₁-
 C₆) алкилтиопиперидино-, пиролидино-, (C₆-
 C₁₀) арилтиопиролидино-, (C₁-C₉) хетероарилтиопиролидино-,
 (C₁-C₆) алкилтиопиролидино-, (C₆-C₁₀) арил (C₁-
 C₆) алкилтиопиролидино-, (C₁-C₉) хетероарил (C₁-
 C₆) алкилтиопиролидино-, и Z е избрано от групата,
 състояща се от (C₁-C₆) алкил-, (C₂-C₆) алкенил-, (C₂-
 C₆) алкинил-, amino, кислород, тιο, сулфинил,
 сулфонил, хало (C₁-C₆) алкил-, и хидроксид (C₂-C₆) алкил-;

(е) две или повече от R², когато са съседни,
 заедно да образуват един или повече допълнителни
 пръстена от 4, 5, 6 или 7 атома на члена, избрани от
 групата, състояща се от фенил-, нафтил-, фурил-,
 тиенил-, тиазолил-, пиразолил-, изотиазолил-,
 оксазолил-, изоксазолил-, пиролил-, триазолил-,
 тетразолил-, имидазолил-, 1,3,5-оксадиазолил-, 1,2,4-
 оксадиазолил-, 1,3,5-тиадиазолил-, 1,2,3-тиадиазолил-,

1,2,4-тиадиазолил-, пиридил-, пиримидил-, пиразинил-,
 пиридазинил-, 1,2,4-триазинил-, 1,2,3-триазинил
 1,3,5-триазинил-пиразоло[3,4-b]пиридинил-, хинолинил-,
 , птеридинил-пуринил-, 6,7-дихидро-5H[1]пиридинил-,
 бензо[1]тиофенил-, 5,6,7,8-тетрахидро-хинолин-3-
 ил, бензоксазолил-, бензотиазолил-, бензизотиазолил-,
 бензизоксазолил-, бензимидазолил-, тианафтенил-,
 изотианафтенир-, бензофуранил-, изобензофуранил-,
 изоиндолил-, индолил-, индолизинил-, индазолил-,
 изохинолил-, хинолил-, фталазинил-, хиноксалинил-,
 хиназолинил-, бензоксазинил-, и в които споменатите
 пръстен (и) са евентуално заместени с един или повече
 (C₁-C₆) алкил-,
 (C₂-C₆) алкенил-, (C₂-C₆) алкинил-, amino-, хало-,
 хидроксид-, карбоксид-, тиол-, нитро-, циано-,
 сулфонид-, хало (C₁-C₆) алкил-, и хидроксид (C₂-C₆) алкил-;
 и

(f) две или повече от R², когато са съседни,
 заедно да образуват един или повече допълнителни
 пръстена от 3,4,5,6 или 7 атома на члена, избрани от
 групите, състоящи се от:

(i) (C₂-C₁₀) циклоалкил-, включващ нула ил две
 нива на ненасищане, избран от групата, състояща се от
 циклопропил-, циклобутил-, циклопентил-, циклохексил-,
 циклохептил-, циклопропенил-, циклобутенил-,
 циклопентенил-, циклохексенил-, циклохептенил-, 1,3-
 циклобутадиенил-, 1,3-циклопентадиенил-, 1,3-

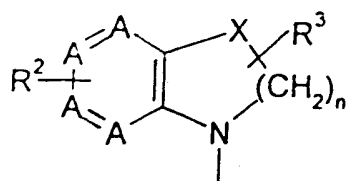
циклохексадиенил-, 1,4-циклохексадиенил-, 1,3-циклохептадиенил-, 1,4-циклохептадиенил-, бицикло[3.2.1]октан-, бицикло[2.2.1]хептан, тяхната норборн-2-ен ненаситена форма и подобните, където споменатият пръстен евентуално е заместен с хидрокси-хало-, amino-, трифлуорометил-, хидрокси (C₂-C₆) алкил-, (C₁-C₆) алкокси-, (C₁-C₆) ацилокси-, (C₁-C₆) алкиламино-, ((C₁-C₆) алкил)₂амино-, (C₁-C₆) ациламино-, циано-, нитро-, карбокси-, тиол-, сулфонил-, (C₁-C₆) алкил-, (C₂-C₆) алкенил-, (C₂-C₆) алкинил-, (C₂-C₆) ациламино-, циано (C₁-C₆) алкил-, трифлуорометил (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₃) алкил (дифлуорометилен) (C₁-C₃) алкил-, хало (C₁-C₆) алкил-, или нитро (C₁-C₆) алкил-; и

(ii) (C₃-C₁₀) хетероциклоалкил-, избран от групата, състояща се от пиролидинил-тетрахидрофуран-, дихидрофуран-, тетрахидропиранил-пиранил-, тиопиранил-, азиридинил-, оксиранил-, метилендиосил-изоксазолидинил-, 1,3-оксазолидин-3-ил-изотиазолидинил-, 1,3-тиазолидинил-3-ил-, 1,2-пиразолидинил-2-ил-, 1,3-пиразолидин-1-ил-пирепидинил-, тиоморфолинил-, 1,2-тетрахидротиазин-2-ил-, 1,3-тетрахидротиазин-3-ил-тетрахидротиадиазинил-, морфолинил-, 1,2-тетрахидродиазин-2-ил-, 1,3-тетрахидродиазин-1-ил-тетрахидроазепинил-, пиперазинил-, хроменил-хроманил-, където споменатият пръстен е евентуално заместен с хидрокси-, хало-

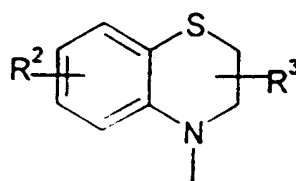
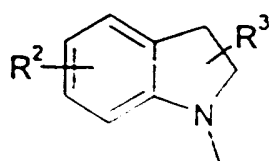
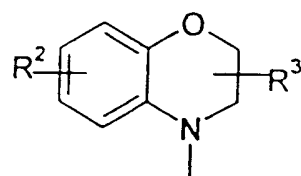
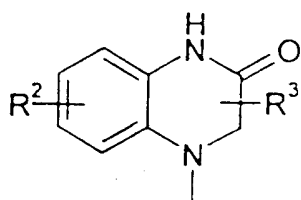
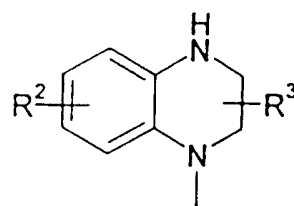
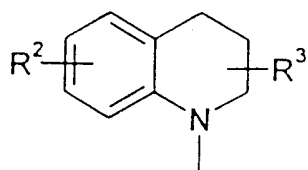
, амино-, трифлуорометил-хидрокси (C_2-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкокси-, (C_1-C_6) алкиламино-, (C_1-C_6) алкил)₂амино-, (C_1-C_6) ациламино-, циано-, нитро-, карбокси-, тиол-, сулфонил-, (C_1-C_6) алкил-, (C_2-C_6) алкенил-, (C_2-C_6) алкинил-, (C_1-C_6) ациламино-, циано (C_1-C_6) алкил-, трифлуорометил (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_3) алкил (дифлуорометилен) (C_1-C_6) алкил-, хало (C_1-C_6) алкил-, или нитро (C_1-C_6) алкил-; където която и да е (C_1-C_6) алкил-, (C_2-C_6) алкенил-, (C_2-C_6) алкинил-, (C_3-C_{10}) циклоалкил-, или (C_3-C_{10}) хетероциклоалкил- групи, които са или съдържат част от споменатите един до четири евентуални R^2 заместители самите те са заместени евентуално с деутерий-, хидрокси-, амино-, трифлуорометил-, циано-, нитро-, карбокси-, (C_1-C_4) алкокси-, (C_1-C_6) ацилокси-, (C_1-C_6) алкиламино-, (C_1-C_6) алкил)₂амино- (C_1-C_6) алкил-, (C_2-C_6) алкенил-, (C_2-C_6) алкинил-, (C_1-C_6) ациламино-, (C_3-C_{10}) циклоалкил-, (C_3-C_{10}) хетероциклоалкил-, циано (C_1-C_6) алкил-, трифлуорометил (C_1-C_6) алкил-, нитро (C_1-C_6) алкил-, и (C_1-C_6) ациламино; и

R^3 означава един или повече евентуални заместители на въглеродния атом на пръстена включително и X, където X е $-CH_2-$, избран от групите, състоящи се от (C_1-C_6) алкил-, трихало (C_1-C_6) алкил-, която за предпочитане е трифлуорометил-, деутерий и флуор.

Съгласно изобретението, с оглед на структурния компонент на съединенията с формула I, която е представена с

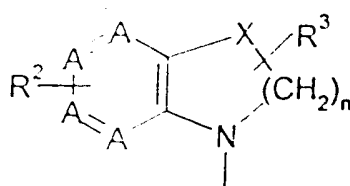


предпочитани примери включват тези, където структурата на пръстена участва чрез 1,2,3,4-тетрахидрохинолин, 1,2,3,4-тетрахидрохиноксалин, 3,4-дихидро-1Н-хиноксалин-2-он (също назован 2-оксо-1,2,3,4-тетрахидрохиноксалин), 3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин, 2,3-дихидро-1Н-индол, и 3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]тиазин, респективно както е посочено по-долу.



Предпочитани примери на горните шест структури включват 6-метокси-1,2,3,4-тетрахидрохиолин, 4-метил-1,2,3,4-тетрахидрохиолин, 7-(трифлуорометил)-1,2,3,4-тетрахидрохиолин, 8-метил-1,2,3,4-тетрахидрохиолин; 6-хидрокси-1,2,3,4-тетрахидрохиолин; 8-хлоро-1,2,3,4-тетрахидрохиолин, 7-хлоро-1,2,3,4-тетрахидрохиолин; 6-бензилокси-7-метокси-1,2,3,4-тетрахидрохиноксалин; 6,7-диметил-1,2,3,4-тетрахидрохиноксалин; 1,2,3,4-тетрахидрохиноксалин, 1-фенилсулфонил-1,2,3,4-тетрахидрохиноксалин; 6-метил-1,2,3,4-тетрахидрохиолин; 3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин; 5-флуоро-2,3-дихидро-1Н-индол; 1,2,3,4-тетрахидрохиноксалин; и 3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол.

В допълнителни предпочитани примери от изобретението



Структурата е дефинирана, например от

2,3-дихидро-1Н-пироло[2,3-*b*]пиридин; 2,3-дихидро-1Н-пироло[2,3-*c*]пиридин; 2,3-дихидро-1Н-пироло[3,2-*c*]пиридин; 2,3-дихидро-1Н-пироло[3,2-*b*]пиридин; 6,7-дихидро-5Н-пироло[3,2-*d*]пиримидин;

тетрахидро-птеридин; 1,2,3,4-тетрахидро-пиразино [2,3-d] пиридазин; 5,6,7,8-тетрахидро-пиразино [2,3-c] пиридазин; 1,2,3,4-тетрахидро-пиразино [2,3-b] пиразин; 5,6,7,8-тетрахидро-пиразино [2,3-e] [1,2,4] триазин; 5,6,7,8-тетрахидро-пиразино [2,3-e] [1,2,4] триазин; 5,6,7,8-тетрахидро-пиразино [2,3-d] [1,2,3] триазин; 5,6,7,8-тетрахидро-пиразино [2,3-d] [1,2,3] триазин; 2,3-дихидро-1Н-4-окса-1,5-диаза-нафтален; 2,3-дихидро-1Н-4-окса-1,6-диаза-нафтален; 3,4-дихидро-2Н-4-окса-4,6-диаза-нафтален; 3,4-дихидро-2Н-4-окса-4,5-диаза-нафтален; 7,8-дихидро-6Н-5-окса-1,2,8-триаза-нафтален; 3,4-дихидро-2Н-1-окса-4,6,7-триаза-нафтален; 6,7-дихидро-5Н-8-окса-1,2,5-триаза-нафтален; 3,4-дихидро-2Н-1-окса-4,5,8-триаза-нафтален; 7,8-дихидро-6Н-пиримидо [5,4-b] [1,4] оксазин; 6,7-дихидро-5Н-пиримидо [4,5-b] [1,4] оксазин; 6,7-дихидро-5Н-8-окса-1,2,3,5-тетрааза-нафтален; 6,7-дихидро-5Н-8-окса-1,2,4,5-тетрааза-нафтален; 7,8-дихидро-6Н-5-окса-1,2,3,8-тетрааза-нафтален; 6,7-дихидро-5Н-8-окса-1,2,4,5-тетрааза-нафтален; 2,3-дихидро-1Н-пиридо [2,3-b] [1,4] тиазин; 2,3-дихидро-1Н-4-тия-1,6-диаза-нафтален; 3,4-дихидро-2Н-1-тия-4,6-диаза-нафтален; 3,4-дихидро-2Н-пиридо [3,2-b] [1,4] тиазин; 7,8-дихидро-6Н-5-тия-1,2,8-триаза-нафтален; 3,4-дихидро-2Н-1-тия-4,6,7-триаза-нафтален; 6,7-дихидро-5Н-8-тия-1,2,5-триаза-нафтален; 6,7-дихидро-5Н-пиримидо [4,5-b] [1,4] тиазин; 7,8-дихидро-

6Н-пиримидо[5,4-*b*][1,4]тиазин; 3,4-дихидро-2Н-1-тиа-
 4,5,8-триаза-нафтален; 6,7-дихидро-5Н-8-тиа-1,2,4,5-
 тетрааза-нафтален; 7,8-дихидро-6Н-5-тиа-1,2,4,8-
 тетрааза-нафтален; 7,8-дихидро-6Н-5-тиа-1,2,3,8-
 тетрааза-нафтален; 6,7-дихидро-5Н-8-тиа-1,2,3,5-
 тетрааза-нафтален; 5,6,7,8-тетрахидро-пиридо[3,2-
d]пиримидин; 1,2,3,4-тетрахидро-пиридо[2,3-
d]пиридазин; 5,6,7,8-тетрахидро-пиридо[2,3-*b*]пиразин;
 5,6,7,8-тетрахидро-пиридо[3,2-*e*][1,2,4]триазин;
 5,6,7,8-тетрахидро-пиридо[2,3-*e*][1,2,4]триазин;
 5,6,7,8-тетрахидро-пиридо[3,2-*d*][1,2,3]триазин; и
 5,6,7,8-тетрахидро-пиридо[2,3-*d*][1,2,3]триазин;

В допълнение, предпочита се един или повече от заместителите R^2 да бъде избран от групите, състоящи се от:

(а) (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкинил-, (C_1-C_6) алкокси-трихало (C_1-C_6) алкил, което за предпочитане е трифлуорометил-, (C_1-C_6) алкиламин-, $((C_1-C_6)_2)$ диалкиламино-, amino-, циано-, и хало-, и

(b) бензилокси-, фенилсулфонил-фениламинокарбонил-, (C_1-C_9) хетероарилсулфонил-, и (C_1-C_9) хетероариламинокарбонил-, евентуално заместени с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от (C_1-C_6) алкил-, (C_2-C_6) алкинил-, трихало (C_1-C_6) алкил-, , която за предпочитане е трифлуорометил-, (C_1-C_6) алкокси-, (C_1-C_6) алкиламино-, $((C_1-C_6)_2)$ алкиламино-, и хало.

Съгласно практиката на изобретението предпочитани примери на R^1 включват (C_6-C_{10}) арил-, и (C_1-C_9) хетероарил-, в които споменатата група R^1 евентуално е заместена и една или повече групи, всяка независимо избрана от хидрокси, хало, amino, (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкокси-, трихало (C_1-C_6) алкил-, която за предпочитане е трифлуорометил-, (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкиламино-, $((C_1-C_6)_2)$ диалкиламино-, карбокси-, (C_1-C_6) алкоксикарбонил-, (C_1-C_6) ацилокси-и (C_1-C_6) ациламино-.

В предпочитано примерно изпълнение на изобретението R^1 е (C_1-C_9) хетероарил- група, избрана от групата, състояща се от пиридил-, индазолил-, 1,3-дихидро-бензоимидазол-2-он, тиенил-, оксазоил-2Н-пиразолил-, 1Н-пиразолил-, изооксазоил-, тиазолил и идотиазоил-, и евентуално заместена с една или повече групи, всяка независимо избрана от хидрокси-, хало-, amino-, (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкокси-, трихало (C_1-C_6) алкил-, , която за предпочитане е трифлуорометил-, (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкиламино-, трихало $((C_1-C_6)_2)$ диалкилиламино-, карбокси-, (C_1-C_6) алкоксикарбонил-, (C_1-C_6) ацилокси-и (C_1-C_6) ациламино-.

Особено предпочитани примери на R^1 включват 3,4,5-триметоксифенил-, 2,3-диметил-1Н-индол-5-ил; 3,4-дихидро-2Н-хинолин-1-ил; и 6-морфолино-пиридин-3-ил.

Характерни съединения от изобретението включват:

- (a) 1- [(2-анилино) -4-пиримидинил] -6-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин;
- (b) 1- [2- [(4-бромофенил) амино] -4-пиримидинил] -6-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин;
- (c) 1- [2- [(4-метоксифенил) амино] -4-пиримидинил] -6-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин;
- (d) 1- [2- [(1Н-индазол-5-ил) -4-пиримидил] -6-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин;
- (e) 1- [2- [(4-феноксифенил) амино] -4-пиримидинил] -6-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин;
- (f) 1- [2- [(3,4-диметоксифенил) амино] -4-пиримидинил] -6-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин;
- (g) 1- [2- [(3,4,5-триметоксифенил) амино] -4-пиримидинил] -6-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин;
- (h) 1- [2- [(4,N-фениламинофенил) амино] -4-пиримидинил] -6-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин;
- (i) [4- (6-метил-3,4-дихидро-2Н-хинолин-1-ил) -пиримидин-2-ил] - (6-морфолин-4-ил-пиридин-3-ил) -амин;
- (j) 5- [4- (6-метил-3,4-дихидро-2Н-хинолин-1-ил) -пиримидин-2-иламино] -1,3-дихидро-бензоимидазол-2-он;
- (k) (2,3-диметил-1Н-индол-5-ил) - [4- (6-метил-3,4-дихидро-2Н-хинолин-1-ил) -пиримидин-2-ил] амин;
- (l) [4- (6-метил-3,4-дихидро-2Н-хинолин-1-ил) -пиримидин-2-ил] - (2-метил-2Н-пиразол-3-ил) -амин;
- (m) (6-метокси-пиридин-3-ил) - [4- (6-метил-3,4-дихидро-2Н-хинолин-1-ил) -пиримидин-2-ил] амин;

(n) (4-флуоро-3-метил-фенил) - [4- (6-метил-3, 4-дихидро-2Н-хиолин-1-ил) -пиримидин-2-ил] амин;

(o) (5-циклопропил-2Н-пиразол-3-ил) - [4- (6-метил-3, 4-дихидро-2Н-хиолин-1-ил) -пиримидин-2-ил] амин;

(p) 4-бензил-N 3- [4- (6-метил-3, 4-дихидро-2Н-хиолин-1-ил) -пиримидин-2-ил] -1Н-пиразол-3, 5-диамин;

(q) [4- (6-метил-3, 4-дихидро-2Н-хиолин-1-ил) -пиримидин-2-ил] - (4-метил-тиазол-2-ил) -амин; и

(r) [4- (6-метил-3, 4-дихидро-2Н-хиолин-1-ил) -пиримидин-2-ил] - (5-метил-1Н-пиразол-3-ил) -амин;

Допълнителни предпочитани съединения на изобретението включват [4- (3, 4-дихидро-2Н-хиолин-1-ил) -пиримидин-2-ил] - (6-пиролидин-1-ил-пиридин-3-ил) -амин; (1-циклопентил-1Н-индол-6-ил- [4- (6-метил-3, 4-дихидро-2Н-хиолин-1-ил) пиримидин-2-ил] -амин; [4- (6-метил-3, 4-дихидро-2Н-хиолин-1-ил) -пиримидин-2-ил] -оксазол-4-ил-амин; (3, 4-дихлоро-фенил) - [4- (6-метил-3, 4-дихидро-2Н-хиолин-1-ил) -пиримидин-2-ил] -амин; и [4- (3, 4-дихидро-2Н-хиолин-1-ил) -пиримидин-2-ил] -изотиазол-3-ил-амин;

Допълнителни предпочитани съединения на изобретението включват:

2- ({ 5- [4- (2, 3-дихидро-бензо [1, 4] оксазин-4-ил) -пиримидин-2-иламино] -пиридин-2-ил } -метил-амино) -етанол;

N- { 5- [4- (3-оксо-3, 4-дихидро-2Н-хиноксалин-1-ил) -пиримидин-2-иламино] -пиридин-2-ил } -ацетамид;

3-хлоро-N-[4-(4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-хиноксалин-1-ил)-пиримидин-2-ил]-бензамид;

[4-(2,3-дигидро-бензо[1,4]тиазин-4-ил)-пиримидин-2-ил-оксазол-4-ил-амин;

N-[4-(5-флуоро-2,3-дигидро-индол-1-ил)-пиримидин-2-ил]-3-метокси-бензенсулфонамид;

[4-(5,5-дигидро-пироло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-пиримидин-2-ил]-(2-трифлуорометил-фенил)-амин;

6-метокси-1-[2-(пиридазин-3-иламино)-пиримидин-4-ил]-2,3-дигидро-1Н-хинолин-4-он;

2-{5-[4-(3,4-дигидро-2Нхиноксалин-1-ил)-пиримидин-2-иламино]-индол-1-ил}-этанол;

(2Н-пиразол-3-ил)-[4-(7-трифлуорометил-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-ил)-пиримидин-2-ил]-амин;

1-[4-(3,4-дигидро-2Н-[1,5]нафтиридин-1-ил)-пиримидин-2-ил]-3-этил-карбамид;

1-[4-(2,3-дигидро-бензо[1,4]оксазин-4-ил)-пиримидин-2-ил]-3-(2-етокси-ети)-карбамид;

трет-бутилов эстер на [4-(3,3-диметил-2,3-дигидро-индол-1-ил)-пиримидин-2-ил]-карбаминова киселина;

3-циано-N-[4-(7-метокси-2,3,4,5-тетрахидро-бензо[b]азепин-1-ил)-пиримидин-2-ил]-бензамид;

изоксазол-4-ил-[4-(2,3,4,5-тетрахидро-бензо[b][1,4]дiazепин-1-ил)-пиримидин-2-ил]-амин;

(3,4-дихлоро-фенил)-[4-(3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]тиазепин-5-ил)-пиримидин-2-ил]амин;

(6-азиридин-1-илпиридин-3-ил) - [4-(5-метансулфонил-2,3-дихидро-индол-1-ил) -пиримидин-2-ил-амин;

N²-циклопропил-N⁵-[4-(6-флуоро-3,4-дихидро-2Н-хинолин-1-ил) -пиримидин-2-ил] -пиридин-2,5-диамин; и

бензо[1,3]диоксол-5-карбонова киселина [4-(6-флуоро-3,4-дихидро-2Н-хинолин-1-ил) -пиримидин-2-ил] -амид.

Съединенията и фармацевтичните състави от това изобретение включват всички структурни изомери на съединения с формула I (например цис и транс изомери, включващи, или не включващи двойни връзки). Съединенията от изобретението включват всички оптични изомери на съединенията с формула I (например, енантиомери и диастереомери), също както рацемични, диастереомерни и други смеси на всички такива изомери. Изобретението допълнително се отнася до тавтомери и стереоизомери на съединенията с формула (I) и смеси на която и да е от гореспоменатите форми.

Изобретението също се отнася до фармацевтично приемливите присъединителни с киселина соли на съединения с формула (I). Киселините, които могат да бъдат използвани за получаването на фармацевтично приемливите присъединителни с киселина соли на гореспоменатите основни съединения от изобретението, са онези които образуват нетоксични присъединителни с киселина соли, т.е., соли, съдържащи фармацевтично

приемливи аниони, като хидрохлоридни, хидробромидни, хидройодидни, нитратни, сулфатни, бисулфатни, фосфатни, кисело фосфатни, ацетатни, лактатни, цитратни, кисело цитратни, тартартни, битартаратни, сукцинати, малеати, фумарати, глюконати, захарати, бензоати, метансулфонати, етансулфонати, бензенсулфонати, р-толуенсулфонати и памоати [т.е., 1,1'-метилен-бис-(2-хидрокси-3-нафтоат)] соли.

Изобретението също се отнася до фармацевтични приемливи присъединителни с основа соли на съединения с формула (I). Химическите основи, които могат да бъдат използвани като реагенти да се получат фармацевтични приемливи алкални соли на съединенията с формула I, които по природа са кисели, са тези, които образуват нетоксични алкални соли с такива съединения. Такива нетоксични алкални соли включват, но не се ограничават до онези, получени от такива фармацевтично приемливи катиони, като алкалометални катиони (например, калий или натрий) и алкалоземни метални катиони (например, калций и магнезий) амониеви или водоразтворими соли присъединителни с амин, като N-метилглюкамин-(меглумин) и по-нисшите алканоламониеви и други алкални соли на фармацевтично приемливи органични амини.

Изобретението също включва изотопно белязани съединения, които са идентични на тези, изброени във формула (I), но за факта, че един или повече атома са

заместени от атом, имащ атомна маса или масово число, различно от атомната маса или масовото число обикновено установено по характер. Примери на изотопи, които могат да бъдат въведени в съединенията от изобретението, включват изотопи на водород, въглерод, азот, кислород, фосфор, флуор, и хлор, като ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{36}S , ^{16}F и ^{36}Cl , респективно. Съединенията на настоящото изобретение, техни пролекарства, и фармацевтично приемливи соли на споменатите съединения или на споменатите пролекарства, които съдържат гореспоменатите изотопи и/или други изотопи на други атома, са в обхвата на това изобретение. Определени изотопно маркирани съединения на настоящото изобретение, например тези в които радиоактивни изотопи, като ^3H и ^{14}C , са въведени, са полезни в лекарство и/или проби на разпределяне на субстрата в тъкан. ^3H и въглерод-14, т.е., ^{14}C изотопи специално се предпочитат поради тяхното лесно получаване и откриваемост. Заместване с по-тежки изотопи, като деутерий, т.е., ^2H може да допринесе за определени терапевтични предимства, в резултат на по-голямата метаболитна активност, например повишени изисквания *in vivo* полуживот или намалено дозиране и от тук при някои обстоятелства може да се предпочете изотопно маркирани съединения с формула (I) от това изобретение и техни пролекарства могат да бъдат получени чрез провеждане на методите,

които са разкрити в Схемите и/или в Примерите и Рецептурите, дадени по-долу, посредством заместване на готов изотопно маркиран реагент за реагент, който не е маркиран с изотоп.

На практика в изобретението предпочитания млекопитаещ пациент е човек, но изобретението е широко приложимо за лечението и на други млекопитаещи, като селскостопански и домашни животни.

Настоящото изобретение се отнася до фармацевтичен състав за лечение или профилактика на състояния на млекопитаещо, при което се осъществява терапевтична помощ чрез понижаващо регулиране на имунния отговор, медиран чрез Т-клетъчен материал, включващо ефективно количество от съединението с формула (I) и фармацевтичен носител.

Настоящото изобретение се отнася до фармацевтичен състав за лечението или профилактиката на отхвърляне на трансплантант в млекопитаещо, включващо ефективно количество от съединението с формула (I) и фармацевтичен носител.

Настоящото изобретение се отнася до фармацевтичен състав за лечението или профилактиката на автоимунно заболяване, включващо ефективно количество от съединението с формула (I) и фармацевтичен носител.

Настоящото изобретение също се отнася до фармацевтичен състав за лечението на възпалително

заболяване в млекопитаещо, включващо ефективно количество от съединението с формула (I) и фармацевтичен носител.

Настоящото изобретение също се отнася до фармацевтичен състав за лечението на алергия в млекопитаещо, включващо ефективно количество от съединението с формула (I) и фармацевтичен носител.

Настоящото изобретение също се отнася до фармацевтичен състав за лечението на Т-клетъчна левкемия и Т-клетъчен лимфом в млекопитаещо, включващо ефективно количество от съединението с формула (I) и фармацевтичен носител.

Настоящото изобретение също се отнася до фармацевтичен състав за лечението на заболявания на млекопитаещо, в които лечението може да бъде повлияно чрез инхибиране активирането на Т-клетки, или резултатите от споменатото активиране, включващо ефективно количество от съединение съгласно формула (I) и фармацевтичен носител.

Настоящото изобретение се отнася до метод за лечение или профилактика на отхвърляне на трансплантант у млекопитаещо.

Настоящото изобретение допълнително се отнася до метод за лечение или профилактика на автоимунно заболяване у млекопитаещо.

Настоящото изобретение се отнася до метод за лечение или профилактика на алергично заболяване у млекопитаещо.

Настоящото изобретение допълнително се отнася до метод за лечение или профилактика на възпалително заболяване у млекопитаещо.

Настоящото изобретение също се отнася до инхибиране на имунен отговор, медиран чрез Т-клетка у млекопитаещо, където това е от полза за млекопитаещото, неиздържащи на това, че спомената функция е в нормалната граница.

В практиката на споменатите методи се прилага фармацевтичен състав съгласно изобретението, съдържащ съединение с формула (I) от изобретението и фармацевтичен носител.

Допълнително примерно изпълнение на изобретението включва съединение с формула (I) или фармацевтично приемлива сол, солват или хидрат на което и да е такова съединение, за прилагане във фармацевтично приемлива форма в комбинация с едно или повече допълнителни вещества, които имат противовъзпалителен ефект или самите те могат да модулират един, или повече компонента или процеси на имунната система на млекопитаещо.

Дефиниции

Във връзка с практиката на това изобретение ще се използват следните дефиниции.

Терминът "лекуване", както се използва тук, се отнася до променяне, облекчаване, инхибиране прогреса на, или профилактика на разстройството или състоянието, на което е подложено млекопитаещото, или един, или повече симптоми на такова разстройство или състояние. Терминът "лечение", както се използва тук" се отнася до начина на лекуване, като "лекуване" е дефинирано както по-горе.

Терминът "трансплантант" се отнася до трансплантирани клетки, тъкани или органи или донори на органи. Терминът "трансплантант" също се отнася до макромолекули, които нормално са свързани с трансплантираните клетки, тъкани и органи, дали свързана междуклетъчна мембрана, или извънклетъчна по природа. Във връзка с това, категория на макромолекули, която от части е интересна, се отнася до тези, свързани с извънклетъчната матрица на трансплантирана тъкан. Иmunният отговор, медиран чрез Т-клетка срещу такива макромолекули, може да причини разрушаване на транспланта като цяло. "Трансплантант" включва и двете алогraftи и ксенографти.

Терминът "алкил", така използван тук, осмен ако не е указано друго, включва наситени моновалентни въглеродородни радикали с прави, разклонени или циклични части или техни комбинации. Подобно, термините "алкинели" и "алкинил" дефинират

въглеродородни радикали с прави, разклонени или циклични части, в които най-малко една двойна връзка или най-малко една тройна връзка, респективно, присъства. Такива дефиниции също се прилагат, когато алкиловата, алкениловата или алкинилова група присъства в друга група, като алкокси или алкиламин.

Терминът "алкокси", така използван тук, включва О-алкилови групи, в които "алкил" е дефинирано както по-горе.

Терминът "хало", така използван тук, освен ако не е указано друго, включва флуоро, хлоро, бромо или йодо.

"Арил" група, както се използва тук, освен ако не е указано друго, включва органичен радикал, получен от моноциклично или бициклично (C_6-C_{10}) ароматно въглеродородно съединение чрез отстраняване на водородния радикал от въглерода на пръстена на арилното съединение. Арил група евентуално е заместена с един или повече заместители, в които, освен ако не е указано друго, изборът на всеки евентуален заместител е независим от избора на които и да е евентуални заместители и за предпочитане броят на евентуалните заместители се определя отчасти от лекотата на синтезата. Представените арилни групи са фенил и нафтил.

"Хетероарил" група, както се използва тук, освен ако не е указано друго, включва органичен радикал,

получен от моноциклично или бициклично (C_1-C_9) ароматно съединение чрез отстраняване на водородния радикал от атом на пръстена на хетероарилното съединение, споменатият атом на пръстена е ненатоварен в споменатото съединение. Хетероарилната група е евентуално заместена с един или повече заместители, където, освен ако не е указано друго, изборът на всеки евентуален заместител е независим от избора на които и да е евентуални заместители и за предпочитане броят на евентуалните заместители е между 0 и 3, най-добре между 0 и 2. Ще се прецени, че предпочитаният брой заместители се определя отчасти от леснотата на синтезата. Представените хетероарил-групи включват фурил-, тиенил-, тиазолил-, пиразолил-, изотиазолил-, оксазолил-, изоксазолил-, пиролил-, тиазолил-, тетразолил-, имидазолил-, 1,3,5-оксадиазолил-, 1,2,4-оксадиазолил-, 1,2,3-оксадиазолил-, 1,3,5-тиадиазолил-, 1,2,3-тиадиазолил-, 1,3,5-тиазинил-пиразоло[3,4-b]пиридинил-, циолинил-, птеридинил-, пуринил-6,7-дихидро-5Н-[1]пиридинил-бензо[b]тиофенил-, 5,6,7,8-тетрахидро-хинолин-3-ил-, бензоксазолил-бензотиазолил-, бензизотиазолил-, бензизоксазолил-бензимидазолил-, тианафтил-изотианафтил-бензофуранил-, изобензофуранил-, изоиндолил-индолил-, индолизинил-, индазолил-, изохинолил-хинолил-, фталазинил-,

хиноксалинил-, хиназолинил-и бензоксазинил-, и подобните.

"Циклоалкил" група, както се използва тук, освен ако не е указано друго, включва органичен радикал, получен от моноциклично (C_3-C_{10}) циклоалкил- съединение чрез отстраняване на водороден радикал от въглерода на пръстена на циклоалкил- съединението. Циклоалкилова група е евентуално заместена с един или повече заместители, където, освен ако не е указано друго, изборът на всеки евентуален заместител е независим от избора на които и да е други евентуални заместители и за предпочитане броят на евентуалните заместители е между 0 и 3, най-добре между 0 и 2. Ще бъде преценено, че предпочитаният брой заместители се определя отчасти от лекотата на синтезата. Представените циклоалкил- групи включват циклопропил-, циклобутил-, циклопентил-, циклохексил-, циклохептил-, циклопропенил-, циклобутенил-, циклопентенил-, циклохексенил-, циклохептенил-, 1,3-циклобутадииенил-, 1,3-циклопентадииенил-, 1,3-циклохексадииенил-, 1,4-циклохексадииенил-, 1,3-циклохептадииенил-, 1,4-циклохептадииенил-бицикло [3.2.1] октан-, бицикло [2.2.1] хептан-, и норборн-2-ен негова ненаситена форма. Терминът циклоалкил- също включва циклоалкенил- групи, които имат една или две двойни връзки.

"Хетероциклоалкил" група, както се използва тук, освен ако не е указано друго, включва органичен радикал, получен от моноциклично (C_3 - C_{10}) хетероциклоалкилово съединение чрез отстраняване на водороден радикал от атом на пръстена на хетероциклоалкиловото съединението. Хетероциклоалкилова група е евентуално заместена с един или повече заместители, където, освен ако не е указано друго, изборът на всеки евентуален заместител е независим от избора на които и да е други евентуални заместители и за предпочитане броят на евентуалните заместители е между 0 и 3, най-добре между 0 и 2. Ще бъде преценено, че предпочитаният брой заместители се определя отчасти от лекотата на синтезата. Представените хетероциклоалкил-групи включват пиролидинил-, тетраhydroфуранил-, дихydroфуранил-, тетраhydroпиранил-, пиранил-, тиопиранил-, азиридинил-, оксиранил-, метилендиоксил-, хроменил-, изоксазолидинил-, 1,3-оксазолидин-3-ил-, изотиазолидинил-, 1,3-тиазолидин-3-ил-, 1,2-пиразолидин-2-ил-, 1,3-пиразолидин-1-ил-, пиперидинил-, тиоморфилинил-, 1,2-тетраhydroтиазин-2-ил-, 1,3-тетраhydroтиазин-3-ил-, тетраhydroтиадиазинил-, морфолинил-, 1,2-тетраhydroдиазин-2-ил-, 1,3-тетраhydroдиазин-1-ил-, тетраhydroазепинил-, пиперазинил-, и хроманил-.

Във връзка с термините "арил" група, "хетероарил" група и "циклоалкил" група и "хетероциклоалкил" група, както са дефинирани тук, терминът "евентуално заместен" означава, че една или повече химически и фармацевтично приемливи функционални групи могат да бъдат свързани към тях. Такава група дава полезни свойства за производство, съхранение или използване на съединенията, предмет на изобретението, като фармацевтични препарати, или поне не обезсилнат по същество тяхната фармакологическа активност. Такива подходящи заместители могат да бъдат определени от специалистите в областта на науката. Примери на подходящи заместители включват, но не се ограничават до хидрокси, хало, amino, трифлуорометил, карбокси, (C_1-C_6) алкокси-, (C_1-C_6) ацилокси-, (C_1-C_6) алкиламино-, $((C_1-C_6)$ алкил)₂амино-, (C_1-C_6) ациламино-, циано, нитро, (C_1-C_6) алкил-, (C_2-C_6) алкенил-, (C_2-C_6) алкинил-, (C_1-C_6) ациламино-, циано (C_1-C_6) алкил-, трифлуорометил (C_1-C_6) алкил-, нитро (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_3) алкил (дифлуорометилен) (C_1-C_3) алкил-, (C_1-C_6) ациламино (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) ациламино-, amino (C_1-C_6) ацил-, amino (C_1-C_6) ацил (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкиламино (C_1-C_6) ацил-, $((C_1-C_6)$ алкил)₂амино (C_1-C_6) ацил-, (C_3-C_{10}) циклоалкил (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) ацилокси (C_1-C_6) алкил-, (C_2-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил-, пиперазинил (C_1-C_6) алкил-, $(C_1-$

C_6) ациламино (C_1-C_6) алкил-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-
 C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил-, (C_2-C_9) хетероарил (C_1-
 C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкилтио (C_1-C_6) алкил-,
 (C_6-C_{10}) арилтио (C_1-C_6) алкил-
 (C_1-C_6) алкилсульфинил (C_1-C_6) алкил-, (C_6-
 C_{10}) арилсульфинил (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкилсульфонил (C_1-
 C_6) алкил-, (C_6-C_{10}) арилсульфонил (C_1-C_6) алкил-, амино (C_1-
 C_6) алкил-,
 (C_1-C_6) алкиламино (C_1-C_6) алкил-, (C_1-
 C_6) алкил (дифлуорометилен) -, (C_1-
 C_3) алкил (дифлуорометилен) (C_1-C_3) алкил-, (C_1-
 C_6) алкокси (C_1-C_6) ацил-, (C_1-C_6) алкиламино (C_1-C_6) ацил-
 $((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ амино (C_1-C_6) ацил-, (C_6-C_{10}) арил-, (C_5-
 C_9) хетероарил-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкил-, (C_2-
 C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкил-, (C_6-C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арил-,
 (C_6-C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкил-, (C_3-
 C_{10}) циклоалкил-, (C_3-C_{10}) циклоалкил (C_1-C_6) алкил-,
 (C_3-C_{10}) хетероциклоалкил-, (C_3-C_{10}) хетероциклоалкил (C_1-
 C_6) алкил-, гидрокси (C_2-C_6) алкил-, (C_1-C_6) арилокси (C_2-
 C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкилокси (C_2-C_6) алкил-,
 пиперазинил (C_1-C_6) алкил-,
 (C_1-C_6) ациламино (C_1-C_6) алкил-, (C_6-C_{10}) ар (C_1-
 C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил-, (C_2-C_9) хетероарил (C_1-
 C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкилтио (C_1-C_6) алкил-
 (C_6-C_{10}) арилтио (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкилсульфинил (C_1-
 C_6) алкил-, (C_6-C_{10}) арилсульфинил (C_6-C_{10}) арил-, (C_6-
 C_{10}) арилсульфонил (C_6-C_{10}) арил-, (C_6-C_{10}) арилсульфонил (C_1-

C_6) алкил-, амино (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкиламино (C_1-C_6) алкил-, (C_6-C_{10}) арилсулфонил (C_1-C_6) алкил-, амино (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкиламино (C_1-C_6) алкил-, и ((C_1-C_6) алкил)₂амино (C_1-C_6) алкил.

Настоящото изобретение и допълнителните примерни изпълнения на изобретението допълнително са описани в описанието на изобретението.

Подробно описание на изобретението

Осъществяване на изобретението

Характеризирано в най-общия му смисъл, настоящото изобретение е насочено към опознаване на условия, при които може да се постигне терапевтична полза чрез поддискане регулирането на имунен отговор, медиран чрез Т-клетка. Зависейки от сложността на клиничното състояние, имунният отговор, който е подтиснат може да бъде правилен или неправилен, или в друго отношение полезен. В предпочитано изпълнение на изобретението, терапевтична модулация на процеси, медирани чрез Т-клетка се постига в млекопитаещ пациент чрез прилагането на съединения, които пречат, или модифицират в друго отношение, активиране на Т-клетка и/или други функции на Т-клетка, които са в резултат на такова активиране. Общо казано, такива свързващи събития на антиген (включително самия антиген) към Т-клетка.

Имунни отговори, медирани чрез Т-клетка, се въвеждат, например, в хиперчувствителни забавен-вид,

лизисни или туморни клетки или клетки, които експресират вирусни антигени, устойчиви на вътреклетъчни патогени, алергични контактни дерматити, отхвърляне на алогraftи и хсенографти, имплантант срещу реакции на гостоприемника, определени автоимунни заболявания, и различни видове алергия. Предотвратяване на активирането на Т-клетки представлява важна част от изобретението за клетъчна медиран имунни отговори, когато това е подходящо за терапията.

За целите на описанието, клиничните състояния, които могат да бъдат лекувани, съгласно практиката на изобретението, могат да бъдат разделени на три принципни категории:

(1) предотвратяване отхвърлянето на трансплантант, където клетки, тъкани или органи (или части от тях) са трансплантирани в пациент и нормалният или в друг смисъл точен имунен отговор срещу трансплантанта трябва да бъде предотвратен.

(2) лечение на различни болестни състояния, където "нормално" действие на имунна система води до пряко или непряко, до клинични прояви, които не са желателни, пример е обстоятелство, въвеждащо застрашаващо възпаляване и алергия; и

(3) значителен брой болестни състояния, характеризиращи се като цяло или частично като

автоимунни заболявания, в които имунният отговор се въздига срещу собтвените тъкани на тялото.

Настоящото изобретение е създадено с оглед на всичките заболявания, клинични състояния и подобните, които са обсъдени по-долу.

Разбира се, имайки предвид сложната природа на много заболявания или клинични състояния, повече от една от горните категории може да бъде релевантна при особени обстоятелства. Трябва да бъде подчертано, че тези категории са произволни и просто описателни. Например, предвид диабет с инсулинова зависимост (юношеска/тип I) ; виж по-долу) лечение в начален стадий най-добре се характеризира като предотвратяване на автоимунно заболяване, докато имунна супресия при напреднало заболяване може да бъде за целта на защитаващи трансплантирани панкреатни бета клетки.

Допълнителна категория се отнася до супресия на имунен отговор срещу терапевтична макромолекула, която се прилага към (или се експресира в) пациент, при който спомената макромолекула иначе е чужда на пациента. Примери включват протеини, експресирани от генна терапия и ковалентни модифицирани протеини, като протеини, модифицирани с полиетиленгликол (PEG протеини). Трябва да бъде отбелязано, при случай, че имунен отговор също може да настъпи дори срещу протеин

последователност на аминокиселина, идентична на тази, кодирана от собствения геном на пациента. При тези обстоятелства, протеинът може да бъде експресиран в тялото при нива или в места, които са атипични, или в атипична комбинация с други макромолекули, или имунният отговор може да настъпи поради неизвестни причини.

При подробно разработване на тези демонстративни категории, примери на обстоятелства, където е подходящо да се предотврати активиране на Т-клетки и/или да се понижи регулирането на имунен отговор, медиран чрез Т-клетка, са както следва:

(1) Орган, тъкан и клетъчни трансплантации между индивиди от същите родове (алографт трансплантации) са важна медицинска процедура, за която често няма заместител, тъй като сложните функции на бъбреците, сърцето, костен мозък, бял дроб, или черен дроб, например, не могат да бъдат дублирани. За нещастие, трансплантации между индивиди много често завършва с отхвърляне на трансплантата. Например, ако алографт на донорна кожа се постани върху изрязана област на получаващ пациент, присадката първо успешно ще се васкуларира и пролиферира. Обаче, след кратък период от време (евентуално 7-10 дена) мястото обикновено става предмет на жестоко възпаление и трансплантираната кожа изсъхва и се лющи. Повторен трансплантант от същия донор е подложен на по-бързо отхвърляне.

Добре известно е, че такива събития са медирани от трансплантационни антигени, включващи най-важния хистосъвместим комплекс (МНС, също наречен HLA в човека), които се експресират евентуално от 20 гена. HLA протеиновите продукти, когато са експресирани върху повърхности на клетка, играят главна роля в присъстващите пептидни фрагменти на антиген към Т-клетки при техните антиген-специфични рецептори. HLA гликопротеините се променят страхотно от индивид на индивид и когато се разпознаят от рецептивни Т-клетки са отговорни за типичното цялостно отхвърляне на донорната тъкан. Намесвайки активирането на Т-клетки ще се даде възможност за по-голямо разнообразие от методи за трансплантация, които да бъдат успешно проведени. Ксенографт трансплантанти са подложени също на отхвърляне. Важни примери на такива трансплантанти включват примат към човек и прасе към човек и включват многобройни органи и тъкани включително, без ограничаване, сърце и сърдечна клапа, бъбрек, кожа, панкреас и подобните.

(2) Известно е, че антигени, които могат да предизвикат възпалителни отговори, имащи интензитет, който не е необходимо да се намира в съотношение с нивото на циркулиращите антитела. Реакции с хиперчувствителност забавен тип (DTH) са пример на такива отговори, в които вземат участие активирани Т-клетки.

В общ смисъл, възпаление е защитен отговор към локално увреждане или друго анормално състояние и включва кръвоносни съдове, клетки, които циркулират в кръвоносните съдове и съседни съединителни тъкани. Ранната фаза на възпалителен отговор типично започва с хиперемия, едема и миграция на циркулиращи бели кръвни клетки. Белите кръвни клетки (включващи фагоцитни левкоцити и лимфоцити) след това проникват между ендотелните клетки на стените на кръвоносните съдове и навлизат в тъканта. Изтичането на вода и протеин в застрашената област (едема) също позволява навлизане на антитела, улеснява отмиването на токсични субстанции и остатъци и позволява директен контакт на защитаващите се бели клетки, включващи фагоцитни клетки с инфектиращи агенти. Локални възпалителни отговори също се свързват с промени на целия организъм, включвайки треска и увеличаване броя на циркулиращи левкоцити.

Голям брой допълнителни клетъчни компоненти вземат участие във възпалителния отговор. Във връзка с това трябва да бъде спомената комплементната система. Комплемент се състои от около 25-30 протеина, някои от които циркулират в кръвна плазма и някои, от които са мембранно свързани. Някои комплементни протеини се свързват в подредена последователност към комплекси антиген-антитяло върху клетки мишени, улеснявайки клетъчен лизис. Други

комплементни протеини улесняват прочисване на антицяло-антиген комплекси от тялото, други предотвратяват клетъчен лизис или прекалено възпаление, докато пептидни фрагменти на други комплементни протеини стимулират възпаление.

Специфични провъзпалителни дейности на активирани комплементни протеини (и техни фрагменти) включват отделяне на хистамин и други вазоактивни медиатори от маст клетки, за да се увеличи пропускливостта на капилярите при засегнато място, привличайки полиморфонуклеарните левкоцити и макрофаги към места на възпаление и усилят тяхната активност, лизис на грам отрицателни бактерии и застрашават мембраните на много други видове прицелни клетки, включвайки самите клетки, носейки чужди антигени и като улесняват прилепването на левкоцити и макрофаги към повърхността на клетки, подложени на поглъщане (като бактерии и вируси или самите клетки) през антиген-антицяло комплекси.

Общи съотношения между имунната система, комплементната система и състояния на възпаление са добре познати в науката. Например, CD4+ клетки са известни, че отделят лимфокини, като λ -интерферон, който стимулира макрофагите да отделят субстанции, които увеличават възпалението при засегнато място, допускайки разрушаване на нахълтващи патогени. Очевидно е, че възпалителният отговор и имунните

процеси, медиирани от клетка, отразяват комплексна серия от взаимно свързани механизми, които допускат отговор към нараняване и инфектиране. За нещастие, компонентните пътища на тази комплексна система понякога действат по начини, които са неблагоприятни за тялото, предотвратявайки подходящ отговор към болестните състояния или в действителност причинявайки самите болестни състояния. Като резултат, специфичността на съединенията от изобретението допринася за тяхната терапевтична стойност.

Специфични възпалителни заболявания, които могат да бъдат лекувани, съгласно практиката на изобретението, включват псориазис и възпалителни заболявания на стомашночревния тракт, като улцеративен колит и болестта на Crohn.

Допълнителна категория на неподходящ имунен отговор включва тези процеси, въвеждащи хиперчувствителни реакции (от междинен тип), медиирани от антитяло (обичайно въвеждащи IgE антитела) и които често се наричат алергии. Общо казано, алергия или хиперчувствителност може да бъде дефинирана като променено състояние, индуцирано от антиген, в което патологичните реакции могат да бъдат последователно предизвикани чрез излагане на този антиген, или на структурно подобни субстанции. Подходящи примери включват астма, сenna хрема, копривна треска, детска екзема, повърхностни

дерматити и стомашночревни разстройства. В тези неподходящи имунни отговори също се включват активирани Т-клетки.

(3) Значителен брой болестни състояния включват обстоятелства, където индивид произвежда антитела и реактивни Т-клетки срещу негови или нейни собствени протеини или клетки. Такива обстоятелства са забележително изключение от общия принцип на самотолерантност, чрез което самите молекули не възбуждат имунен отговор. Значителен брой механизми се познават, където може да бъде възбуден автоимунен отговор към самия антиген. Собствени антигени могат да представляват собствени протеини, които се денатурират или по друг начин се модифицират след получаване върху рибозоми, така излагайки нови епитопи (имунно разпознати домейни, типично къси пептидни или карбохидратни последователности), които след това се поемат и обработват от антиген-присъстващи клетки и поставят на разположение на Т-клетки. Загуба на тироидна функция след хронично възпаление (болест на Хашимото) може да включи такъв автоимунен път. Друга тироидна патология, тиреоидит, последван от хипертиреодизъм, може да бъде обяснена чрез имунно разпознаване на рецептора на повърхността на клетката за тироид стимулиращ хормон, обаче с по-малкия обичаен резултат, че свързване на антитяло към

разпознатите клетки дава резултат при тяхното стимулиране, не умират.

Подобно, автоимунен отговор може да бъде изграден спрямо променено разпределение на собствения антиген. Например, собствен антиген от орган може да бъде изложен само след сериозно увреждане и имунното медирано възпаление (виж по-долу) след това може да усили и да запази завинаги първичния отговор. Повтарящи се вирусни инфекции също могат да възбудят автоимунно подобни заболявания. Не е необичайно за антитела на гостоприемник да се свързват към вирусни частици без да ги неутрализират и е възможно получените комплекси вирус-антитяло след време да дадат в резултат анти-собствени антитела. Допълнително, мисли се, че някои Т-клетки, наречени Супресорни Клетки (T_s) могат да супресират имунен отговор към специфични собствени антигени. Неправилно получаване на такива T_s клетки може да позволи активиране на автореактивни Т-клетки, чието действие е необходимо да бъде супресирано посредством терапевтична интервенция.

Накрая, много от най-широко разпространените и сериозни автоимунни заболявания могат да водят началото си във феномена на антигенно имитиране. Епитопите (имунно разпознати домейни) на антигени на инфектиращи бактерии и вируси могат значително да наподобавят на подобни структурни мотиви (например,

пептидни последователности) в протеини на млекопитаещо. Така, имунен отговор, предназначен да бъде специфичен срещу структурни характеристики на нахълтващ патоген може за нещастие също да цели идентични или почти идентични елементи с макромолекулна структура на самите протеини.

Инфекции с някои вируси статистически са свързани с началото на миастения и инсулин зависими диабети (юношески/тип I). При диабетно заболяване тип I панкреатните бета (inlet) клетки, които произвеждат инсулин се разрушават селективно. Изглежда, че заболяването при човека зависи от активиран CD4+ T-клетки и се намира в съотношение с наследственото присъствие в пациенти на специфични HLA алели (например, DR3 или DR4 хомозиготи и DR4/DR3 хетерозиготи имат висока вероятност на ограничаване на болестта). Въпреки че точните бета клетъчен автоген и автогенен епитоп(и) са неизвестни се очаква хомология с Coxsackie B вирусен протеин. Предполага се, че при възприемчиви индивиди, имащи специфични HLA алели, представяне на вирусен антиген към T-клетки за нещастие води до кръстосано разпознаване на протеини на повърхността на бета клетки от имунната система, с резултата от постепенна смърт на цялата бета клетъчна популация.

Така, тъй като заболяването тип I прогресира пациентът става зависим от инсулин. Обаче,

диагностични процедури за предразположение към заболяване тип I са известни в науката и рисков пациент може да бъде включен в програма на дългосрочна имунна супресия, за да се предотврати напълно началото на автоимунното заболяване (чрез това се защитава преживяването на панкреатните клетки, произвеждащи инсулин). В тези случаи, където няма живи клетки, произвеждащи инсулин (пълен тип I заболяване), болестта може да бъде лекувана чрез трансплантация на панкреатни islet клетки. В такъв случай, постижението на настоящото изобретение най-добре се характеризира като предотвратяване отхвърлянето на трансплантант.

Механизмите на причиняване и развитие на ревматоиден артрит изглежда, че участват в общи характеристики с тези за диабет тип I. При ревматоиден артрит, синовиалните мембрани, обхващащи ставните пространства, са подложени на силно изразена инфилтрация от лимфоцити, макрофаги и други клетки. Сравнено с контролна популация, пациенти с ревматоиден артрит проявяват тенденция да експресират DR4, DR1 и DR_w10 HLA хаплотипове при висока честота. Вероятно е, че представянето на собствен пептид от специфична повърхност на HLA молекули към рецептивни Т-клетки е съществено за развитието на заболяването. Следователно, супресия на резултантно активиране на Т-клетка и сигнализиращи събития по посока надолу е

важна стратегия за терапевтична интервенция. Допълнителни автоимунни заболявания, които могат да бъдат лекувани, съгласно практиката на изобретението, включват лупус (включително лупус еритематоза и лупус нефритен), пемфигус вулгарис (при който разпознатият собствен антиген се установява в епидермални клетки, тромбоцитопенна пурпура (при която нивото на функционалните плателети спада до много ниски нива) и мултиплетна склероза (при която демиелиниращата активност може да бъде резултат от инфектиране на нервната система чрез вирус, носещ подходящ антиген в контакт с Т-клетки).

Настоящото изобретение осигурява високо специфични инхибитори на Т-клетъчна *lck* тирозин киназа. Прилагане на такива съединения интерферира с активиране на Т-клетка и последващи сигнализиращи събития, чрез което се осигуряват ефективни начини на интервенция в горе идентифицираните клетъчно медиран имунни отговори.

Настоящото изобретение също осигурява метод за лечение или профилактика на Т-клетъчна левкемия, Т-клетъчна лимфома и други Т-клетъчни нарушения, независимо дали активираните клетки първоначално циркулират или не циркулират. В това изпълнение на изобретението не е необходимо включените Т-клетки да бъдат активирани.

Настоящото изобретение също осигурява метод за лечение на многоаспектната патология на болестта на Алцхаймер и нейните усложнения.

фармацевтични рецептури

Съединенията от настоящото изобретение, които са основни по природа са способни да образуват голямо разнообразие от различни соли с разни неорганични и органични киселини. Въпреки че такива соли трябва да бъдат фармацевтично приемливи за прилагане на животни, често е желателно на практика първоначално да се изолира съединението от представеното изобретение от реакционната смес като фармацевтично неприемлива сол и след това просто превръщане на последната до съединение без основа чрез третиране с алкален реагент и последващо превръщане на свободната база до фармацевтично приемлива присъединителна с киселина сол. Присъединителните с киселина соли на основните съединения от това изобретение лесно се получават, например чрез третиране на алкалното съединение с еквивалентно количество от избраната минерална или органична киселина в среда на воден разтворител или в подходящ органичен разтворител, като метанол или етанол. При внимателно изпаряване на разтворителя желаната твърда сол се получава лесно. Желаната кисела сол може също да бъде получена от разтвор на свободната база в органичен разтворител

чрез добавяне към разтвора на подходяща минерална или органична киселина.

Тези съединения от настоящото изобретение, които са кисели по природа, са способни да образуват основни соли с различни фармакологични приемливи катиони. Примери на такива соли включват алкалометалните или алкалоземно металните соли и специално, натриеви и калиеви соли. Всичките тези соли се получават чрез обичайни методи. Химическите основи, които се използват като реагенти, за да се получат фармацевтично приемливи основни соли от това изобретение са тези, които образуват нетоксични основни соли с киселите съединения от настоящото изобретение. Такива нетоксични основни соли включват онези, получени от фармакологично приемливи катиони, като натрий, калий, калций и магнезий, т.н. Тези соли могат лесно да бъдат получени чрез третиране на съответните кисели съединения с воден разтвор, съдържащ желаните фармакологично приемливи катиони и след това изпаряване на получения разтвор до сухо, за предпочитане под намалено налягане. Алтернативно, те могат също да бъдат получени чрез смесване на по-нисши алканолни разтвори на киселите съединения и желанят алкално метален алкоксид заедно и след това изпаряване на получения разтвор до сухо по същия начин както преди. При който и да е случай, за предпочитане се използват стехиометрични количества

от реагенти, за да се осигури пълнота на реакцията и максимални добиви от желания краен продукт.

Съставите от настоящото изобретение могат да бъдат формулирани по конвенционален начин, използвайки един или повече фармацевтично приемливи носители. Така, активните съединения от изобретението могат да бъдат формулирани за орално, устно, интраназално, парентерално (например, интравенозно, мускулно или подкожно), или ректално приемане или във форма, подходяща за прилагане чрез инхалиране или вдишване. Активните съединения от изобретението могат също да бъдат формулирани за поддържано доставяне.

За орално прилагане фармацевтичните състави могат да бъдат във формата, например на таблетки или капсули, приготвени по обичайни начини с фармацевтично приемливи ексципиенти, като свързващи агенти (например, предварително желатирано царевично нишесте, поливинилпиролidon или хидроксипропил метилцелулоза), пълнители (например, лактоза, микрокристална целулоза или калциев фосфат), мазилни вещества (например, магнезиев стеарат, талк или силициев диоксид), дезинтегранти (например, картофено нишесте или натриево нишестен гликолат) или омокрящи агенти (например, натриев лаурил сулфат). Таблетките могат да бъдат покрити чрез методи, добре известни в науката. Течни състави за орално прилагане могат да бъдат във формата, например на разтвори, сиропи или

суспензии, или те могат да бъдат представени като сух продукт за съставяне с вода или друг подходящ носител преди употреба. Такива течни състави могат да бъдат получени чрез обичайни начини с фармацевтично приемливи добавки, като суспендиращи агенти (например, сорбитолен сироп, метилцелулоза или хидрогенирани ядливи мазнини), емулгиращи агенти (например, лецитин или акация), безводни носители (например, бадемово масло или маслени естери, или етилов алкохол) и консерванти (например, метил или пропил р-хидроксibenзоати или сорбинова киселина).

За устно прилагане, съставът може да бъде във формата на таблетки или капсули със захарна обвивка, формулирани по обичаен начин.

Активните съединения от изобретението могат да бъдат формулирани за парентерално прилагане чрез инжектиране, включително използвайки конвенционални катетеризационни методики или инфузия. Рецептури за инжектиране могат да бъдат представени в единица дозирана форма, например, в ампули или много дозови контейнери с добавен консервант. Съставите могат да заемат такива форми, като суспензии, разтвори или емулсии в маслени или водни носители и могат да съдържат формулиращи агенти, като суспендиращи, стабилизиращи и/или диспергиращи агенти. Алтернативно, активният ингредиент може да бъде прах

за повторно съставяне с подходящ носител, например стерилна вода без пироген преди употреба.

Активните съединения от изобретението могат също да бъдат формулирани в ректални състави, като супозитории или задържащи клизми, например, съдържащи конвенционални супозиторни основи, като кокосово масло или други глицериди.

За интраназално прилагане или прилагане чрез инхалиране, активните съединения от изобретението обичайно се доставят във формата на разтвор или суспензия от контейнер със струйна помпа, която се стиска или помпа от пациента или като аерозолен спрей, доставен от контейнер под налягане или разпръсквател с използването на подходящ пропелент, например дихлородифлуорометан, трихлорофлуорометан, дихлоротетрафлуороетан, въглероден диоксид или друг подходящ газ. В случая на аерозол под налягане единицата доза може да бъде определена чрез осигуряване на клапан за доставяне на дозирано количество. Контейнерът под налягане или разпръсквателят може да съдържа разтвор или суспензия на активното съединение. Капсули и гилзи (направени, например от желатин) за употреба в инхалатор или вдухвател могат да бъдат формулирани, съдържащи прахова смес на съединение от изобретението и подходяща прахова основа, като лактоза или нишесте.

Предложена доза от активните съединения, съгласно изобретението, за орално, парентерално или устно прилагане на човек на средна възраст за лечението на състояния, споменати по-горе (например, ревматоиден артрит) е 0.1 до 1000 mg от активния ингредиент за единица доза, която може да бъде приложена, например 1 до 4 пъти дневно.

Аерозолни състави за лечение на състоянията, споменати по-горе (например, астма) на човек на средна възраст за предпочитане са разпредели така, че всяка дозирана доза или "puff" от аерозола съдържа 20 µg до 1000 µg от активния ингредиент от съединението на изобретението. Пълната дневна доза с аерозол ще бъде в границата 0.1 mg до 1000 mg. Прилагането може да бъде няколко пъти дневно, например 2,3,4 или 8 пъти, давайки например 1,2, или 3 дози всеки път.

Тъй като това добре се знае, точната доза, методът и времето на прилагане се определят от специалистите в областта на науката и зависи от многобройни фактори, включващи активността на терапевтичното съединение, свойствата на състава, естеството и местоположението на тъканта-мишена и специфичностите на заболяването при отделен пациент.

Съединение с формула (I), приложено във фармацевтично приемлива форма само или в комбинация с един или повече допълнителни агента, които модулират имунна система на млекопитаещо или с един или повече

антивъзпалителни агента. Такива допълнителни агента могат да включват, но не се ограничават до тях, циклоспорин А (например, Sandimmune® или Neoral®), рапамицинт, FK-506 (tacrolimus), лефлуномид, CD40L Ab, метотрексат, FTY720, деоксиспергуалин и техни аналози, микофенолат (например, Cellcept®), азатиоприн (например, Imuran®), даклизумаб (Zenarax®), ОКТЗ (например, Orthocolon®), AtGam, аспирин, актаминофен, ибупрофен, напроксен, пироксикам и антивъзпалителни стероиди (например, преднизолон или дексаметазон). Такива агенти могат да бъдат прилагани като част от същата или ofs отделни дозирани форми чрез същите или различни начини на прилагане и по същите или различни назначения, съгласно стандартната фармацевтична практика.

Като примери, FK-506 (Tacrolimus), може да бъде даден орално при 0.10-0.15 mg/kg телесно тегло всеки 12 часа, в рамките на първите 49 часа постоперативно, например. Дозата се регулира чрез измерване на серум Tacrolimus между нивата.

Циклоспорин А (Sandimmune® орална или интравенозна формулировка, или Neoral®, орален разтвор или капсули) може да бъде даден орално при 5 mg/kg телесно тегло всеки 12 часа, в рамките на 48 часа постоперативно. Дозата се регулира чрез измерване на кръвен циклоспорин А между нивата.

Съединенията, съгласно представеното изобретение, могат да бъдат формулирани за поддържано доставяне, съгласно методи, които са добре познати на специалистите в областта на науката. Примери на такива формулировки, могат да бъдат намерени в U.S патенти 3,538,214, 4,050,598, 4,173,626, 3,119,742 и 3,492,397. Допълнително, съединенията от настоящото изобретение могат да бъдат формулирани, използвайки технологии, които позволяват непрекъснато дозиране през храносмилателния тракт, например осмотични системи, като такива описани в U.S патент 4,612,008.

Синтез на съединения от изобретението

Следващите реакционни схеми илюстрират получаването на съединения, съгласно настоящото изобретение.

Схема I

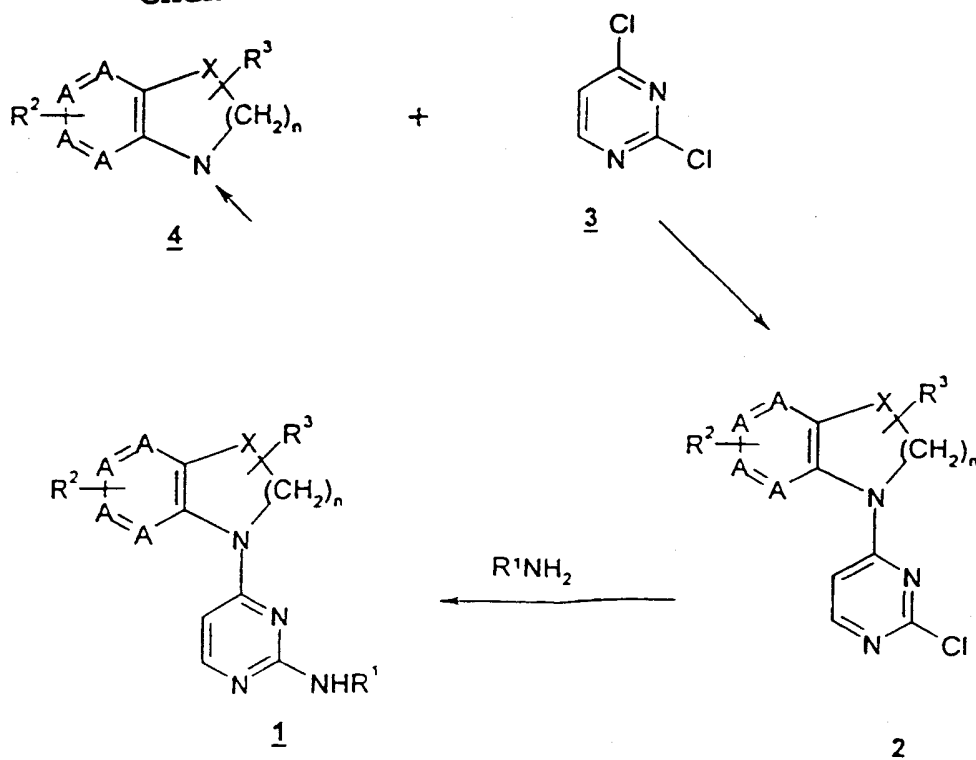
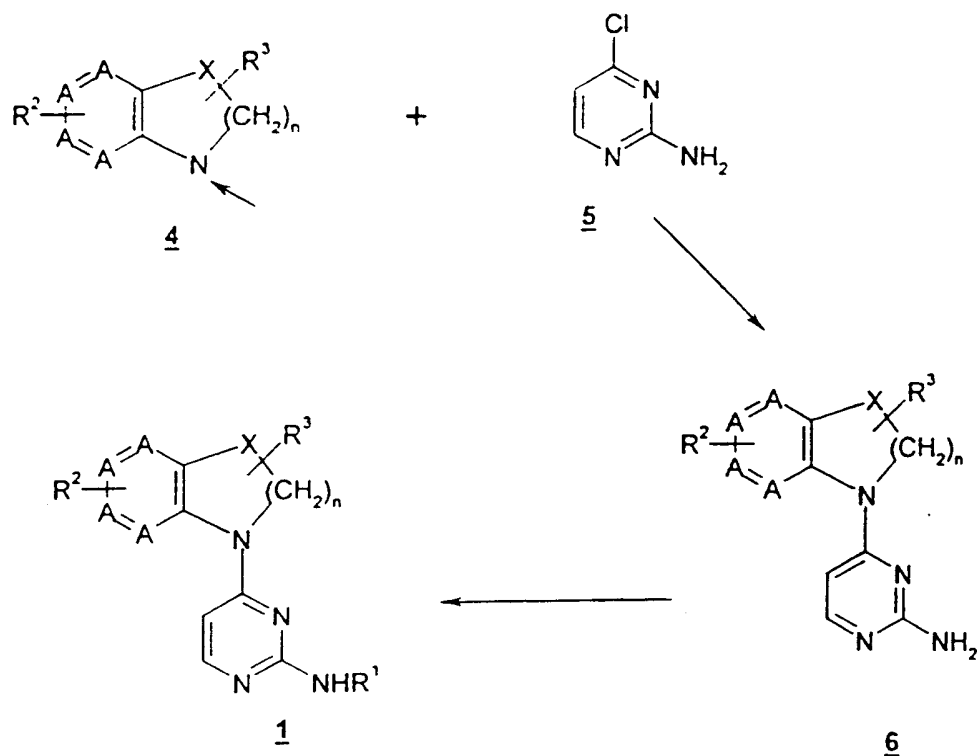


Схема II

Общи реакционни условия

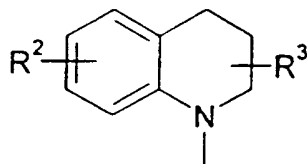
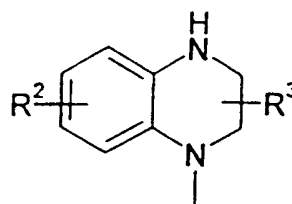
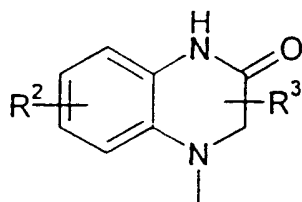
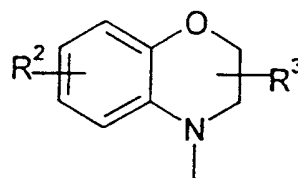
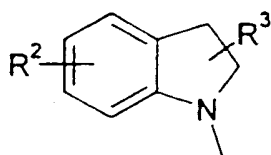
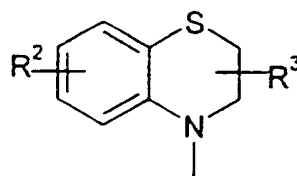
Общо казано, съединенията от изобретението се получават в двуетапен процес. Първи, реактивният азотен атом на съединения 4 (посочен чрез стрелка по-горе) преференциално измества 4-хлорната група на 2,4-дихлоропиримидин (съединение 3) при алкални условия, за да се образува съединение 2. Във втория етап, общо в присъствието на кисел катализатор съединение 2 се третира с амин, за да се образува съединение 1, в което азотът на амина измества 2-хлорния атом на пиримидина.

Реакцията на съединения 4 и 3 най-добре се провежда при условия на алкалност. Примери на подходящи условия, включват нагряване под обратен хладник с триалкиламин, като триетиламин в алкохолен разтворител, като етанол. Както се споменава по-горе, 4-хлорната група в 2,4-дихлоропиримидин селективно се измества при образуването на съединение 2.

Последващо обработване на съединение 2 с амин дава съединение 1 като продукт. Избор на подходящ амин се определя от изискваната структура на продукта. Реакционният разтворител се избира, за да се улесни разтворимостта на амина и негова последваща реакция. Например, в случая на анилин или заместени анилини, аминът може да бъде разтворен в разтвор ацетон/вода в присъствието на каталитично количество HCl, последвано от нагряване в продължение на 18 часа при 50°C, например. Смеси на THF/вода също осигуряват комбинации на разтворител и реакционни условия, които са общо полезни. Условия, подходящи за реакцията на всеки отделен амин, се определят лесно.

Някои съединения от изобретението се получават в двуетапен процес, показан на Схема II, където при първия етап, реактивният азот на съединение 4 измества 4-хлорната група на 2-амино-4-хлоропиримидин (съединение 5) при условия на алкалност, за да се образува съединение 6. Във втория етап, евентуално в присъствието на третична аминова основа, като

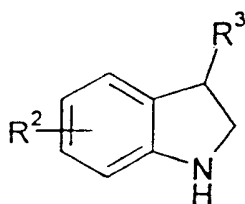
Представените пръстенни структури за съединение 4 включват 1,2,3,4-тетрахидрохинолин, 1,2,3,4-тетрахидрохиноксалин, 3,4-дихидро-1Н-хиноксалин-2-он, (2-оксо-1,2,3,4-тетрахидрохиноксалин), 3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин, (3,4-2Н-бензо(1,4)оксазин-6-ол), 2,3-дихидро-1Н-индол и 3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]триазин, респективно, както са показани по-долу.

4a4b4c4d4e4f

Структури 4a до 4f по-горе, например, са налични в търговията, където R^2 и R^3 са водород. Допълнителни образци, които са на разположение в търговията, включват 7-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин, 6-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин, 5-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин, 6-метокси-1,2,3,4-тетрахидрохинолин, 7-трифлуорометил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин, 6-флуоро-2-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин, 2-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин, 2,3-дихидро-1H-хинолин-4-он, 6-метокси-2,3-дихидро-1H-хинолин-4-он, 2-метил-2,3-дихидро-1H-индол, 2,3-диметил-2,3-дихидро-1H-индол, 5-флуоро-2,3-дихидро-1H-индол, 5-бромо-2,3-дихидро-1H-индол, 5-метансулфинил-2,3-дихидро-1H-индол, 5-метансулфонил-2,3-дихидро-1H-индол и 2,3-дихидробензотиазол.

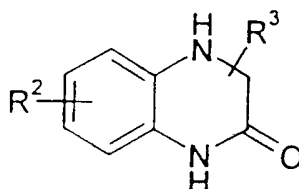
По отношение структурите от тип 4, допълнителни синтетични подходи включват следното:

(1) по отношение синтеза на пръстенната система 2,3-дихидро-1H-индол



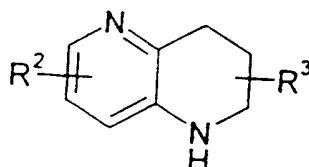
методите са описани с E.C.Taylor et al., in Tetrahedron, 43, p.5145 (1987)

(2) по отношение синтеза на пръстенната система
3,4-дихидро-1H-хиноксалин-2-он



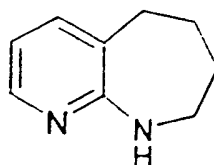
Методи са описани в R.W.Holley et al., J.A.Chem Soc., 74, p. 3069, 1952 и R.E.TenBrink, J.Med.Chem., 37, p. 758, 1994.

(3) по отношение синтеза на пръстенната система
1,2,3,4-тетрахидро-[1,5]нафтиридин



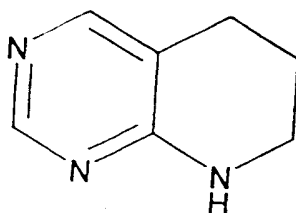
Методите са описани в C.E.Neipp et al., Tetrahedron Letters, 38, p. 7499, 1997.

(4) по отношение синтеза на пръстенната система
6,7,8,9-тетрахидро-5H-пиридо[2,3-b]-азепин



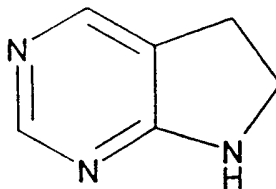
методите сяа описани в E.M.Hawes et al., Tetrahedron, 10, p.39, 1973.

(5) по отношение синтеза на пръстенната система 5,6,7,8-тетрадихидро{2,3-d}пиримидин



Методите са описани в S.Kobaayashi, Bull.Chem.Soc.Jpn., 46, p. 2835, 1973 и включва реакцията на d-валеролактам с формамид.

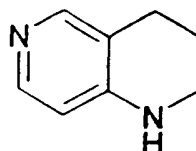
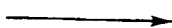
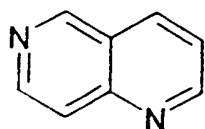
(6) по отношение синтеза на пръстенната система 5,6,7,8-тетрадихидропироло{2,3-d}пиримидин



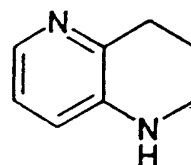
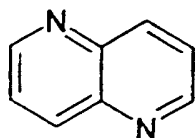
Методите са описани в S.Kobaayashi, Bull.Chem.Soc.Jpn., 46, p. 2835, 1973 и включва реакцията на β -бутиролактам с формамид.

(7) големи серии от пиридопиридини, които са на разположение в търговията, могат лесно да бъдат редуцирани до съответните циклични амини, използвайки познати методи за редуциране, включващи тези,

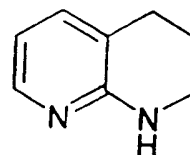
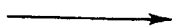
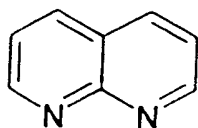
цитирани в N.Ikekawa, et. al., Chem.Pharm.Bull., 6, p.408, 1958, W.L.F. Armaredo, J.Chem.Soc. (C). VIOL?, p.377p 1967p и H.Rapoport et. al., J.Org.Chem., 28, p. 1753, 1963. Например



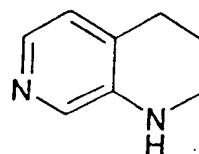
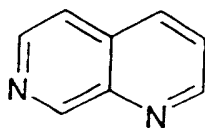
1,2,3,4-тетрахидро[1,6]нафтиридин



1,2,3,4-тетрахидро[1,5]нафтиридин



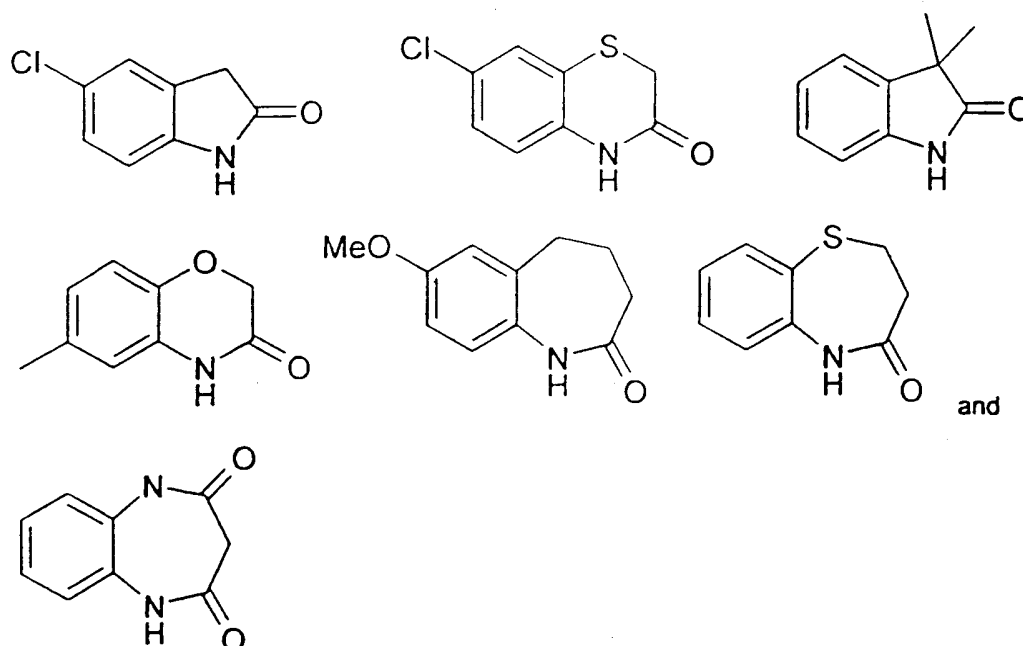
1,2,3,4-тетрахидро[1,8]нафтиридин, и



1,2,3,4-тетрахидро[1,7]нафтиридин

(8) големи серии от циклични амиди и диамиди са на разположение в търговията, които могат да бъдат редуцирани с литий алуминиев хидрид или други

подходящи редуциращи агенти, познати в науката, за да се получат съответните амини. Например



Както беше споменато преди това, предпочитани R^2 групи включват хало, трифлуорометил, (C_1-C_6) алкил, хидрокси, (C_1-C_6) алкокси-, и бензилокси, например и съединения 4 в Схеми I и II, където се съдържат, са на разположение в търговията или се синтезират лесно.

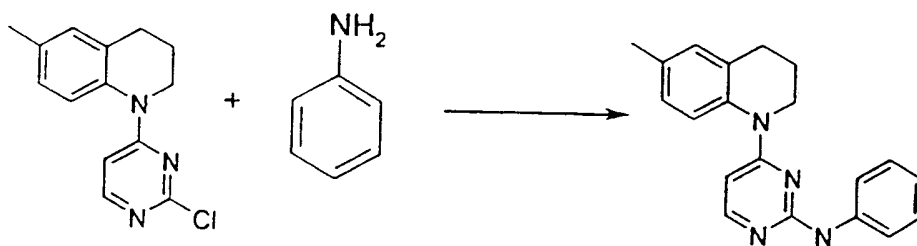
Допълнително, в случая където съединение 4 е 1,2,3,4-тетрахидрохиноксалин (4b) азотният атом на пръстена му може да бъде заместен с (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкилсулфонил или фенилсулфонил и подобните. В такива случай може да се предпочете този заместител да се прикрепя след завършването на всички други химически реакции, например използвайки (C_1-C_6) алкилбромид, (C_1-C_6) алкилсулфонилхлорид или фенилсулфонилхлорид.

Настоящото изобретение се доказва чрез следните примери:

ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Пример 1 Получаване на 1-[(2-анилино)-4-пириמידил]-6-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин

6-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин (33.7 mmol) се добавя към смес на 2,4-дихлоропиридин (33.5 mmol) и триетиламин (37 mmol) в EtOH (62 mL). Реакционната смес се нагрява под обратен хладник в продължение на 3 часа, охлажда се до стайна температура и летливите вещества се отстраняват чрез ротационно изпаряване. Оставащото твърдо вещество се екстрахира с EtOAc/H₂O. EtOAc слоеве се събират, изсушават се над MgSO₄, филтрират се и след това летливите вещества се отстраняват чрез ротационно изпаряване. Остатъкът твърдо вещество се рекристализира из EtOAc/хексан, за да се получи съединение 6, както е посочено по-долу, 1-(2-хлоро-пиридин-4-ил)-6-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин. [¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.87 (d, J=6, 1H) 7.28 (d, J=8, 1H) 7.04 (s, 1H) 7.00 (d, J=8, 1H) 6.93 (d, J=6, 1H) 3.79 (m, 2H) 2.65 (m, 2H) 1.85 (m, 2H) m/z 260 (M+1)]. Групата 4-хлоро в 2,4-хлоропиридин се замества селективно.



Като RNH₂ група

8

7

При последващо обработване на съединение 8 с подходящия амин (в този случай анилин) се получава продукта 7, в който 2-хлорният атом върху пиримидиновия пръстен се замества с предназначения заместител. Анилин (0.173 mmol) се добавя към 1-(2-хлоро-пиримидин-4-ил)-6-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин (0.154 mmol) в 3 mL ацетон/вода/хидрохлоридна киселина (10:15:0.2) и се нагрява до 50°C в продължение на 18 часа. Реакционната смес се охлажда до стайна температура и след това утаеното твърдо вещество се филтрира и рекристализира из етилов ацетат като се получава 1-[(2-анилино)-4-пиримидил]-6-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин: [¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.95 (d, J=8, 1H) 7.54 (d, J=8, 2H) 7.35 (m, 3H) 7.14 (m, 1H) 7.08 (m, 2H) 6.60 (d, J=8, 1H) 3.91 (m, 2H) 2.67 (m, 2H) 2.28 (s, 3H) 1.93 (m, 2H) m/z 317 (M+1)].

В Примери 2-8 по-долу методите за синтеза са много подобни освен за избора на подходящия амин да реагира при 2-хлоро позицията на пиридиновия пръстен.

Пример 2 1-[2-[(4-бромофенил)амино]-4-пиримидинил]-6-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин.

¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.96 (d, J=7, 1H) 7.53 (m, 4H) 7.31 (d, J=8, 1H) 7.09 (s, 1H) 7.07 (d, J=7, 1H) 6.60 (d, J=8, 1H) 3.90 (m, 2H) 2.66 (m, 2H) 2.28 (s, 3H) 1.91 (m, 2H) m/z 395 (M+1).

Пример 3 1-[2-[(4-метоксифенил)амино]-4-пиридинил]-6-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 7.88 (b, 1H) 7.41 (d, J=8, 2H)
 7.30 (d, J=8, 1H) 7.09 (s, 1H) 7.06 (d, J=8, 1H)
 6.95 (d, J=8, 2H) 6.55 (d, J=8, 1H) 3.89 (m, 2H) 3.74 (s, 3H)
 2.67 (m, 2H) 2.28 (s, 3H) 1.91 (m, 2H) m/z 347 (M+1).

Пример 4 1-[2-[(1H-индазол-5-ил)]-4-пиридинил]-6-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 9.11 (s, 1H) 8.17 (s, 1H)
 7.95 (d, J=6, 1H) 7.84 (s, 1H) 7.49 (d, J=8, 1H)
 7.35 (d, J=8, 1H) 7.27 (d, J=8, 1H) 6.99 (s, 1H)
 6.96 (d, J=8, 1H) 6.34 (d, J=7, 1H) 3.83 (m, 2H) 2.64 (m, 2H)
 2.22 (s, 3H) 1.85 (m, 2H) m/z 357 (M+1).

Пример 5 1-[2-[(4-феноксифенил)амино]-4-пиридинил]-6-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 9.20 (s, 1H) 7.94 (d, J=8, 1H)
 7.71 (d, J=9, 2H) 7.31 (m, 2H) 7.24 (d, J=8, 1H)
 7.03 (t, J=8, 1H) 6.98 (s, 1H) 6.95 (d, J=8, 1H) 6.90 (m, 4H)
 6.37 (d, J=7, 1H) 3.83 (m, 2H) 2.64 (m, 2H) 2.22 (s, 3H) 1.85
 (m, 2H) m/z 409 (M+1).

Пример 6 1-[2-[(3,4-диметоксифенил)амино]-4-пиридинил]-6-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин.

m/z 377 (M+1).

Пример 7 1-[2-[(3,4,5-триметоксифенил)амино]-4-пиридинил]-6-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин.

m/z 407 (M+1).

Пример 8 1-[2-[(4,N-фениламинофенил)амино]-4-пиримидинил]-6-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин.

m/z 408 (M+1).

Пример 9 [4-(6-метил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-ил)-пиримидин-2-ил]-(6-морфолин-4-ил-пиридин-3-ил)-амин.

m/z 403 (M+1).

Пример 10 5-[4-(6-метил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-ил)-пиримидин-2-иламино]-1,3-дигидро-бензоимидазол-2-он.

m/z 403 (M+1).

Пример 11 (2,3-диметил-1Н-индол-5-ил)-[4-(6-метил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-ил)пиримидин-2-ил]-амин.

m/z 384 (M+1).

Пример 12 [4-(6-метил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-ил)-пиримидин-2-ил]-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-амин.

m/z 321 (M+1).

Пример 13 (6-метокси-пиридин-3-ил)-[4-(6-метил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-ил)-пиримидин-2-ил]-амин.

m/z 348 (M+1).

Пример 14 (4-флуоро-3-метил-фенил)-[4-(6-метил-3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-ил)-пиримидин-2-ил]-(6-морфолин-4-ил-пиридин-3-ил)-амин.

m/z 349 (M+1).

Пример 15 (5-циклопропил-2Н-пиразол-3-ил) - [4- (6-метил-3, 4-дихидро-2Н-хинолин-1-ил) -пиримидин-2-ил] - (6-морфолин-4-ил-пиридин-3-ил) -амин.

m/z 347 (M+1).

Пример 16 4-бензил-N%3&- [4- (6-метил-3, 4-дихидро-2Н-хинолин-1-ил) -пиримидин-2-ил] -1Н-пиразол-3, 5-диамин.

Пример 17 [4- (6-метил-3, 4-дихидро-2Н-хинолин-1-ил) -пиримидин-2-ил] - (4-метил-тиазол-2-ил) -амин.

m/z 338 (M+1).

Пример 18 [4- (6-метил-3, 4-дихидро-2Н-хинолин-1-ил) -пиримидин-2-ил] - (5-метил-пиразол-3-ил) -амин.

m/z 321 (M+1).

Способността на съединенията с формула (I) да подтискат функцията на имунната система се демонстрира чрез следващите допълнителни примери:

Пример 19 Краткотраен пълно клетъчен анализ за съединения, които инхибират lck, ZAP-70 и itk ензими.

Представеният анализ измерва интерлевкин-2 (IL-2), секретирани от стимулирани Т-клетки, след свързване към клетките (при TcR) чрез известни агонисти, анти-CD3 и анти-CD28 антитела. РТК-инхибиторни съединения предотвратяват понижаваша сигнализация и активиране на клетките-мишени чрез инхибиращо фосфорилизиране на Т-клетъчни полипептиди, което е необходимо за сигнализиращи събития по посока надолу (последващо свързване към

TcR), което в друго отношение е резултат от антигенно свързване.

В пробата, Jurkat клетки се инкубират с кандидат лекарство в продължение на един час и след това се стимулираг с анти-CD3 и анти-CD28 антитела, осигурени върху регенериращи магнитни зърна. След 18 часа стимулиране клетъчни супернатанти се анализират за интерлевкин-2 чрез имунопроба. Следващите реагенти се използват в анализа:

(a) Dynabeads[®] M-450 покрити с овчи-антимиши IgG (Dyna1 Co. продукт № 110.02).

(b) анти-CD3 моноклонално антитяло, като "ОКТ3", което е способно на сигнализация през Т-клетъчния рецепторен комплекс, когато се свързва кръстосано.

(c) анти-CD28 моноклонално антитяло, което е способно на сигнализация през Т-клетъчния рецепторен комплекс, когато се свързва кръстосано.

(d) RPMI среда (Gibco)

(e) суплементна RPMI, към която се добавят 10% серум от телешки зародиш, без основни аминокиселини (Gibco # 00457, крайната концентрация е 1/100 тази на суровината), достатъчно пеницилин/стрептомицин и се добавя евентуално % (тегловни части) L-глутамин.

(f) анализен комплект на човешки IL-2, (R&D Systems, каталог No D2050).

(g) диметилсулфоксид (DMSO), Sigma Chemical Co., каталог No D2650.

(h) плоско дънни блюда с 96 ямки (Costar, каталог No D2650) .

(i) полипропиленови блюда с 96-ямки (U-дъно, (Costar, каталог No D3365) .

Dynabeads[®] се приготвят за анализ чрез добавяне на 6 микрограма от антитялото анти-CD28 и 120 микрограма от антитялото анти-CD3 към зърната 4×10^8 в 1 ml обем на допълнен RPMI разтвор, последвано от инкубиране в продължение на 1-3 часа при стайна температура при внимателно клатене. Напълно смесените зърна след това се промиват 3кратно с 1 ml RPMI среда и след това се разреждат до плътност на зърната $2.5 \times 10^7/\text{ml}$ в суплементна RPMI. Зърната могат да бъдат съхранявани при 4°C . Ще бъде преценено, че човешките CD3 и CD28 гликопротеинови повърхностни антигени трябва да имат епитопи, спрямо които моноклонални антитела могат да бъдат генерирани и които притежават достатъчен афинитет да дадат възможност за точното протичане на анализа. Общо, предпочита се антителата да имат K_A около 10^{-8} или по-ниска стойност. Допълнителни анти-човешки CD3 и анти-CD28 антитела са известни в науката и/или са в наличност за набавяне.

Преди анализа бюдата за разреждане на лекарството трябва да бъдат приготвени. Изпитваните съединения сериинно се разреждат (трикратно) от 960 микромола до 960 наномола на 96-ямкови полипропиленови блюда, използвайки $\frac{1}{2}$ log разреждания.

Разредените разтвори съдържат DMSO при концентрации подходящи да осигурят поддържане на изпитваните съединения при 9.6% DMSO (v/v) по време на разреждането. Самата проба се инхибира чрез DMSO и е съществено, че концентрацията се поддържа постоянна.

Протоколът за изпитване след това е както следва: В типична проба, 5 микролитра от изпитваното съединение (обхватът на концентрация в крайните разредени блюда е между 960 микромола и 960 наномола) се пренася от крайното разредено блюдо до блюдото с изпитваната клетка Jurkat (96-ямково плоско дънно блюдо), което поема 150 микролитра краен обем с суплементен RPMI. При полученото разреждане от 1 до 30, крайната концентрация на DMSO е 0.32% (v/v). След това 1.25×10^5 Jurkat клетки се добавят към всяка ямка (чрез 125 микролитра от допълнената RPMI среда, съдържаща клетките при плътност $1 \times 10^6/\text{ml}$). Клетките се инкубират с изпитваните инхибиращи съединения в продължение на 1 час при 37°C .

Следвайки това инкубиране, 20 микролитра количество от напълно смесената зърнена суспензия (при плътност на зърната $2.5 \times 10^7/\text{ml}$ в суплементен RPMI) се добавя към всяка изпитвана ямка (като резултат, 5×10^5 зърна/ямка се използват) и инкубирането продължава в продължение на 18 часа при 37°C . Супернатантите от всяка ямка се пренасят в 96-ямкови блюда с V-образно дъно, за да се пелетизират

клетките и зърната. След това супернатантите се анализират за интерлевкин-2 с човешки IL-2 комплект (R&D, #D2050), съгласно инструкциите, съдържащи се в него.

Анализът не различава специално между инхибиране на активиране на Т-клетка, причинено от инхибиране на ензимите *lck*, ZAP-70 и *ilc* PTK, или всяка тяхна комбинация, но служи като полезен екран на перспективни съединения. Данните се анализират чрез полиномна регресия и използвайки MACRO програма. IC₅₀ стойност по-малка от около 5 μ M се предпочита.

Пример 20 Екран за имуносупресивни съединения, които инхибират киназната активност на *lck* ензим

В следващия анализ ефективността на изпитваното съединение се определя като IC₅₀ стойност, която е концентрацията на необходимо съединение, при анализни условия, да инхибира 50% на фосфорилизиращата активност на *lck*. В представения анализ *lck* субстратът е "PGT", поли(глю-тир) като натриева сол. В анализа се използват следните реагенти:

- (a) DMSO (Sigma, каталог No D2650).
- (b) разредена среда на Dulbecco 1:1 с PBS (Sigma, каталог No 14190-136).
- (c) Tween-20 детергент (Sigma, каталог No P1379).
- (d) телешки серумен зародиш (Sigma, каталог No A-7030).

- (e) ATP (Sigma, каталог No A5394) .
- (f) PGT (Sigma, каталог No P-0275) .
- (g) Nunc Maxisorp блюда (Van Waters&Rogers, каталог No 62409-004) .
- (h) lck-GST ензим (кондензиран протеин на lck/глутатион-S-трансфераза, експресирани от *Baculovirus* векторна система и пречистен на глутатион афинитетна колона .
- (i) буфер, покриващ блюдото (100 µg/ml PGT в PBS) .
- (j) блокиращ буфер (3% телешки серумен албумин в PBS) .
- (k) фосфорилиращ буфер (50mM Hepes, pH 7.4, 125mM NaCl, 24mM MgCl₂) .
- (l) анализен буфер (0.3 µM ATP в буфер (k)) .
- (m) промиващ буфер (0.05% Tween-20 в 3% ЯМЛ
- (n) за доказаното антитяло, анти-фосфотирозиновото антитяло, PY-20, осигурени като конюгат на хрянова пероксидаза ("HRP") (ICN каталог No 50-76-05) .
- (p) стоп разтвор (0.09M H₂SO₄) ; и
- (q) 96-ямкови полипропиленови блюда (Costar, Удъно, каталог № 3365) .

Серийни разреждания на изпитваните съединения в блюда

Изпитваните съединения се разтварят в DMSO (100%) и се довеждат до 10 mM като основни разтвори. В този представен проект, всяко 96-ямково

полипропиленова блюдо с разредено лекарство съдържа 3 съединения, които са серийно разредени 8 пъти с фактор на разреждане четири за всяко разреждане. Разрежданията се провеждат в 50% DMSO и се регулират така, че всяко серийно разреждане се извършва трикратно.

Преди разреждане 1, изпитваното съединение присъства при $250\mu\text{M}$ (получено чрез добавяне на $5\mu\text{M}$ от 10mM съединение към $195\mu\text{M}$ 50% DMSO). От този момент нататък се извършват последователно четирикратни разреждания. Например, разреждане 2 се извършва чрез смесване на $25\mu\text{l}$ от разреждане 1 с $75\mu\text{l}$ 50% DMSO, а разреждане 3 се извършва чрез смесване на $25\mu\text{l}$ от разреждане 2 с $75\mu\text{l}$ 50% DMSO и тям подобни. Така, последователни серийни четирикратни разреждания ще бъдат направени при $250\mu\text{M}$, $62.5\mu\text{M}$, $15.6\mu\text{M}$, $3.9\mu\text{M}$, $0.98\mu\text{M}$, $0.24\mu\text{M}$, $0.06\mu\text{M}$ и $0.015\mu\text{M}$. Съответно, за изпитвано съединение 1, последващите серийни разреждания преминават от ямки A(1-3) към A(4-6), към A(7-9), към A(10-12), към B(1-3), към B(4-6), към B(7-9), към B(10-12). За изпитвано съединение 2, последващите серийни разреждания преминават от ямки C(1-3) към C(4-6), към C(7-9), към C(10-12) Q към D(4-6), към D(10-12), към E(1-3), към E(4-6). За изпитвано съединение 3, последващите серийни разреждания преминават от ямки

Е(7-9), към Е(10-12), към F(1-3), към F(4-6), към F(7-9), към F(10-12), към G(1-3), към G(4-6). Допълнително, ямки D(1-3) и D(7-9) съдържат 50% само DMSO (без съединение) и се използват за положителни и отрицателни контроли. Всички други ямки в блюдото G(7-12) и H(1-12) се оставят неизползвани. Тогава се осъществява допълнително 25-кратно разреждане, когато получените проби от изпитвано съединение (5 μ l) се пренасят от блюдото с разредено лекарство към ямките на пробирното блюдо (виж по-долу), всяка съдържаща 120 μ l от пробирните съединения. Така, концентрациите на изпитваните съединения в настоящата проба са 10 μ M, 2.5 μ M, 0.625 μ M, 0.156 μ M, 0.039 μ M, 0.0098 μ M, 0.0024 μ M и 0.0006 μ M. Следвайки горните рецептури самият анализ се провежда както следва:

Maxisorp блюда за провеждане на анализа се покриват с 100 μ l покриващ буфер, покрити, за да се предотврати изпаряване, и се инкубират цяла нощ при 37°C. Трябва да бъде отбелязано, че използваната концентрация на PGT насища. След инкубирането през нощта блюдата се промиват 3 пъти с промивен буфер (350 μ l/промивка).

От блюдото с изпитваното съединение 5 μ l проби от разтвора на изпитваното съединение се добавят към предназначените ямки. Тогава 100 μ l от пробирния буфер се прибавя към всяка ямка (пробирният буфер се

приготвя чрез прибавяне АТР към фосфорилизиращия буфер точно преди анализа). Накрая, подходящо количество от LCK, определено чрез титруване, се прибавя към всяка ямка в обем от 20 μ l (общо, нивото на LCK трябва да бъде близко до горната част на областта на линейния отговор, т.е., около 80% от нея). Заредените пробирни блюда след това се разклащат внимателно (не е необходимо покриване) при стайна температура в продължение на 30 минути, след което блюдата отново се промиват трикратно с промивния буфер.

След това към всяка ямка на блюдото се добавя 150 μ l блокиращ буфер и блокирането се провежда в продължение на 30 минути при 37°C, през което време блюдата се клатят и са покрити за предотвратяване на изпаряването. Блюдата се промиват отново 3 кратно с промивен буфер.

След това основният разтвор за откриване на анти тяло се разрежда 1:2000 в блокиращ буфер и 50 μ l от него се добавя към всяка ямка, след което блюдата отново се разклащат (при стайна температура в продължение на 25 минути) без да е необходимо покриване. Процедурата на промиване на ямките с промиващ буфер, се повтаря трикратно.

След това 50 μ l TMB Microwell Пероксидаза Субстрат се добавя към всяка ямка и се оставя да се появи син цвят (около 1-5 минути) докато OD стойност

13.05.02

90

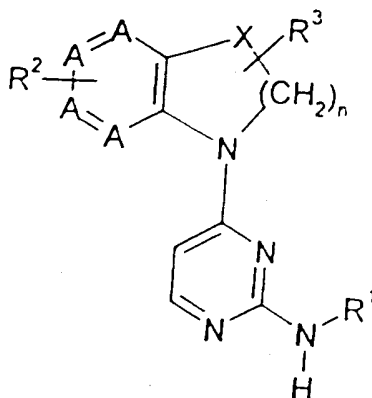
за положителната контрола (450nm) е около 1.0. В този момент, 50 μ l стоп разтвор се добавя към всяка ямка и блюдото се отчита на отчитащо устройство (Softmax Pro) при 450 nm.

IC₅₀ стойности се определят чрез полиномна регресия и се анализират, използвайки MACRO програма.

IC₅₀ стойност по-малко от около 3 μ M се предпочита.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение съгласно формулата



(формула I)

или негова фармацевтично приемлива сол, солват или хидрат, в която

всяко значение на A е независимо избрано от CH или N;

X е избрана от групата, състояща се от $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, (C_1-C_6) алкиламино-, (C_1-C_6) алкиламинокарбониламино-, карбонил, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил- $\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_y-$, където y е 0, 1 или 2 и n в $-(\text{CH}_2)_n-$ е 1, 2 или 3;

R^1 е избран от групите, състоящи се от $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил-, (C_1-C_9) хетероарил-, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил-, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил (C_1-C_9) хетероарил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_9) хетероарил-, (C_1-C_9) хетероарил $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил-, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арилсулфинил-, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арилсулфинил- $(\text{C}_1-$

C_9) хетероарил (C_6-C_{10}) арилсулфинил-, (C_6-
 C_{10}) арилсулфонил-, (C_6-C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арилсулфонил-
 (C_1-C_9) хетероарил (C_6-C_{10}) арилсулфонил-, (C_1-
 C_9) хетероарилсулфинил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-
 C_{19}) хетероарилсулфинил-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-
 C_9) хетероарилсулфинил-, (C_1-C_9) хетероарилсулфонил- (C_1-
 C_9) хетероарил (C_1-C_9) хетероарилсулфонил-, (C_6-
 C_{10}) арил (C_1-C_9) хетероарилсулфонил-, (R^4) сулфинил-
 (R^4) сулфонил-, (C_6-C_{10}) арил (R^4) сулфинил-, (C_6-C_{10}) арил (C_6-
 C_{10}) арил (R^4) сулфинил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_6-
 C_{10}) арил (R^4) сулфинил-, (C_6-C_{10}) арил (R^4) сулфонил-, (C_6-
 C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арил (R^4) сулфонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_6-
 C_{10}) арил (R^4) сулфонил-, (C_1-C_9) хетероарил (R^4) сурфинил-
 (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_9) хетероарил (R^4) сулфинил-, (C_1-
 C_9) хетероарил (C_1-C_9) хетероарил (R^4) сулфинил-, (C_1-
 C_9) хетероарил (R^4) сулфонил-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-
 C_9) хетероарил (R^4) сулфонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-
 C_9) хетероарил (R^4) сулфонил-, (C_6-C_{10}) ариламинокарбонил-
 (C_6-C_{10}) арил (C_6-C_{10}) ариламинокарбонил-, (C_1-
 C_9) хетероарил (C_6-C_{10}) ариламинокарбонил-, (C_1-
 C_9) хетероариламинокарбонил-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-
 C_9) хетероариламинокарбонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-
 C_9) хетероариламинокарбонил-, (C_6-C_{10}) арилкарбонил-
 (C_6-C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арилкарбонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_6-
 C_{10}) арилкарбонил-, (C_1-C_9) хетероарилкарбонил-, (C_6-
 C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арилкарбонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_6-
 C_{10}) арилкарбонил-, (C_1-C_9) хетероарилкарбонил-, (C_6-

C_{10}) арил (C_1-C_9) хетероарилкарбонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_9) хетероарилкарбонил-, (C_6-C_{10}) арилоксикарбонил-, (C_6-C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арилоксикарбонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_6-C_{10}) арилоксикарбонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_9) хетероарилоксикарбонил-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_9) хетероарилоксикарбонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_9) хетероарилоксикарбонил-, (R^4) карбонил-, (R^4) оксикарбонил-, (R^4) аминокарбонил-, (C_6-C_{10}) арил (R^4) карбонил-, (C_6-C_{10}) арил (R^4) оксикарбонил-, (C_6-C_{10}) арил (R^4) аминокарбонил-, (C_1-C_9) хетероарил (R^4) карбонил-, (C_1-C_9) хетероарил (R^4) оксикарбонил-, и (C_1-C_9) хетероарил (R^4) аминокарбонил-;

в които R^4 е избрана от групите, състоящи се от

(а) (C_1-C_6) алкил-, (C_2-C_6) алкенил-, или (C_2-C_6) алкинил-, в които алкил-, алкенил- и алкинил- групите са заместени евентуално с хидроксид, халоген, амино, трифлуорометил, хидроксид (C_2-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкокси-, (C_1-C_6) ацилокси-, (C_1-C_6) алкиламино-, (C_1-C_6) алкил)₂амино-, (C_1-C_6) ациламино-, циано, нитро, (C_1-C_6) алкил-, (C_2-C_6) алкенил-, (C_2-C_6) алкинил-, (C_1-C_6) ациламино-, циано (C_1-C_6) алкил-, трифлуорометил (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_3) алкил (дифлуорометилен) (C_1-C_3) алкил-, или нитро (C_1-C_6) алкил-;

(b) (C_3-C_{10}) циклоалкил-, в която циклоалкил-групата евентуално е заместена с хидрокси, хало amino, трифлуорометил, хидрокси (C_2-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкокси-, (C_1-C_6) ацилокси-, (C_1-C_6) алкиламино-, (C_1-C_6) алкил)₂амино-, (C_1-C_6) ациламино-, циано, нитро, (C_1-C_6) алкил-, (C_2-C_6) алкенил-, (C_2-C_6) алкинил-, (C_1-C_6) ациламино-, циано (C_1-C_6) алкил-, трифлуорометил (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_3) алкил (дифлуорометилен) (C_1-C_3) алкил-, или нитро (C_1-C_6) алкил-; или

(c) (C_3-C_{10}) хетероциклоалкил, в която хетероциклоалкил- групата евентуално е заместена с с хидрокси, хало, amino, трифлуорометил, хидрокси (C_2-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкокси-, (C_1-C_6) ацилокси-, (C_1-C_6) алкиламино-, (C_1-C_6) алкил)₂амино-, (C_1-C_6) ациламино-, циано, нитро, (C_1-C_6) алкил-, (C_2-C_6) алкенил-, (C_2-C_6) алкинил-, (C_1-C_6) ациламино-, циано (C_1-C_6) алкил-, трифлуорометил (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_3) алкил (дифлуорометилен) (C_1-C_3) алкил-, или нитро (C_1-C_6) алкил-; и

където всяка една от споменатите (C_6-C_{10}) арил- или (C_1-C_9) хетероарил- групи на R^1 могат да бъдат евентуално заместени с една до пет групи, избрани от

(a) деутерий, хидрокси, хало, amino, трифлуорометил, карбокси, (C_1-C_6) алкокси-, (C_1-C_6) ацилокси-, (C_1-C_6) алкиламино-, (C_1-C_6) алкил)₂амино-, (C_1-C_6) ациламино-, циано, нитро, (C_1-C_6) алкил-, (C_2-C_6) алкенил-, (C_2-C_6) алкинил-, (C_1-C_6) ациламино-,

циано (C_1-C_6) алкил-, трифлуорометил (C_1-C_6) алкил-, или
 нитро (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_3) алкил (дифлуорометилен) (C_1-
 C_3) алкил-, (C_1-C_6) ациламино (C_1-C_6) алкил-, (C_1-
 C_6) алкокси (C_1-C_6) ациламино-, амино (C_1-C_6) ацил-амино (C_1-
 C_6) ацил (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкиламино (C_1-C_6) ацил-
 , ((C_1-C_6) алкил) ₂амино (C_1-C_6) ацил-, (C_3-C_{10}) циклоалкил (C_1-
 C_6) алкил-, (C_1-C_6) ацилокси (C_1-C_6) алкил-, (C_2-
 C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил-, пиперазинил (C_1-C_6) алкил-, (C_1-
 C_6) ациламино (C_1-C_6) алкил-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкокси (C_1-
 C_6) алкил-, (C_5-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил-
 , (C_1-C_6) алкилтио (C_1-C_6) алкил-, (C_6-C_{10}) арилтио (C_1-
 C_6) алкил- (C_1-C_6) алкилсульфинил (C_1-C_6) алкил-, (C_6-
 C_{10}) арилсульфинил (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкилсульфонил (C_1-
 C_6) алкил-, (C_6-C_{10}) арилсульфонил (C_1-C_6) алкил-, амино (C_1-
 C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкиламино (C_1-C_6) алкил-, (C_1-
 C_6) алкил (дифлуорометилен) -, (C_1-
 C_3) алкил (дифлуорометилен) (C_1-C_3) алкил-, (C_1-
 C_6) алкокси (C_1-C_6) ацил-, (C_1-C_6) алкиламино (C_1-C_6) ацил-
 ((C_1-C_6) алкил) ₂амино (C_1-C_6) ацил-, (C_6-C_{10}) арил-, (C_1-
 C_9) хетероарил-, (C_6-C_{10}) арил ((C_1-C_6) алкил-, (C_1-
 C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкил-, (C_6-C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арил- (C_6-
 C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкил-, (C_3-C_{10}) циклоалкил-
 (C_3-C_6) циклоалкил (C_1-C_6) алкил-, (C_3-
 C_{10}) хетероциклоалкил-, (C_3-C_{10}) хетероциклоалкил (C_1-
 C_6) алкил-, гидроксид (C_2-C_6) алкил-, (C_1-C_6) ацилокси (C_2-
 C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкокси (C_2-C_6) алкил-, пиперазинил (C_1-
 C_6) алкил-, (C_1-C_6) ациламино (C_1-C_6) алкил-, (C_6-

C_{10}) арил (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкилтио (C_1-C_6) алкил-, (C_6-C_{10}) арилтио (C_1-C_6) алкил- (C_1-C_6) алкилсулфинил (C_1-C_6) алкил-, (C_6-C_{10}) арилсулфинил (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкилсулфонил (C_1-C_6) алкил-, (C_6-C_{10}) арилсулфонил (C_1-C_6) алкил-, amino (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкиламино (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкил) $_2$ амино (C_1-C_6) алкил-;

(b) $R^5 OCO$ (C_1-C_6) алкил-, където R^5 е избрана от групата, състояща се от водород (C_1-C_6) алкил-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкил-; или

(c) R^6 (C_0-C_6) алкил-, където R^6 е избрана от групата, състояща се от пиперазино, (C_1-C_6) ацилпиперазино-, (C_6-C_{10}) арилпиперазино-, (C_5-C_6) хетероарилпиперазино-, (C_1-C_6) алкилпиперазино-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилпиперазино-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилпиперазино-, морфолино- (C_1-C_6) ацилморфолино-, (C_6-C_{10}) арилморфолино-, (C_1-C_9) хетероарилморфолино-, (C_1-C_6) алкилморфолино-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилморфолино-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилморфолино-, тиоморфолино-, (C_1-C_6) ацилтиоморфолино-, (C_6-C_{10}) арилтиоморфолино- (C_1-C_9) хетероарилтиоморфолино-, (C_1-C_6) алкилтиоморфолино-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилтиоморфолино-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилтиоморфолино-, пиперидино- (C_1-

C_6) ацилпиперидино-, (C_6-C_{10}) арилпиперидино-, (C_1-C_9) хетероарилпиперидино-, (C_1-C_6) алкилпиперидино- (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) пиперидино-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилпиперидино-, пиролидино-, (C_1-C_6) ацилпиролидино- (C_6-C_{10}) арил-пиролидино-, (C_1-C_9) хетероарил-пиролидино- (C_1-C_6) алкилпиролидино- (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) пиролидино- (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилпиролидино-, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) ацил-, (C_1-C_6) алкиламино (C_6-C_{10}) арил-, и (C_1-C_6) алкил) $_2$ амино (C_1-C_6) ацил-;

R^2 означава един до четири заместители, всеки независимо избран от членовете на групи (a) до (f)

(a) деутерий, хало, хидрокси, карбокси, амино, трифлуорометил, (C_1-C_6) алкил-, (C_2-C_6) алкенил-, (C_2-C_6) алкинил-, (C_1-C_6) алкиламино-, (C_1-C_6) (алкил) $_2$ амино-цианоалкил-, (C_3-C_{10}) циклоалкил-, (C_3-C_{10}) хетероциклоалкил-, (C_3-C_{10}) циклоалкокси-, (C_1-C_6) алкилтио-, (C_1-C_6) алкилсулфинил-, (C_1-C_6) алкилсулфонил-, амино-CO-NH-, (C_1-C_6) алкокси-CO-NH- (C_1-C_6) алкил-CO-NH-, (C_1-C_6) алкил-CO-NH- (C_1-C_6) алкил- (C_1-C_6) алкил-CO-NH- (C_1-C_6) алкокси-, (C_1-C_6) алкоксикарбонил (C_1-C_6) алкокси-, (C_1-C_6) алкокси-CO-NH- (C_1-C_6) алкокси-, (C_1-C_6) алкиламино-CO-NH-, (C_1-C_6) алкиламино-CO-NH- (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкил) $_2$ амино-CO-NH- (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкил) $_2$ амино-CO-NH- карбокси,

карбокси (C_1-C_6) алкил-, карбокси (C_1-C_6) алкокси-
бензилоксикарбонил (C_1-C_6) алкокси-, (C_1-C_6) алкиламино-
 $CO-$, (C_1-C_6) ациламино-, (C_1-C_6) алкокси-, (C_1-C_6) ацил-
(C_1-C_6) ацилокси-, (C_1-C_6) ацил (C_1-C_6) алкиламино-, (C_1-
 C_6) алкоксиацил-, (C_1-C_6) алкиламиноацил-, (C_1-
 C_6) алкил) $_2$ аминоацил-, амино (C_1-C_6) ацил-, ямино (C_1-
 C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкоксикарбониламино-, (C_1-
 C_6) алкоксикарбонил (C_1-C_6) алкил-, (C_6-C_{19}) арил (C_1-
 C_6) алкоксикарбониламино-трихалометил-,
трихалометил (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкилдихалометилен-
(C_1-C_3) алкил (дихалометилен) (C_1-C_3) алкил-, (C_3-
 C_6) циклоалкил-, (C_3-C_6) циклоалкил (C_1-C_6) алкил-
гидрокси (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) ацилокси (C_1-C_6) алкил- (C_1-
 C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) ациламино (C_1-C_6) алкил-,
(C_1-C_6) алкилтио (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкоксикарбонил-,
(C_1-C_6) алкилсульфинил (C_1-C_6) алкил-, (C_1-
 C_6) алкилсульфонил (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкилсульфонил- (C_1-
 C_6) алкилсульфониламино-, (C_1-C_6) алкилсульфониламино (C_1-
 C_6) алкил-, амино (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкиламино (C_1-
 C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкил) $_2$ амино (C_1-C_6) алкил-, (C_1-
 C_6) CO (C_1-C_6) алкил-;

(b) (C_6-C_{10}) арил-, (C_1-C_9) хетероарил-, (C_6-
 C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арил-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_9) хетероарил-
(C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_9) хетероарил-, (C_1-
 C_9) хетероарил (C_6-C_{10}) арил-, (C_6-C_{10}) арилсульфинил-, (C_6-
 C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арилсульфинил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_6-
 C_{10}) арилсульфинил-, (C_6-C_{10}) арилсульфонил-, (C_6-C_{10}) арил (C_6-

C_{10}) арилсулфонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_6-
 C_{10}) арилсулфонил-, (C_1-C_9) хетероарилсулфинил-, (C_1-
 C_9) хетероарил (C_1-C_9) хетероарилсулфонил-, (C_6-
 C_{10}) арил (C_1-C_9) хетероарилсулфинил-, (C_6-
 C_9) хетероарилсулфонил-, (C_6-C_9) хетероарилсулфонил- (C_6-
 C_{10}) хетероарил (C_1-C_9) хетероарил (C_1-
 C_9) хетероарилсулфонил-, (C_1-C_9) хетероарилсулфинил- (C_1-
 C_9) хетероарил (C_1-C_9) хетероарилсулфинил-, (C_6-
 C_{10}) арил (C_1-C_9) хетероарилсулфинил-, (C_1-
 C_9) хетероарилсулфонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-
 C_9) хетероарилсулфонил-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-
 C_9) хетероарилсулфонил-, (R^4) сулфинил-, (R^4) сулфонил-
 (C_6-C_{10}) арил (R^4) сулфинил-, (C_6-C_{10}) арил (C_6-
 C_{10}) арил (R^4) сулфинил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_6-
 C_{10}) арил (R^4) сулфинил-, (C_6-C_{10}) арил (R^4) сулфонил-, (C_6-
 C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арил (R^4) сулфонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_6-
 C_{10}) арил (R^4) сулфонил-, (C_1-C_9) хетероарил (R^4) сулфинил-
 (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_9) хетероарил (R^4) сулфинил-, (C_1-
 C_9) хетероарил (C_1-C_9) хетероарил (R^4) сулфинил-, (C_1-
 C_9) хетероарил (R^4) сулфонил-, (C_6-C_{10}) арил (C_5-
 C_9) хетероарил (R^4) сулфонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-
 C_9) хетероарил (R^4) сулфонил-, (C_6-C_{10}) ариламинокарбонил-
 (C_6-C_{10}) арил (C_6-C_{10}) ариламинокарбонил-, (C_1-
 C_9) хетероарил (C_6-C_{10}) ариламинокарбонил-, (C_1-
 C_9) хетероариламинокарбонил-,

(C_6-C_{10}) арил (C_1-C_9) хетероариламинокарбонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_9) хетероариламинокарбонил-, (C_6-C_{10}) арилкарбонил-, (C_6-C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арилкарбонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_6-C_{10}) арилкарбонил-, (C_1-C_9) хетероарилкарбонил-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_9) хетероарилкарбонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_9) хетероарилкарбонил-, (C_6-C_{10}) арилоксикарбонил-, (C_6-C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арилоксикарбонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_6-C_{10}) арилоксикарбонил-, (C_1-C_9) хетероарилоксикарбонил-, (C_6-C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арилкарбонил-
 (C_6-C_9) хетероарил (C_6-C_{10}) арилкарбонил-, (C_1-C_9) хетероарилкарбонил-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_9) хетероарилоксикарбонил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_9) хетероарилоксикарбонил-, (R^4) карбонил-, (R^4) оксикарбонил-, (R^4) аминокарбонил-, (C_6-C_{10}) арил (R^4) карбонил-, (C_6-C_{10}) арил (R^4) оксикарбонил-, (C_6-C_{10}) арил (R^4) аминокарбонил-, (C_1-C_9) хетероарил (R^4) карбонил-, (C_5-C_9) хетероарил (R^4) оксикарбонил-, (C_1-C_9) хетероарил (R^4) аминокарбонил-, в които R^4 е дефинирана както по-горе и в които която и да е от споменатите (C_6-C_{10}) арил- или (C_1-C_9) хетероарил- R^2 групи могат евентуално да бъдат заместени с една до пет групи независимо избрани от :

(i) хидрокси, хало, amino, трифлуорометил, карбокси, (C₁-C₆) алкокси-, (C₁-C₆) ацилокси-, (C₁-C₆) алкиламино-, ((C₁-C₆) алкил)₂амино-, (C₁-C₆) ациламино-, циано, нитро, (C₁-C₆) алкил-, (C₂-C₆) алкенил-, (C₂-C₆) алкинил-, (C₁-C₆) ациламино-, (C₁-C₆) ациламино-, циано, нитро, (C₁-C₆) алкил-, (C₂-C₆) алкенил-, (C₂-C₆) алкинил-, (C₁-C₆) ациламино-, циано (C₁-C₆) алкил-, трифлуорометил (C₁-C₆) алкил-, или нитро (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₃) алкил (дифлуорометилен) (C₁-C₃) алкил-, (C₁-C₆) ациламино (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₆) алкокси (C₁-C₆) ациламино-, amino (C₁-C₆) ацил-, amino (C₁-C₆) ацил (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₆) алкиламино (C₁-C₆) ацил-, ((C₁-C₆) алкалкил)₂амино (C₁-C₆) ацил-, (C₃-C₁₀) циклоалкил (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₆) ацилокси (C₁-C₆) алкил-, (C₂-C₆) алкокси (C₁-C₆) алкил-, пиперазинил (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₆) ациламино (C₁-C₆) алкил-, (C₆-C₁₀) арил (C₁-C₆) алкокси (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₉) хетероарил (C₁-C₆) алкокси (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₆) алкилтио (C₁-C₆) алкил-, (C₆-C₁₀) арилтио (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₆) алкилсулфинил (C₁-C₆) алкил-, (C₆-C₁₀) арилсулфинил (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₆) алкилсулфонил (C₁-C₆) алкил-, (C₆-C₁₀) арилсулфонил (C₁-C₆) алкил-, amino (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₆) алкиламино (C₁-C₆) алкил-, (C₁-C₆) алкил (дифлуорометилен) -, (C₁-C₃) алкил (дифлуорометилен (C₁-C₃) алкил-, (C₁-C₆) алкокси (C₁-C₆) ацил-, (C₁-C₆) алкиламино (C₁-C₆) ацил-, ((C₁-C₆) алкил)₂амино (C₁-C₆) ацил-, (C₆-C₁₀) арил-, (C₁-

C_9) хетероарил-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкил-, (C_6-C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арил- (C_6-C_{10}) арил (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_3) алкил-, (C_3-C_{10}) циклоалкил-, (C_3-C_6) циклоалкил (C_1-C_6) алкил-, (C_3-C_{10}) циклоалкил (C_1-C_6) алкил-, (C_3-C_{10}) хетероциклоалкил- (C_3-C_{10}) хетероциклоалкил (C_1-C_6) алкил-, хидрокси (C_2-C_6) алкил-, (C_1-C_6) ацилокси (C_2-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкокси (C_2-C_6) алкил-, пиперазинил (C_1-C_6) алкил- (C_1-C_6) ациламино (C_1-C_6) алкил-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкилтио (C_1-C_6) алкил- (C_6-C_{10}) арилтио (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкилсулфинил (C_1-C_6) алкил-, (C_6-C_{10}) арилсулфинил (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкилсулфонил (C_1-C_6) алкил-, (C_6-C_{10}) арилсулфонил (C_1-C_6) алкил-, амино (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкиламино (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкил) $_2$ амино (C_1-C_6) алкил-;

(ii) $R^5 OCO(C_1-C_6)$ алкил-, в която R^5 е избрана от групата, състояща се от водород, (C_1-C_6) алкил-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкил-;

(iii) $R^6(C_2-C_6)$ алкил-, в която R^6 е избрана от групата, състояща се от пиперазино-, (C_1-C_6) ацилпиперазино-, (C_6-C_{10}) арилпиперазино-, (C_5-C_9) хетероарилпиперазино-, (C_1-C_6) алкилпиперазино-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилпиперазино-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилпиперазино-, морфолино-, (C_1-C_6) ацилморфолино-, (C_6-C_{10}) арилморфолино-, (C_1-C_9) хетероарилморфолино-, (C_1-C_6) алкилморфолино-, (C_6-

C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилморфолино-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) морфолино-, тиоморфолино-, (C_1-C_6) ацилтиоморфолино- (C_6-C_{10}) арилтиоморфолино-, (C_1-C_9) хетероарилтиоморфолино-, (C_1-C_6) алкилтиоморфолино-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилтиоморфолино-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилтиоморфолино-, пиперидино-, (C_1-C_6) ацилпиперидино- (C_6-C_{10}) арилпиперидино-, (C_1-C_9) хетероарилпиперидино-, (C_1-C_6) алкилпиперидино-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) пиперидино-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилпиперидино-, пиролидино-, (C_1-C_6) ацилпиролидино-, (C_6-C_{10}) арилпиролидино-, (C_1-C_9) хетероарилпиролидино-, (C_1-C_6) алкилпиролидино- (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилпиролидино-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилпиролидино-, (C_1-C_6) алкокси (C_1-C_6) ацил-, (C_1-C_6) алкиламино (C_6-C_{10}) арил- и (C_1-C_6) алкил₂амино (C_1-C_6) ацил-, ;

(с) R^7 или R^7Y- , където R^7 е избрана от групата, състояща се от пиперазино-, (C_6-C_{10}) арилпиперазино-, (C_1-C_9) хетероарилпиперазино-, (C_1-C_6) алкилпиперазино-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилпиперазино-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилпиперазино-, морфолино-, (C_6-C_{10}) арилморфолино-, (C_1-C_9) хетероарилморфолино-, (C_1-C_6) алкилморфолино-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилморфолино-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилморфолино-, тиоморфолино- (C_6-C_{10}) арилтиоморфолино-, (C_1-C_9) хетероарилтиоморфолино-, (C_1-C_6) алкилтиоморфолино-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилтиоморфолино- (C_1-

C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилтиоморфолино-, пиперидино-,
 (C_6-C_{10}) арилтиопиперидино-, (C_1-C_9) хетероарилтио
пиперидино-, C_1-C_6) алкилтиопиперидино-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилтиопиперидино-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилтиопиперидино-, пирино-,
 (C_6-C_{10}) арилтиопирино-, (C_1-C_9) хетероарилтиопирино-, (C_1-C_6) алкилтиопирино-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилтиопирино-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилтиопирино-, и Y, ако
присъства, е избрано от групата, състояща се от (C_1-C_6) алкил-, (C_2-C_6) алкенил-, (C_2-C_6) алкинил-, amino,
кислород, тио, сулфонил, сулфинил, хало (C_1-C_6) алкил-,
и хидроксид (C_2-C_6) алкил-;

(d) ZR^8 -, където R^8 е избрана от групата,
състояща се от пиперазино-, (C_6-C_{10}) арилпиперазино-,
 (C_1-C_9) хетероарилпиперазино-, (C_1-C_6) алкилпиперазино-
, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилпиперазино-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилпиперазино-, морфолино-, (C_6-C_{10}) арилморфолино-, (C_1-C_9) хетероарилморфолино-, (C_1-C_6) алкилморфолино-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилморфолино-,
 (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилморфолино-, тиоморфолино-
 (C_6-C_{10}) арилтиоморфолино-, (C_1-C_9) хетероарилтиоморфолино-, (C_1-C_6) алкилтиоморфолино-,
 (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_6) алкилтиоморфолино-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-C_6) алкилтиоморфолино-, пиперидино-,
 (C_6-C_{10}) арилтиопиперидино-, (C_1-C_9) хетероарилтиопиперидино-,

C_6) алкилтиопиперидино-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-
 C_6) алкилтиопиперидино-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-
 C_6) алкилтиопиперидино-, пирролидино-, (C_6-
 C_{10}) арилтиопирролидино-, (C_1-
 C_9) хетероарилтиопирролидино-, (C_1-
 C_6) алкилтиопирролидино-, (C_6-C_{10}) арил (C_1-
 C_6) алкилтиопирролидино-, (C_1-C_9) хетероарил (C_1-
 C_6) алкилтиопирролидино-, и Z е избрано от групата,
 състояща се от (C_1-C_6) алкил-, (C_2-C_6) алкенил-, (C_2-
 C_6) алкинил-, amino, кислород, тио, сулфинил,
 сулфонил, хало (C_1-C_6) алкил-, и хидрокси (C_2-C_6) алкил-;

(е) две или повече от R^2 , когато са съседни,
 заедно да образуват един или повече допълнителни
 пръстена от 4, 5, 6 или 7 атома на члена, избрани от
 групата, състояща се от фенил-, нафтил-, фурил-,
 тиенил-, тиазолил-, пиразолил-, изотиазолил-,
 оксазолил-, изоксазолил-, пиролил-, триазолил-,
 тетразолил-, имидазолил-, 1,3,5-оксадиазолил-, 1,2,4-
 оксадиазолил-, 1,3,5-тиадиазолил-, 1,2,3-тиадиазолил-,
 1,2,4-тиадиазолил-, пиридил-, пиримидил-, пиразинил-,
 пиридазинил-, 1,2,4-триазинил-, 1,2,3-триазинил-,
 1,3,5-триазинил-, пиразоло[3,4-b]пиридинил-, хиолинил-,
 птеридинил-, пуринил-, 6,7-дихидро-5H[1]пиридинил-,
 бензо[1]тиофенил-, 5,6,7,8-тетрахидро-хиолин-3-
 ил-, бензоксазолил-, бензотиазолил-, бензизотиазолил-,
 бензизоксазолил-, бензимидазолил-, тианафтенил-,
 изотианафтенил-, бензофуранил-, изобензофуранил-,

изоиндолил-, индолил-, индолизинил-, индазолил-,
 изохинолил-, хинолил-, фталазинил-, хиноксалинил-,
 хиназолинил-, бензоксазинил-, и в които споменатите
 пръстен (и) са евентуално заместени с един или повече
 (C_1-C_6) алкил-, (C_2-C_6) алкенил-, (C_2-C_6) алкинил-, amino-
 хало-, хидроксид-, карбокси-, тиол-, нитро-, циано-,
 сулфоник-, хало (C_1-C_6) алкил- и хидроксид (C_2-C_6) алкил-;
 и

(f) две или повече от R^2 , когато са съседни,
 заедно да образуват един или повече допълнителни
 пръстена от 3,4,5,6 или 7 атома на члена, избрани от
 групите, състоящи се от:

(i) (C_2-C_{10}) циклоалкил-, включващ нула или две
 нива на ненасищане, избран от групата, състояща се от
 циклопропил-, циклобутил-, циклопентил-, циклохексил-,
 циклохептил-, циклопропенил-, циклобутенил-,
 циклопентенил-, циклохексенил-, циклохептенил-, 1,3-
 циклобутадиенил-, 1,3-циклопентадиенил-, 1,3-
 циклохексадиенил-, 1,4-циклохексадиенил-, 1,3-
 циклохептадиенил-, 1,4-циклохептадиенил-,
 бицикло[3.2.1]октан-, бицикло[2.2.1]хептан, тяхната
 норборн-2-ен ненаситена форма и подобните, където
 споменатият пръстен евентуално е заместен с хидроксид-
 хало-amino-, трифлуорометил-, хидроксид (C_2-C_6) алкил-,
 (C_1-C_6) алкокси-, (C_1-C_6) ацилокси-, (C_1-C_6) алкиламино-,
 ((C_1-C_6) алкил)₂амино-, (C_1-C_6) ациламино-, циано-

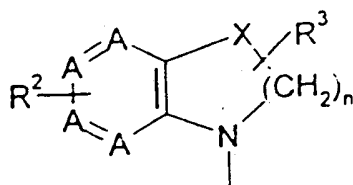
нитро-, карбокси-, тиол-, сулфонил-, (C_1-C_6) алкил-, (C_2-C_6) алкенил-, (C_2-C_6) алкинил-, (C_2-C_6) ациламино-, циано (C_1-C_6) алкил-, трифлуорометил (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_3) алкил (дифлуорометилен) (C_1-C_3) алкил-, хало (C_1-C_6) алкил-, или нитро (C_1-C_6) алкил-; и

(ii) (C_3-C_{10}) хетероциклоалкил-, избран от групата, състояща се от пиролидинил-тетрахидрофуранил-, дихидрофуранил-тетрахидропиранил-пиранил-, тиопиранил-1, азиридирил-, оксиранил-, метилендиоксил- изоксазолидинил-, 1,3-оксазолидин-3-ил-изотиазолидинил-, 1,3-тиазолидин-3-ил-, 1,2-пиразолидин-2-ил-, 1,3-пиразолидин-1-ил-пиперидинил-, тиоморфолинил-, 1,2-тетрахидротиазин-2-ил-, 1,3-тетрахидротиазин-3-ил-тетрахидротиадиазинил-, морфолинил-, 1,2-тетрахидродиазин-2-ил-, 1,3-тетрахидродиазин-1-ил-тетрахидроазепинил-, пиперазинил-, хроменил-хроманил-, където споменатият пръстен евентуално е заместен с хидроксид-, хало-, амино-, трифлуорометил-, хидроксид (C_2-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкокси-, (C_1-C_6) ацилокси-, (C_1-C_6) алкиламино- (C_1-C_6) алкил) ₂амино-, (C_1-C_6) ациламино-, циано-, нитро-карбокси-, тиол-, сулфонил-, (C_1-C_6) алкил-, (C_2-C_6) алкенил-, (C_2-C_6) алкинил-, (C_1-C_6) ациламино-циано (C_1-C_6) алкил-, трифлуорометил (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_3) алкил (дифлуорометилен) (C_1-C_6) алкил-, хало (C_1-C_6) алкил-, или нитро (C_1-C_6) алкил-;

където която и да е (C_1-C_6) алкил-, (C_2-C_6) алкенил-, (C_2-C_6) алкинил-, (C_3-C_{10}) циклоалкил-, или (C_3-C_{10}) хетероциклоалкил- групи са или съдържат част от споменатите един до четири евентуални R^2 заместители самите те са заместени евентуално с деутерий-, хидрокси-, amino-, трифлуорометил-, циано-, нитро-, карбокси-, (C_1-C_4) алкокси-, (C_1-C_6) ацилокси-, (C_1-C_6) алкиламино-, $((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ амино-, (C_1-C_6) алкил-, (C_2-C_6) алкенил-, (C_2-C_6) алкинил-, (C_1-C_6) ациламино-, (C_3-C_{10}) циклоалкил- (C_3-C_{10}) хетероциклоалкил-, циано (C_1-C_6) алкил-, трифлуорометил (C_1-C_6) алкил-, нитро (C_1-C_6) алкил-, и (C_1-C_6) ациламино; и

R^3 означава един или повече евентуални заместители на въглеродния атом на пръстена включително при X, където X е $-CH_2-$, избрана от групите, състоящи се от (C_1-C_6) алкил-, трихало (C_1-C_6) алкил-, която за предпочитане е трифлуорометил-, деутерий и флуор.

2. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че неговия структурен елемент се означава чрез



се допринася от 1,2,3,4-тетрахидрохинолин, 1,2,3,4-тетрахидрохиноксалин, 3,4-дихидро-1Н-хиноксалин-2-он, 3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин, 2,3-дихидро-1Н-индол, или 3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]тиазин.

3. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че съдържа структура, избрана от групата, състояща се от 6-метокси-1,2,3,4-тетрахидрохинолин, 4-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин, 7-(трифлуорометил)-1,2,3,4-тетрахидрохинолин, 8-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин, 6-хидрокси-1,2,3,4-тетрахидрохинолин, 8-хлоро-1,2,3,4-тетрахидрохинолин, 7-хлоро-1,2,3,4-тетрахидрохинолин, 6-бензилокси-7-метокси-1,2,3,4-тетрахидрохинолин, 6,7-диметил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин, 1,2,3,4-тетрахидрохиноксалин, 1-фенилсулфонил-1,2,3,4-тетрахидрохиноксалин, 6-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин, 3,4-дихидро-2Н-бензо[1,4]оксазин, 5-флуоро-2,3-дихидро-1Н-индол, и 3,3-диметил-2,3-дихидро-1Н-индол.

4. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R^1 е (C_1-C_9) хетероарил-група, избрана от групата, състояща се от пиридил-, индазолил-, индолил-, 1,3-дихидро-бензоимидазол-2-он, тиенил-, оксазоил-, 2Н-пиразолил-, 1Н-пиразолил-, изooksазоил-, тиазолил (установено, наименование) и

изотиазолил-, и е евентуално заместена с една или повече групи, всяка независимо избрана от хидрокси-, хало-, амино-, (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкокси-, трихалометил-, (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкиламино-, $((C_1-C_6)_2)$ диалкиламино-, карбокси-, (C_1-C_6) алкоксикарбонил-, (C_1-C_6) ацилокси-, и (C_1-C_6) ациламино-.

5. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R^1 е фенил, евентуално заместен с един до пет заместители, които са поотделно независимо избрани от хидрокси-, хало-, амино-, (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкокси-, трихало (C_1-C_6) алкил-, която е за предпочитане трифлуорометил-, (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкиламино-, $((C_1-C_6)_2)$ диалкиламино-, карбокси-, (C_1-C_6) алкоксикарбонил-, (C_1-C_6) ацилокси-, и (C_1-C_6) ациламино-.

6. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че R^1 е избран от групата, състояща се от 3,4,5-триметоксифенил-, 2,3-диметил-1Н-индол-5-ил, 3,4-дихидро-2Н-хинолин-1-ил, и 6-морфолин-4-ил-пиридин-3-ил.

7. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че един или повече от заместители R^2 е избран от групите, състоящи се от

(а) (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкил-, (C_1-C_6) алкокси-трихало (C_1-C_6) алкил-, който за предпочитане е

трифлуорометил-, (C_1-C_6) алкиламино-, $((C_1-C_6)_2$ диалкиламино-, amino-, циано, и хало-, и

(b) бензилокси-, фенилсулфонил-, фениламинокарбонил-, (C_1-C_9) хетероарилсулфонил-, и (C_1-C_9) хетероариламинокарбонил-, евентуално заместени с една с една или повече групи, избрани от групата, състояща се от (C_1-C_6) алкил-, (C_2-C_6) алкинил-, трихало (C_1-C_6) алкил, която за предпочитане е трифлуорометил-, (C_1-C_6) алкокси-, (C_1-C_6) алкиламино-, и хало.

8. Съединение, съгласно претенция 1 характеризиращо се с това, че един или повече от заместители R^3 е избран от групите, състоящи се от (C_1-C_6) алкил-, трихало (C_1-C_6) алкил-, деутерий и флуор.

9. Съединение, съгласно претенция 8, характеризиращо се с това, че R^3 е трифлуорометил.

10. Съединение, съгласно претенция 1, избрано от групата, състояща се от

(a) 1-[(2-анилино) -4-пиримидинил] -6-метил-1,2,3,4-тетрахидрохиолин;

(b) 1-[2-[(4-бромофенил) амино] -4-пиримидинил] -6-метил-1,2,3,4-тетрахидрохиолин;

(c) 1-[2-[(4-метоксифенил) амино] -4-пиримидинил] -6-метил-1,2,3,4-тетрахидрохиолин;

(d) 1-[2-[(1H-индазол-5-ил) -4-пиримидил] -6-метил-1,2,3,4-тетрахидрохиолин;

- (e) 1-[2-[(4-феноксифенил)амино]-4-пиримидинил]-6-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин;
- (f) 1-[2-[(3,4-диметоксифенил)амино]-4-пиримидинил]-6-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин;
- (g) 1-[2-[(3,4,5-триметоксифенил)амино]-4-пиримидинил]-6-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин;
- (h) 1-[2-[(4,N-фениламинофенил)амино]-4-пиримидинил]-6-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин;
- (i) [4-(6-метил-3,4-дихидро-2H-хинолин-1-ил)-пиримидин-2-ил]-(6-морфолин-4-ил-пиридин-3-ил)-амин;
- (j) 5-[4-(6-метил-3,4-дихидро-2H-хинолин-1-ил)-пиримидин-2-иламино]-1,3-дихидро-бензоимидазол-2-он;
- (k) (2,3-диметил-1H-индол-5-ил)-[4-(6-метил-3,4-дихидро-2H-хинолин-1-ил)-пиримидин-2-ил]амин;
- (l) [4-(6-метил-3,4-дихидро-2H-хинолин-1-ил)-пиримидин-2-ил]-(2-метил-2H-пиразол-3-ил)-амин;
- (m) (6-метокси-пиридин-3-ил)-[4-(6-метил-3,4-дихидро-2H-хинолин-1-ил)-пиримидин-2-ил]амин;
- (n) (4-флуоро-3-метил-фенил)-[4-(6-метил-3,4-дихидро-2H-хинолин-1-ил)-пиримидин-2-ил]амин;
- (o) (5-циклопропил-2H-пиразол-3-ил)-[4-(6-метил-3,4-дихидро-2H-хинолин-1-ил)-пиримидин-2-ил]амин;
- (p) 4-бензил-N 3-[4-(6-метил-3,4-дихидро-2H-хинолин-1-ил)-пиримидин-2-ил]-1H-пиразол-3,5-диамин;
- (q) [4-(6-метил-3,4-дихидро-2H-хинолин-1-ил)-пиримидин-2-ил]-(4-метил-тиазол-2-ил)-амин; и

(г) [4-(6-метил-3,4-дихидро-2Н-хинолин-1-ил) - пиридин-2-ил] - (5-метил-1Н-пиразол-3-ил) - амин;

11. Съединение, съгласно претенция 1, избрано от групата състояща се от

(а) [4-(3,4-дихидро-2Н-хинолин-1-ил) - пиридин-2-ил] - (6-пиролидин-1-ил-пиридин-3-ил) - пиридин-3-ил) - амин;

(б) (1-циклопентил-1Н-индол-6-ил - [4-(6-метил-3,4-дихидро-2Н-хинолин-1-ил) пиридин-2-ил] - амин;

(с) [4-(6-метил-3,4-дихидро-2Н-хинолин-1-ил) - пиридин-2-ил] - оксазол-4-ил-амин;

(д) (3,4-дихлоро-фенил) - [4-(6-метил-3,4-дихидро-2Н-хинолин-1-ил) - пиридин-2-ил] - амин;

и

(е) [4-(3,4-дихидро-2Н-хинолин-1-ил) - пиридин-2-ил] - изотиазол-3-ил-амин;

12. Съединение, съгласно претенция 1, избрано от групата, състояща се от

(а) 2-({5-[4-(2,3-дихидро-бензо[1,4]оксазин-4-ил) - пиридин-2-иламино] - пиридин-2-ил} - метил-амино) - етанол;

(б) N-{5-[4-(3-оксо-3,4-дихидро-2Н-хиноксалин-1-ил) - пиридин-2-иламино] - пиридин-2-ил} - ацетамид;

(с) 3-хлоро-N-[4-(4-метил-3-оксо-3,4-дихидро-2Н-хиноксалин-1-ил) - пиридин-2-ил] - бензамид;

(д) [4-(2,3-дихидро-бензо[1,4]тиазин-4-ил) - пиридин-2-ил] - оксазол-4-ил-амин;

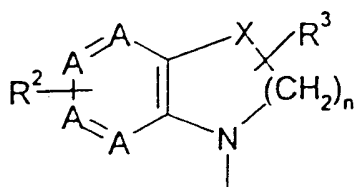
- (e) N-[4-(5-флуоро-2,3-дихидро-индол-1-ил)-пиримидин-2-ил]-3-метокси-бензенсулфонамид;
- (f) [4-(5,6-дихидро-пироло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-пиримидин-2-ил]-(2-трифлуорометил-фенил)-амин;
- (g) 6-метокси-1-[2-(пиридазин-3-иламино)-пиримидин-4-ил]-2,3-дихидро-1H-хинолин-4-он;
- (h) 2-{5-[4-(3,4-дихидро-2H-хиноксалин-1-ил)-пиримидин-2-иламино]-индол-1-ил}-этанол;
- (i) (2H-пиразол-3-ил)-[4-(7-трифлуорометил-3,4-дихидро-2H-хинолин-1-ил)-пиримидин-2-ил]-амин;
- (j) 1-[4-(3,4-дихидро-2H-[1,5]нафтиридин-1-ил)-пиримидин-2-ил]-3-этил-карбамид;
- (k) 1-[4-(2,3-дихидро-бензо[1,4]оксазин-4-ил)-пиримидин-2-ил]-3-(2-етокси-этил)-карбамид;
- (l) трет-бутилов эстер на [4-(3,3-диметил-2,3-дихидро-индол-1-ил)-пиримидин-2-ил]-карбаминова киселина;
- (m) 3-циано-N-[4-(7-метокси-2,3,4,5-тетрахидро-бензо[b]азепин-1-ил)-пиримидин-2-ил]-бензамид;
- (n) изоксазол-4-ил-[4-(2,3,4,5-тетрахидро-бензо[b][1,4]диазепин-1-ил)-пиримидин-2-ил]-амин;
- (o) (3,4-дихлоро-фенил)-[4-(3,4-дихидро-2H-бензо[b][1,4]тиазепин-5-ил)-пиримидин-2-ил]амин;
- (p) (6-азиридин-1-ил-пиридин-3-ил)-[4-(5-метансулфонил-2,3-дихидро-индол-1-ил)-пиримидин-2-ил]-амин;

(q) N^2 -циклопропил- N^5 -[4-(6-флуоро-3,4-дихидро-2Н-хиолин-1-ил)-пиримидин-2-ил]-пиридин-2,5-диамин;
и

(r) бензо[1,3]диоксол-5-карбонова киселина [4-(6-флуоро-3,4-дихидро-2Н-хиолин-1-ил)-пиримидин-2-ил]-амид.

13. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че X е метилен.

14. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че структура



включва група, избрана от групата, състояща се от 2,3-дихидро-1Н-пироло[2,3-*b*]пиридин; 2,3-дихидро-1Н-пироло[2,3-*c*]пиридин; 2,3-дихидро-1Н-пироло[3,2-*c*]пиридин; 2,3-дихидро-1Н-пироло[3,2-*b*]пиридин; 6,7-дихидро-5Н-пироло[3,2-*d*]пиримидин; 6,7-дихидро-5Н-пироло[3,2-*d*][1,2,3]триазин; 6,7-дихидро-5Н-пироло[2,3-*d*][1,2,3]триазин; 1,4,5,7-тетрааза-индан; 1,4,6,7-тетрааза-индан; 6,7-дихидро-5Н-пироло[2,3-*c*]пиридазин; 2,3-дихидро-1Н-пироло[2,3-*d*]пиридазин; 6,7-дихидро-5Н-пироло[3,2-*c*]пиридазин; 6,7-дихидро-5Н-пироло[2,3-*b*]пиразин; 6,7-дихидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]оксазин; 5,6,7,8-тетрахидро-птеридин; 1,2,3,4-

тетрагидро-пиридо [2,3-b] пиазин; 1,2,3,4-тетрагидро-
 пиридо [3,4-b] пиазин; 1,2,3,4-тетрагидро-пиридо [2,3-
 b] пиазин; 5,6,7,8-тетрагидро-пиазино [2,3-
 c] пиридазин; 5,6,7,8-тетрагидро-птеридин; 1,2,3,4-
 тетрагидро-пиазино [2,3-d] пиридазин; 5,6,7,8-
 тетрагидро-пиазино [2,3-c] пиридазин; 1,2,3,4-
 тетрагидро-пиазино [2,3-b] пиазин; 5,6,7,8-
 тетрагидро-пиазино [2,3-e] [1,2,4] триазин; 5,6,7,8-
 тетрагидро-пиазино [2,3-e] [1,2,4] триазин; 5,6,7,8-
 тетрагидро-пиазино [2,3-d] [1,2,3] триазин; 5,6,7,8-
 тетрагидро-пиазино [2,3-d] [1,2,3] триазин; 2,3-
 дицидро-1Н-4-окса-1,5-диаз-нафтален; 2,3-дицидро-1Н-
 4-окса-1,6-диаз-нафтален; 3,4-дицидро-2Н-1-окса-4,6-
 диаз-нафтален; 3,4-дицидро-2Н-1-окса-4,5-диаз-
 нафтален; 7,8-дицидро-6Н-5-окса-1,2,8-триаз-
 нафтален; 3,4-дицидро-2Н-1-окса-4,6,7-триаз-
 нафтален; 6,7-дицидро-5Н-8-окса-1,2,5-триаз-
 нафтален; 3,4-дицидро-2Н-1-окса-4,5,8-триаз-
 нафтален; 7,8-дицидро-6Н-пиримидо [5,4-b] [1,4] оксазин;
 6,7-дицидро-5Н-пиримидо [4,5-b] [1,4] оксазин; 6,7-
 дицидро-5Н-8-окса-1,2,3,5-тетрааз-нафтален; 6,7-
 дицидро-5Н-8-окса-1,2,4,5-тетрааз-нафтален; 7,8-
 дицидро-6Н-5-окса-1,2,3,8-тетрааз-нафтален; 6,7-
 дицидро-5Н-8-окса-1,2,4,5-тетрааз-нафтален; 2,3-
 дицидро-1Н-пиридо [2,3-b] [1,4] тиазин; 2,3-дицидро-1Н-
 4-тиа-1,6-диаз-нафтален; 3,4-дицидро-2Н-1-тиа-4,6-
 диаз-нафтален; 3,4-дицидро-2Н-пиридо [3,2-

b] [1,4]тиазин; 7,8-дихидро-6Н-5-тия-1,2,8-триаза-нафтален; 3,4-дихидро-2Н-1-тия-4,6,7-триаза-нафтален; 6,7-дихидро-5Н-8-тия-1,2,5-триаза-нафтален; 6,7-дихидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]тиазин; 7,8-дихидро-6Н-пиримидо[5,4-b][1,4]тиазин; 3,4-дихидро-2Н-1-тия-4,5,8-триаза-нафтален; 6,7-дихидро-5Н-8-тия-1,2,4,5-тетрааза-нафтален; 7,8-дихидро-6Н-5-тия-1,2,4,8-тетрааза-нафтален; 7,8-дихидро-6Н-5-тия-1,2,3,8-тетрааза-нафтален; 6,7-дихидро-5Н-8-тия-1,2,3,5-тетрааза-нафтален; 5,6,7,8-тетрахидро-пиридо[3,2-d]пиримидин; 1,2,3,4-тетрахидро-пиридо[2,3-d]пиридазин; 5,6,7,8-тетрахидро-пиридо[2,3-b]пиразин; 5,6,7,8-тетрахидро-пиридо[3,2-e][1,2,4]триазин; 5,6,7,8-тетрахидро-пиридо[2,3-e][1,2,4]триазин; 5,6,7,8-тетрахидро-пиридо[3,2-d][1,2,3]триазин; и 5,6,7,8-тетрахидро-пиридо[2,3-d][1,2,3]триазин;

15. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа ефективно количество от съединение, съгласно претенция 1 и фармацевтичен носител.

16. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 15, характеризиращ се с това, че се използва за лечение или профилактика на състояние при млекопитаещо, където терапевтичната полза се достига чрез модулиране на клетъчен процес, медиран чрез Т-клетка.

17. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 15, характеризиращ се с това, че се използва за лечение

или профилактика на отхвърляне на трансплантант при млекопитаещо.

18. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 15, характеризиращ се с това, че се използва за лечение или профилактика на автоимунно заболяване при млекопитаещо.

19. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 15, характеризиращ се с това, че се използва за лечение или профилактика на възпалително заболяване при млекопитаещо.

20. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 15, характеризиращ се с това, че се използва за лечение или профилактика на алергия при млекопитаещо.

21. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 15, характеризиращ се с това, че се използва за лечение на Т-клетъчна левкемия или Т-клетъчна лимфома при млекопитаещо.

22. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 15 за лечение на заболяване при млекопитаещо, характеризиращ се с това, че лечението може да бъде повлияно чрез инхибиране активирането на Т-клетки или резултатите от споменатото активиране.

23. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 15, характеризиращ се с това, че съдържа допълнителен агент, който модулира имунната система на млекопитаещо, или който е антивъзпалителен агент.

24. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 15, характеризиращ се с това, че се използва за лечението на разстройство или състояние при млекопитаещо, избрано от групата, включваща астма, сenna хрема, копривна треска, детска екзема, атопичен дерматит и други алергични заболявания, включително медиране на антитяло (междинен тип), реакции на хиперчувствителност, отхвърляне на трансплантат, псориазис, улцеративен колит, заболяване на Crohn, лупус, мултиплицирана склероза, ревматоиден артрит, диабет тип I, автоимунни тироидни разстройства, Т-клетъчни увреждания, включващи Т-клетъчна левкемия и Т-клетъчна лимфома и заболяване на Alzheimer.

25. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 15, характеризиращ се с това, че инхибира тирозин киназа Lck при млекопитаещо.

26. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 15, характеризиращ се с това, че споменатото съединение се осигурява като негова фармацевтично приемлива сол, солват или хидрат.

27. Метод за инхибира протеин тирозин киназа Lck при млекопитаещо, характеризиращ се с това, че се прилага към споменатото млекопитаещо на ефективно количество от съединението, съгласно претенция 15.

28. Метод, съгласно претенция 27, характеризиращ се с това, че също се прилагат поотделно или в комбинация на един или повече допълнителни агенти,

които модулират имунен отговор на млекопитаещо или които са противовъзпалителни агенти.

29. Метод за лечение или профилактика на разстройство или състояние, избрано от астма, сенна хрема, копривна треска, детска екзема, атопични дерматити и други алергични заболявания, включително медирано антитяло (междинен тип), реакции на хиперчувствителност, отхвърляне на трансплантант, псориазис, усцеративен колит, заболяване на Crohn, лупус, мултиплицирана склероза, ревматоидни артрити, диабет тип I, автоимунни тироидни разстройства, Т-клетъчни увреждания, включващи Т-клетъчна левкемия и Т-клетъчна лимфома и заболяване на Alzheimer, характеризиращ се с това, че се състои в прилагане към споменатото млекопитаещо на количество от съединение, съгласно претенция 15, ефективно при лечение на споменатото състояние.

30. Метод за лечение или предотвратяване отхвърляне на трансплантант при млекопитаещо, характеризиращ се с това, че се състои в прилагане на ефективно количество от фармацевтичен състав, съгласно претенция 15.

31. Метод за лечение или предотвратяване автоимунно заболяване при млекопитаещо, характеризиращ се с това, че се състои в прилагане на ефективно количество от фармацевтичен състав, съгласно претенция 15.

13.05.02

121

32. Метод за лечение или предотвратяване възпалително заболяване при млекопитаещо, характеризиращ се с това, че се състои в прилагане на ефективно количество от фармацевтичен състав, съгласно претенция 15.

33. Метод за лечение или предотвратяване алергично заболяване при млекопитаещо, характеризиращ се с това, че се състои в прилагане на ефективно количество от фармацевтичен състав, съгласно претенция 15.