

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **032097**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.04.30

(21) Номер заявки
201691864

(22) Дата подачи заявки
2015.03.12

(51) Int. Cl. **C07D 413/12** (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ ИНГИБИТОРЫ СУК

(31) **61/955,487**

(32) **2014.03.19**

(33) **US**

(43) **2017.06.30**

(86) **PCT/EP2015/055228**

(87) **WO 2015/140051 2015.09.24**

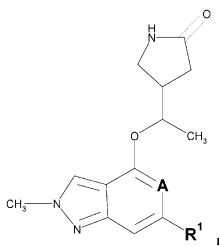
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Даманн Георг, Хоффманн Маттиас,
Клициц Ясна, Лэмб Дейвид Джеймс
(DE), Маккарти Клайв, Нейпайер
Спенсер, Парриш Карен, Скотт
Джон (GB), Свонтек-Фицджеральд
Дженифер Л. (US), Уолкер Эдуард
(GB)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(56) **WO-A1-2015017610
WO-A1-2013014060
WO-A1-2010015520
WO-A1-2011092128
WO-A1-0183485**

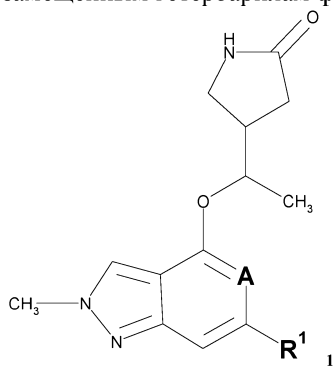
(57) Изобретение относится к новым замещенным гетероарилам формулы 1



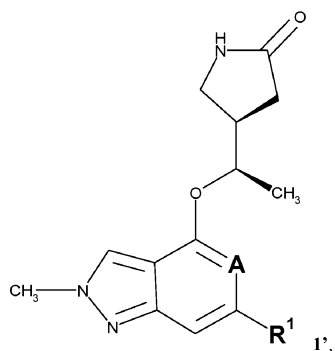
в которой А выбран из группы, включающей N и CH; и R¹ определен согласно п.1 формулы изобретения, и к указанным выше соединениям для лечения заболевания, выбранного из группы, включающей астму, ХОЗЛ, аллергический ринит, аллергический дерматит, эритематозную волчанку, волчаночный нефрит и ревматоидный артрит.

B1**032097****032097****B1**

Изобретение относится к новым замещенным гетероарилам формулы 1



или формулы 1'



где A выбран из группы, включающей N и CH; и
R¹ определен, как в п.1.

Кроме того, изобретение относится к указанным выше соединениям формулы 1 или формулы 1' для лечения заболевания, выбранного из группы, включающей астму, ХОЗЛ, аллергический ринит, аллергический дерматит, эритематозную волчанку, волчаночный нефрит и ревматоидный артрит.

1. Предпосылки создания изобретения

1.1. Ингибиторы SYK.

В настоящем изобретении описаны новые соединения, ингибирующие протеинкиназу SYK (тирозинкиназу селезенки), их получение и их приготовление, а также их применение для изготовления лекарственного средства.

SYK представляет собой внутриклеточную тирозинкиназу, которая выполняет важную функцию медиатора в сигнальной трансдукции различных рецепторов в В-клетках, тучных клетках, моноцитах, макрофагах, нейтрофилах, Т-клетках, дендритных клетках и эпителиальных клетках. Рецепторы, в которых SYK играет важную роль в сигнальной трансдукции, охватывают, например, рецепторы для IgE (FcεRI) и IgG (FcγR1) на тучных клетках и В-клетках, В-клеточный рецептор (BCR) и Т-клеточный рецептор (TCR) на В- и Т-клетках, ICAM1 рецептор (ICAM1R) на эпителиальных клетках дыхательных путей, DAP12-рецептор на естественных клетках-киллерах, дендритных клетках и остеокластах, рецептор дектин-1 на субпопуляции Т-хелперных клеток (Th-17 клетки), а также интегриновые рецепторы для β1-, β2- и β3-интегринов на нейтрофилах, моноцитах и макрофагах (Wong et al.; Expert Opin. Investig. Drugs (2004), 13(7), 743-762; Ulanova et al.; Expert Opin. Ther. Target (2005), 9(5), 901-921; Wang et al.; J. Immunol. (2006), 177, 6859-6870; Leib und Gut-Landmann et al.; Nature Immunology (2007), 8, 630-638; Slack et al, European J. Immunol. (2007), 37, 1600-1612). Лучше всего молекулярные процессы описаны для сигнальной трансдукции FcεRI. В тучных клетках связывание IgE с FcεRI вызывает перекрестное сшивание рецепторов IgE и рекрутинг и активацию Lyn (тирозинкиназа из семейства Src). Активная Lyn фосфорилирует так называемые мотивы ITAM, которые присутствуют во многих перечисленных выше рецепторах, и посредством этого генерирует участки связывания для SH2-домена SYK. В результате связывания с ITAM мотивом, SYK активируется и затем фосфорилирует различные субстраты, которые необходимы для высвобождения аллергических и воспалительных медиаторов, таких как, например, гистамин и В-гексоамидаза (ВНА), а также для синтеза липидных медиаторов, таких как, например, простагландины и лейкотриены.

Ввиду своей центральной функции в различных путях сигнальной трансдукции SYK рассматривали в качестве терапевтической мишени для различных заболеваний, таких как, например, аллергический ринит, астма, аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, остеопения, остеопороз, ХОЗЛ и различные лейкомии и лимфомы (Wong et al.; Expert Opin. Investig. Drugs (2004), 13(7), 743-762; Ulanova et al.; Expert Opin. Ther. Target (2005), 9(5), 901-921; Sigh и Masuda. Annual Reports в Medicinal Chemistry (2007), том 42; 379-391; Bajpai et al.; Expert Opin. Investig. Drugs (2008), том 15 (5); 641-659; Masuda и

Schmitz; PPT (2008), том 21; 461-467; Riccaboni et al, Drug Discovery Today (2010), том 00 (0); 517-530; Efremov и Luarenti, Expert Opin Investig Drugs. (2011), 20(5):623-36).

Аллергический ринит и астма представляют собой заболевания, связанные с аллергическими реакциями и воспалительными процессами и вовлекающие различные типы клеток, таких как, например, тучные клетки, эозинофилы, Т-клетки и дендритные клетки. После того, как произошло воздействие аллергенов, активируются высокоаффинные иммуноглобулиновые рецепторы для IgE (FcεR1) и IgG (FcγR1) и вызывают высвобождение провоспалительных медиаторов и бронхоконстрикторов. Таким образом, ингибитор активности SYK-киназы должен обладать способностью ингибировать эти стадии.

Ревматоидный артрит (РА) является аутоиммунным заболеванием, при котором постепенно разрушаются кости и структуры связок, окружающие суставы. В патофизиологии РА значительную роль играют В-клетки, как было доказано, например, при терапевтическом применении ритуксимаба, антитела, уничтожающего В-клетки. В дополнение к функции SYK в сигнальной трансдукции BCR (который после стимуляции также индуцирует высвобождение), SYK также играет важную роль в созревании и пролиферации В-клеток (Cheng et al. Nature (1995), 378, 303-306, Cornall et al, PNAS (2000), 97(4), 1713-1718). Таким образом, ингибитор активности киназы SYK может предложить терапевтический вариант для лечения аутоиммунных заболеваний, таких как РА и заболеваний с повышенной пролиферацией В-клеток, таких как, например, В-клеточные лимфомы.

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) характеризуется последовательным ухудшением функции легких и хроническим воспалением дыхательных путей, которое инициируется и производится всевозможными вредными веществами и способствует поддержанию течения заболевания. На клеточном уровне, в частности при ХОЗЛ происходит размножение Т-лимфоцитов, нейтрофилов, гранулоцитов и макрофагов. В особенности, происходит увеличение количества CD8-позитивных лимфоцитов, что непосредственно связано с ухудшением функции легких. Другим характерным признаком ХОЗЛ являются острые ухудшения функции легких (обострения), характеризующиеся вирусными (например, риновирус), или бактериальными (например, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*) инфекциями.

Принимая во внимание провоспалительную функцию SYK в макрофагах, Т-клетки и нейтрофилы, как описано выше (см.: Wong et al.; Expert Opin. Investig. Drugs (2004), 13(7), 743-762 и приведенные там ссылки), ингибитор активности киназы SYK может представлять собой новый терапевтический подход к лечению воспалительных процессов, лежащих в основе ХОЗЛ. Кроме того, было доказано, что SYK в эпителиальных клетках дыхательных путей участвует в ICAM1R-опосредованном поглощении и последующей репликации риновируса и, что миРНК в отношении SYK блокирует эти стадии (Wang et al.; J. Immunol. (2006), 177, 6859-6870; Lau et al.; J. Immunol. (2008), 180, 870-880). Таким образом, ингибитор активности киназы SYK может быть также использован в терапевтических целях при обострениях, вызванных риновирусами.

В различных исследованиях предполагают, что SYK участвует в злокачественной трансформации лимфоцитов (обобщено у Sigh and Masuda, Annual Reports in Medicinal Chemistry (2007), том 42; 379-391). Белок слияния TEL-SYK с конститутивной активностью SYK трансформированных В-клеток пациента с миелодиспластическим синдромом, конститутивно активный слитый белок ИТК-SYK был выделен у пациентов с периферическими Т-клеточными лимфомами (PTCL). Кроме этого, конститутивно активная SYK была обнаружена в клетках пациентов с В-клеточной лимфомой, в особенности в В-клеточной линии острого лимфобластного лейкоза (B-ALL), фолликулярной лимфомы (FL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточных лимфом и В-клеточных неходжкинских лимфом (NHLs), а также при остром миелоидном лейкозе (AML). Исходя из этих данных, представляется, что SYK является протоонкогеном в гемопоэтических клетках и представляет собой потенциальную мишень для лечения некоторых лейкозов и лимфом.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) является аутоиммунным заболеванием, при котором аутоантитела IgG к антигенам, присутствующим на тромбоцитах, связываются с тромбоцитами и разрушают их. Пациенты с ИТП имеют повышенный клиренс циркулирующих IgG-покрытых тромбоцитов через макрофаги в селезенке и печени. Ввиду провоспалительной FcγR-опосредованной функции SYK в макрофагах, ингибитор SYK рассматривают как обладающий терапевтическим преимуществом в FcγR-опосредованных цитопениях, таких как ИТП. В самом деле, ингибитор SYK R788 (R406) улучшал количества тромбоцитов в одноцентровом, открытом исследовании у пациентов с ИТП (Podolanczuk et al.; Blood (2009), 113, 3154-3169).

Буллезный пемфигоид (Ujiie et al. Journal of Dermatology 2010; 37: 194-204) является хроническим, аутоиммунным, субэпидермальным заболеванием кожи с образованием пузырей, которое редко затрагивает слизистые оболочки. Буллезный пемфигоид характеризуется наличием антител иммуноглобулина G (IgG), специфических к полудесмосомальным буллезным пемфигоидным антигенам BP230 (BPAg1) и BP180 (BPAg2). Пузырчатка обыкновенная (Venugopal et al. Dermatol. Clin. 2011;29:373-80) представляет собой хроническое заболевание кожи с образованием пузырей, причем поражения кожи редко сопровождаются зудом, но которые часто являются болезненными. Пузырчатка обыкновенная - это аутоиммунное заболевание, вызываемое антителами IgG, направленными как на десмоглеин 1, так и на десмоглеин 3,

приводящее к потере сцепления между кератиноцитами в эпидермисе. Оно отличается появлением обширных вялых волдырей и эрозий слизистых оболочек. При обоих заболеваниях, антитела IgG связываются с рецептором Fc гамма (Fc γ) и активируют Fc γ и передают нисходящие сигналы через киназу SYK. Таким образом, ингибитор активности киназы SYK, который блокирует передачу нисходящих сигналов от Fc γ , может быть использован с терапевтической целью для лечения пациентов с буллезным пемфигоидом и пузырчаткой обыкновенной.

Системная красная волчанка (SLE) является хроническим аутоиммунным заболеванием, которое, по существу, может затрагивать любой орган организма. Оно характеризуется многосистемным воспалением мелких сосудов и наличием аутоантител. Fc γ -дефицитные мыши были защищены от некоторых аспектов SLE в связанных с болезнью доклинических моделях, предполагая, что ингибитор SYK может оказывать терапевтическое благоприятное воздействие при SLE исходя из провоспалительной Fc γ -опосредованной функции SYK в различных клетках.

1.2. Известный уровень техники.

В качестве ингибиторов SYK известны 1,6-нафтиридины. Например, в патентах США № 3928367, 4017500, 4115395 и 4260759 описаны 5-амино-1,6-нафтиридины с противогрибковой и антибактериальной активностью. Помимо этого, в WO 99/18077 описаны 5-пиперазинил-1,6-нафтиридины в качестве антагонистов серотонина. Кроме того, в патенте США № 7321041 описаны замещенные 1,6-нафтиридины в качестве ингибиторов SYK, однако эти 1,6-нафтиридины имеют совершенно другой образец замещения в отличие от соединений в соответствии с настоящим изобретением. Также в WO 2011/092128 раскрыты 1,6-нафтиридины, замещенные в 5- и в 7-положениях.

В заявках WO 2012/167733, WO 2012/167423 и в WO 2012/123312 в качестве ингибиторов SYK раскрыты другие производные нафтиридина, такие как пиридо[3,4-b]пиразины, которые также были замещены в 5- и в 7-положениях.

Помимо всего прочего, в WO 01/83485 раскрыты замещенные имидазопиримидины и триазолопиримидины в качестве ингибиторов SYK, несмотря на то, что в WO 2008/113469 раскрыты замещенные имидазо- и триазолопиримидины в качестве GSK 3 β -ингибиторов.

Также в качестве ингибиторов SYK известны хинолоны. К примеру, как в WO 2006038041, так и в WO 2013014060 раскрыты хинолиновые соединения, которые замещены в 5- и 7-положении, тем не менее, образец замещения - в частности в 7-положении - полностью отличается от такового соединений формулы 1 согласно настоящему изобретению.

Теперь неожиданным образом было обнаружено, что соединения формул 1 и 1', а в частности соединения формул 1a, 1a', 1c, 1c', особенно пригодны для лечения болезней дыхательных путей, аллергических заболеваний, остеопороза, желудочно-кишечных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний и заболеваний периферической или центральной нервной системы, в особенности для лечения астмы, аллергического ринита, ревматоидного артрита, аллергического дерматита, эритематозной волчанки (SLE) и ХОЗЛ, в частности, потому, что все эти соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют следующие необходимые возможности:

высокое ингибирование SYK (отражено посредством "низких" значений IC₅₀ в отношении ингибирования SYK);

очень низкое ингибирование киназы Аврора В (отражено посредством "высоких" значений IC₅₀ в отношении ингибирования AURB);

низкое ингибирование киназы FLT-3 (отражено посредством "высоких" значений IC₅₀ в отношении ингибирования FLT-3);

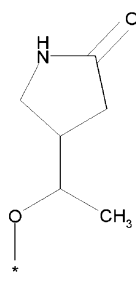
низкое ингибирование киназы GSK3 β (отражено посредством "высоких" значений IC₅₀ в отношении ингибирования GSK3 β).

Для специалиста в данной области было совершенно неожиданным то, что соединения формулы 1 и 1' согласно настоящему изобретению имеют некоторые существенные структурные различия по сравнению с соединениями из ранее известного уровня техники. К примеру, соединения формул 1 и 1' согласно настоящему изобретению отличаются от ранее известных 1,6-нафтиридинов, хинолонов, пиридо[3,4-b]пирaziнов, имидазопиримидинов и триазолопиримидинов тем, что они сочетают следующие признаки:

все они обладают разными модификациями ядра в центральной бициклической гетероароматической кольцевой системе (например, модификации ядра, приводящие к образованию бензопиразолов и т.д.);

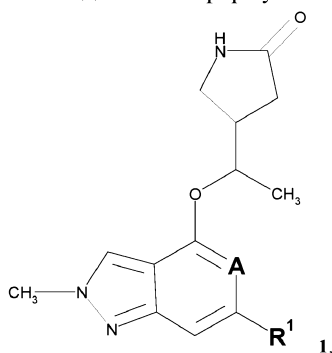
все они имеют замещение метильной группы, присоединенной к положению Е в формуле 1 и/или 1';

все они имеют остаток формулы Т



2. Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы 1



в которой A выбран из группы, включающей N и CH;

R¹ выбирают из группы, включающей C₆₋₁₀арил, Het и Гетарил, который необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями Z,

при этом каждый Z представляет собой заместитель, выбранный из группы, которая включает -ОН, оксо, -CN, галоген, -C₁₋₆алкил, -O-C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃алкилен)-O-(C₁₋₃алкил), -O-Het,

где, в случае если Z выбран из группы, включающей 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил и -O-Het, этот Z может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями X,

при этом каждый X выбирают из группы, включающей галоген, -ОН, оксо, -C₁₋₄алкил, -O-C₁₋₄алкил, -C₁₋₄галогеналкил, -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het, Гетарил, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂,

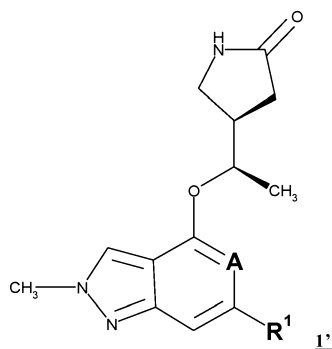
где, в случае если X выбран из группы, включающей -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het и Гетарил, этот X может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями группы, выбранной из оксо, -ОН, галогена и C₁₋₃алкила;

Het выбирают из группы, включающей 5-6-членный моноциклический гетероцикл с 1, 2, 3 или 4 гетероатомами, каждый из которых независимо друг от друга выбран из N, S и O, и 9-11-членный бициклический гетероцикл с 1, 2, 3 или 4 гетероатомами, каждый из которых независимо друг от друга выбран из N, S и O;

Гетарил выбирают из группы, включающей 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое соединение с 1, 2, 3 или 4 гетероатомами, каждый из которых независимо друг от друга выбран из N, S и O; 9-11-членное бициклическое гетероароматическое соединение с 1, 2, 3 или 4 гетероатомами, каждый из которых независимо друг от друга выбран из N, S и O,

и к фармацевтически приемлемым солям указанных выше соединений.

Предпочтительный вариант осуществления согласно настоящему изобретению относится к указанным выше соединениям формулы 1'



в которой остатки A, Het, Гетарил и R¹ определены, как указано выше, и к фармацевтически приемлемым солям указанных выше соединений.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к приведенным выше соединениям формулы 1 или формулы 1', где

R¹ выбирают из группы, включающей фенил, Het и Гетарил; который необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями Z,

при этом каждый Z представляет собой заместитель, выбранный из группы, которая включает -ОН, оксо, -CN, галоген, -C₁₋₆алкил, -O-C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃алкилен)-O-(C₁₋₃алкил), -O-Het,

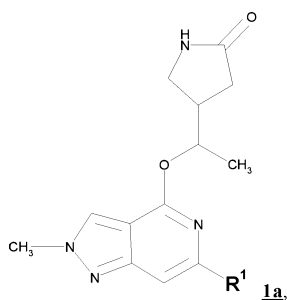
где, в случае если Z выбран из группы, включающей 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил и -O-Het, этот Z может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями X,

при этом каждый X выбирают из группы, включающей галоген, оксо, -C₁₋₄алкил, -O-C₁₋₄алкил, -C₁₋₄галогеналкил, -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het, Гетарил, -NH₂,

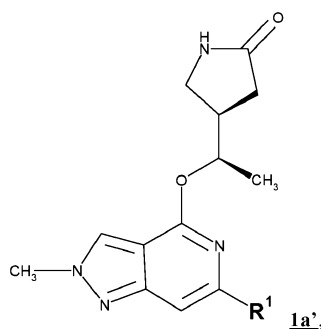
где, в случае если X выбран из группы, включающей -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het и Гетарил, этот X может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями группы, выбранной из оксо, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила,

и к фармацевтически приемлемым солям указанных выше соединений.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к приведенным выше соединениям формулы 1a



или формулы 1a'



где R¹ выбирают из группы, включающей фенил, Het и Гетарил; который необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями Z,

при этом каждый Z представляет собой заместитель, выбранный из группы, которая включает -ОН, оксо, -CN, галоген, -C₁₋₆алкил, -O-C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃алкилен)-O-(C₁₋₃алкил), -O-Het,

где, в случае если Z выбран из группы, включающей 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил и -O-Het, этот Z может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями X,

при этом каждый X выбирают из группы, включающей галоген, оксо, -C₁₋₄алкил, -O-C₁₋₄алкил, -C₁₋₄галогеналкил, -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het, Гетарил, -NH₂,

где, в случае если X выбран из группы, включающей -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het и Гетарил, этот X может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями группы, выбранной из оксо, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила,

и к фармацевтически приемлемым солям указанных выше соединений.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям приведенной выше формулы 1a или формулы 1a', где

R¹ или представляет собой моноциклическое 5-6-членное гетероароматическое соединение с 1, 2 или 3 гетероатомами, каждый из которых независимо друг от друга выбран из группы, включающей N, O и S, или 9-11-членное бициклическое гетероароматическое соединение с 1, 2, 3 или 4 гетероатомами, каждый из которых независимо друг от друга выбран из группы, включающей N, O и S,

этот R¹-остаток присоединен к остальной части молекулы или через C-атом, или через N-атом и необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями Z,

при этом каждый Z представляет собой заместитель, выбранный из группы, которая включает -ОН, оксо, -CN, галоген, -метил, -этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, -O-C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃алкилен)-O-(C₁₋₃алкил), -O-Het,

где, в случае если Z выбран из группы, включающей 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил и -O-Het, этот Z может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями X,

при этом каждый X выбирают из группы, включающей галоген, оксо, -C₁₋₄алкил, -O-C₁₋₄алкил, -C₁₋₄галогеналкил, -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het, Гетарил, -NH₂,

где, в случае если X выбран из группы, включающей -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het и Гетарил, этот X может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями группы, выбранной из оксо, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила,

и к фармацевтически приемлемым солям указанных выше соединений.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения относится к указанным выше соединениям приведенной выше формулы 1a или формулы 1a', где

R¹ выбирают из группы, включающей пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пирролил, имидазол, пиазол, тиазол, фуранил, пиазолпиридинил, индазол, тиазол, имидазопиридинил и индолил,

этот R¹-остаток присоединен к остальной части молекулы или через С-атом, или через N-атом и необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями Z,

при этом каждый Z представляет собой заместитель, выбранный из группы, которая включает -ОН, оксо, -CN, галоген, -метил, -этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, -O-метил, -O-этил, О-пропил, О-бутил, -C₁₋₃галогеналкил, 3-, 4-, 5- или 6-членный циклоалкил, Het, Гетарил, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃алкилен)-O-(C₁₋₃алкил), -O-Het,

где, в случае если Z выбран из группы, включающей 3-, 4-, 5- или 6-членный циклоалкил, Het, Гетарил и -O-Het, этот Z может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями X,

при этом каждый X выбирают из группы, включающей галоген, оксо, -C₁₋₄алкил, -O-C₁₋₄алкил, -C₁₋₄галогеналкил, -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het, Гетарил, -NH₂,

где, в случае если X выбран из группы, включающей -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het и Гетарил, этот X может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями группы, выбранной из оксо, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила,

и к фармацевтически приемлемым солям указанных выше соединений.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения относится к указанным выше соединениям приведенной выше формулы 1a или формулы 1a', где

R¹ представляет собой фенил, который необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями Z,

при этом каждый Z представляет собой заместитель, выбранный из группы, которая включает -ОН, оксо, -CN, галоген, -C₁₋₆алкил, -O-C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃алкилен)-O-(C₁₋₃алкил), -O-Het,

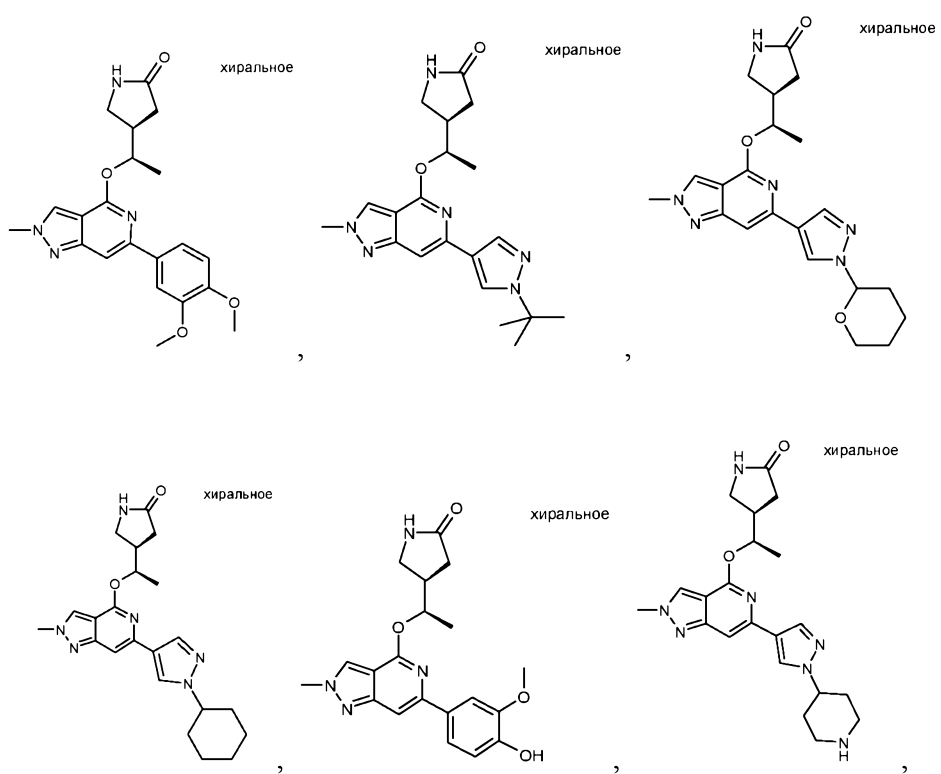
где, в случае если Z выбран из группы, включающей 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил и -O-Het, этот Z может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями X,

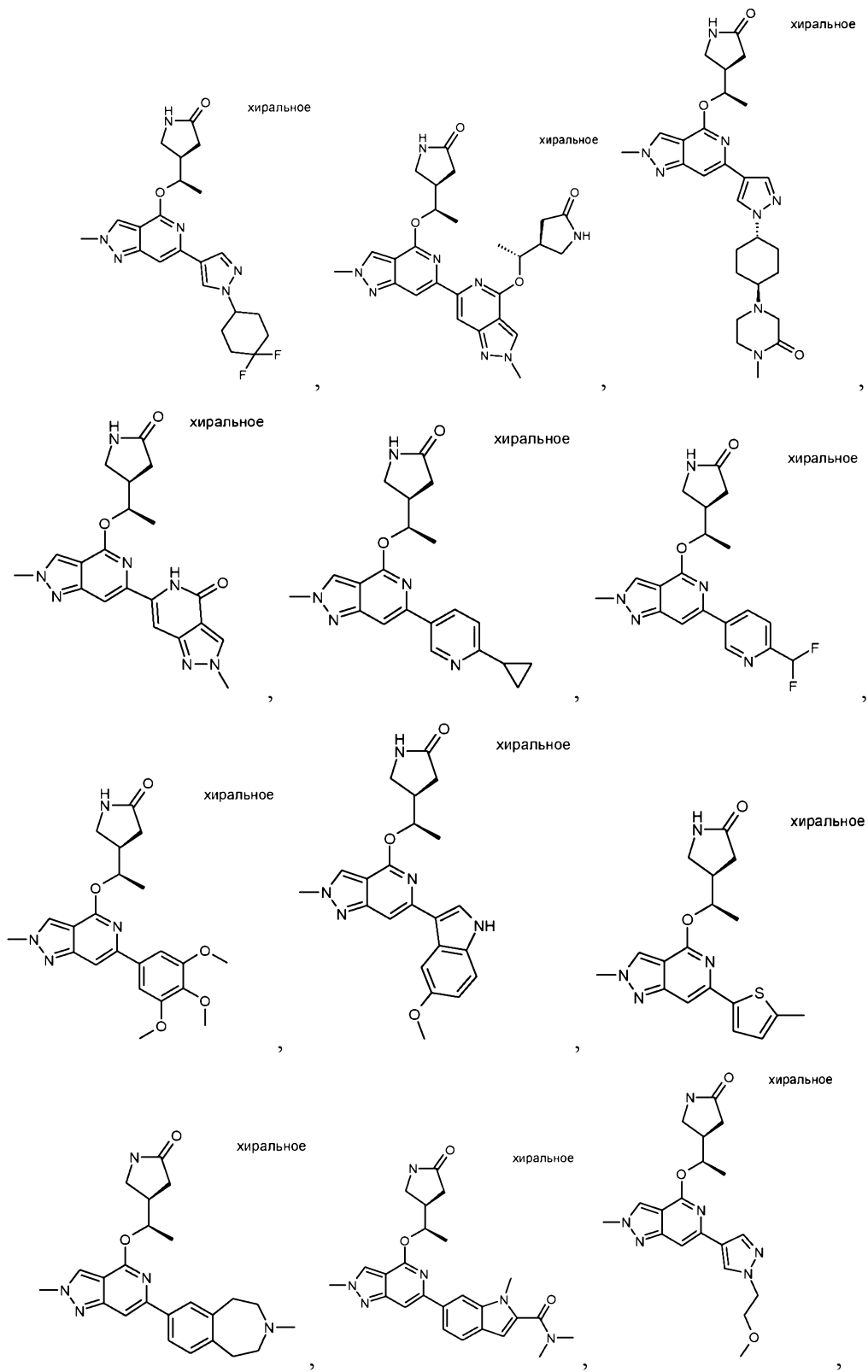
при этом каждый X выбирают из группы, включающей галоген, оксо, -C₁₋₄алкил, -O-C₁₋₄алкил, -C₁₋₄галогеналкил, -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het, Гетарил, -NH₂,

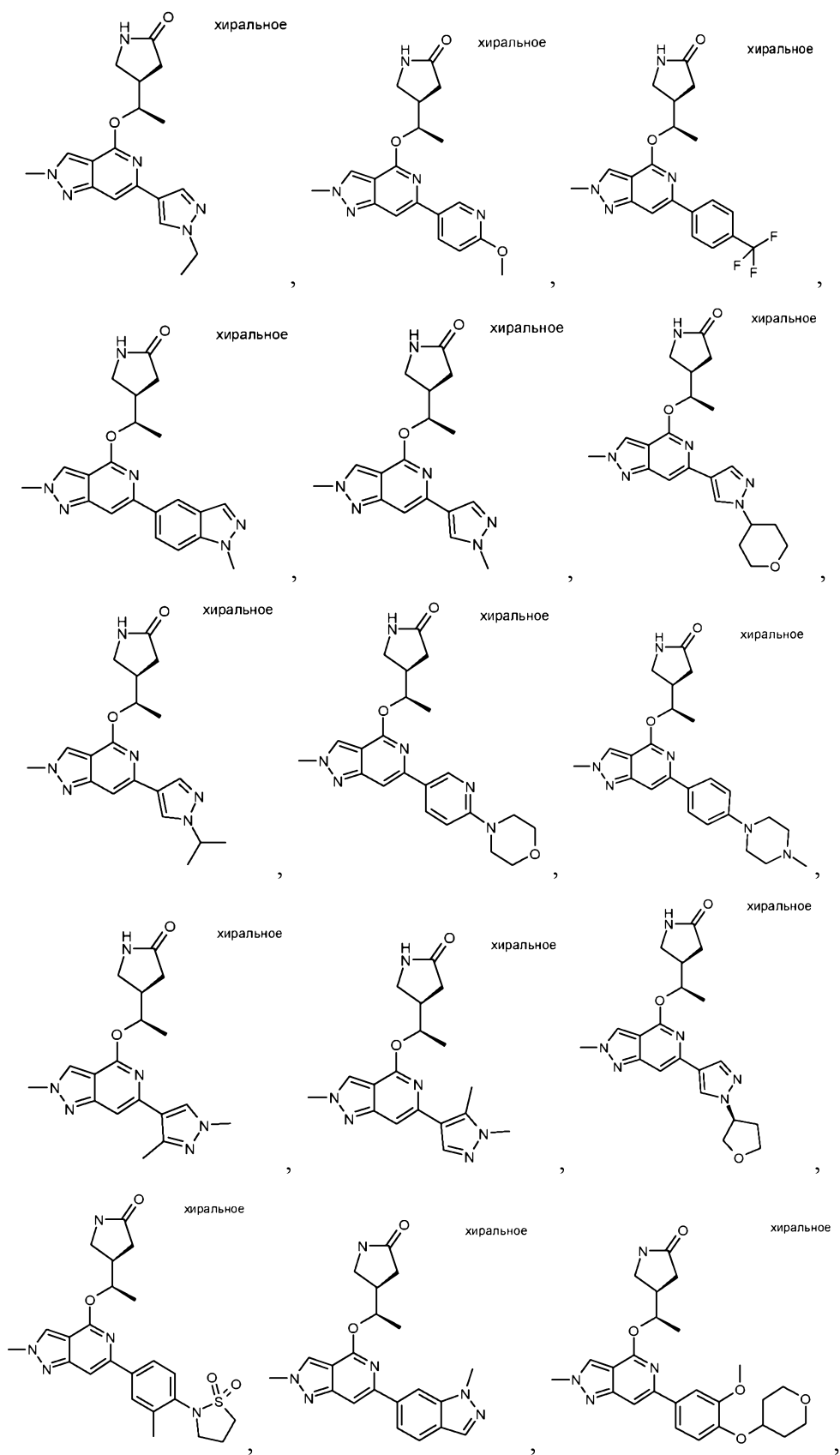
где, в случае если X выбран из группы, включающей -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het и Гетарил, этот X может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями группы, выбранной из оксо, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила,

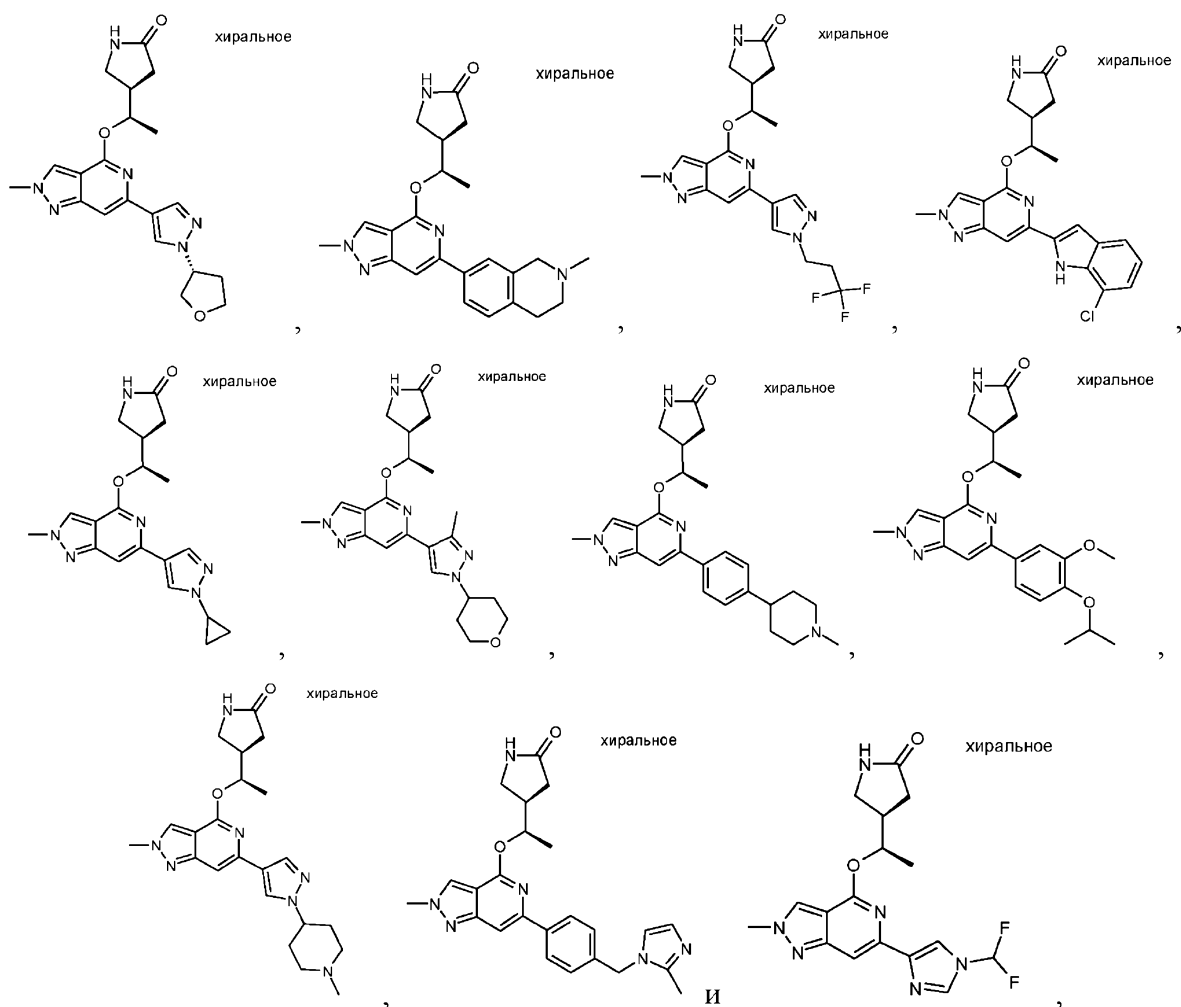
и к фармацевтически приемлемым солям указанных выше соединений.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к указанным выше соединениям приведенной выше формулы 1a или формулы 1a', которые выбирают из группы, включающей



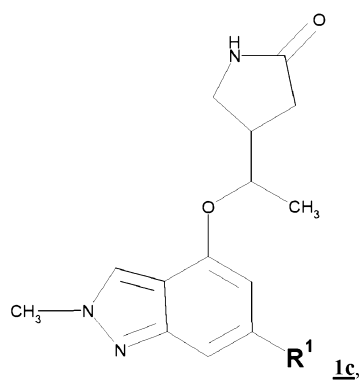




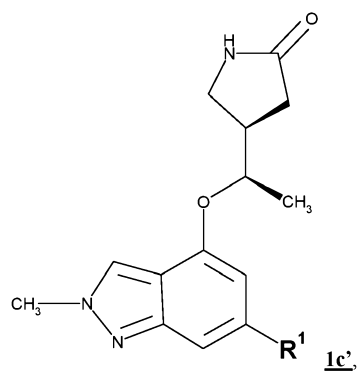


и к фармацевтически приемлемым солям указанных выше соединений.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы 1с



или формулы 1с'



в которой R^1 выбирают из группы, включающей фенил, Het и Гетарил; который необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями Z,

при этом каждый Z представляет собой заместитель, выбранный из группы, которая включает

-ОН, оксо, -CN, галоген, -C₁₋₆алкил, -O-C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃алкилен)-O-(C₁₋₃алкил), -O-Het,

где, в случае если Z выбран из группы, включающей 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил и -O-Het, этот Z может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями X,

при этом каждый X выбирают из группы, включающей галоген, оксо, -C₁₋₄алкил, -O-C₁₋₄алкил, -C₁₋₄галогеналкил, -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het, -NH₂,

где, в случае если X выбран из группы, включающей -O-(C₁₋₄алкилен)-Het и Het, этот X может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями группы, выбранной из оксо, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила,

и к фармацевтически приемлемым солям указанных выше соединений.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанным выше соединениям приведенной выше формулы 1с или формулы 1с', где

R^1 представляет собой или моноциклическое 5-6-членное гетероароматическое соединение с 1, 2 или 3 гетероатомами, каждый из которых независимо друг от друга выбран из группы, включающей N, O и S, или 9-11-членное бициклическое гетероароматическое соединение с 1, 2, 3 или 4 гетероатомами, каждый из которых независимо друг от друга выбран из группы, включающей N, O и S,

этот R^1 -остаток присоединен к остальной части молекулы или через С-атом, или через N-атом и необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями Z,

при этом каждый Z представляет собой заместитель, выбранный из группы, которая включает -ОН, оксо, -CN, галоген, -метил, -этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, -O-C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃алкилен)-O-(C₁₋₃алкил), -O-Het, который необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями X,

при этом каждый X выбирают из группы, включающей галоген, оксо, -C₁₋₄алкил, -O-C₁₋₄алкил, -C₁₋₄галогеналкил, -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het, -NH₂,

где, в случае если X выбран из группы, включающей -O-(C₁₋₄алкилен)-Het и Het, этот X может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями группы, выбранной из оксо, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила,

и к фармацевтически приемлемым солям указанных выше соединений.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанным выше соединениям приведенной выше формулы 1с или формулы 1с', где

R^1 выбирают из группы, включающей пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пирролил, имидазол, пирозол, тиофенил, фуранил, пиразолопиридинил, индазол, тиазол, имидазопиридинил и индолил,

этот R^1 -остаток присоединен к остальной части молекулы или через С-атом, или через N-атом и необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями Z,

при этом каждый Z представляет собой заместитель, выбранный из группы, которая включает -ОН, оксо, -CN, галоген, -метил, -этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, -O-метил, -O-этил, О-пропил, О-бутил, -C₁₋₃галогеналкил, 3-, 4-, 5- или 6-членный циклоалкил, Het, Гетарил, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃алкилен)-O-(C₁₋₃алкил), -O-Het,

где, в случае если Z выбран из группы, включающей 3-, 4-, 5- или 6-членный циклоалкил, Het и Гетарил, этот Z может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями X,

при этом каждый X выбирают из группы, включающей галоген, оксо, -C₁₋₄алкил, -O-C₁₋₄алкил, -C₁₋₄галогеналкил, -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het, -NH₂,

где, в случае если X выбран из группы, включающей -O-(C₁₋₄алкилен)-Het и Het, этот X может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями группы, выбранной из оксо, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила,

и к фармацевтически приемлемым солям указанных выше соединений.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к указанным выше соединениям приведенной выше формулы 1с или формулы 1с', где

R^1 представляет собой фенил, который необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями Z,

при этом каждый Z представляет собой заместитель, выбранный из группы, которая включает -ОН, оксо, -CN, галоген, -C₁₋₆алкил, -O-C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃алкилен)-O-(C₁₋₃алкил), -O-Het,

где, в случае если Z выбран из группы, включающей 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил и -O-Het, этот Z может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями

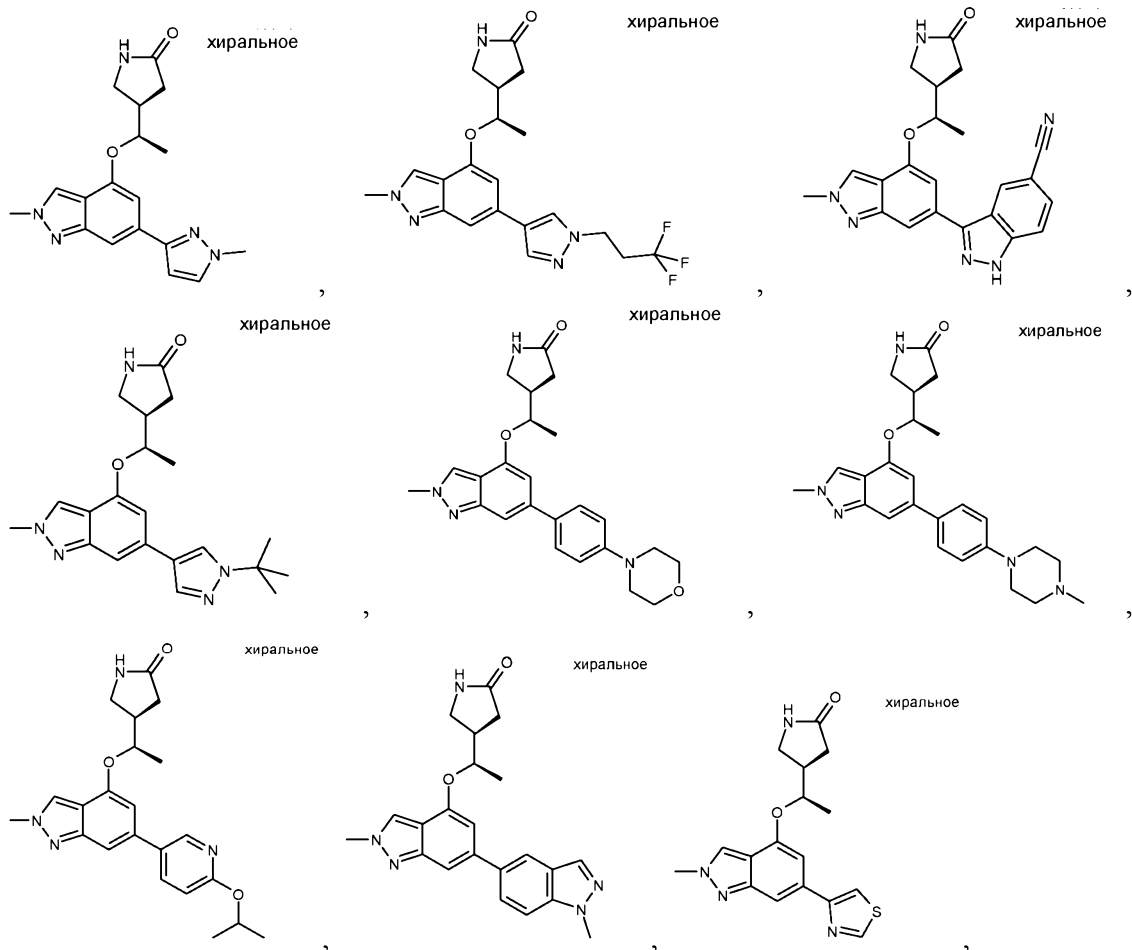
ми X,

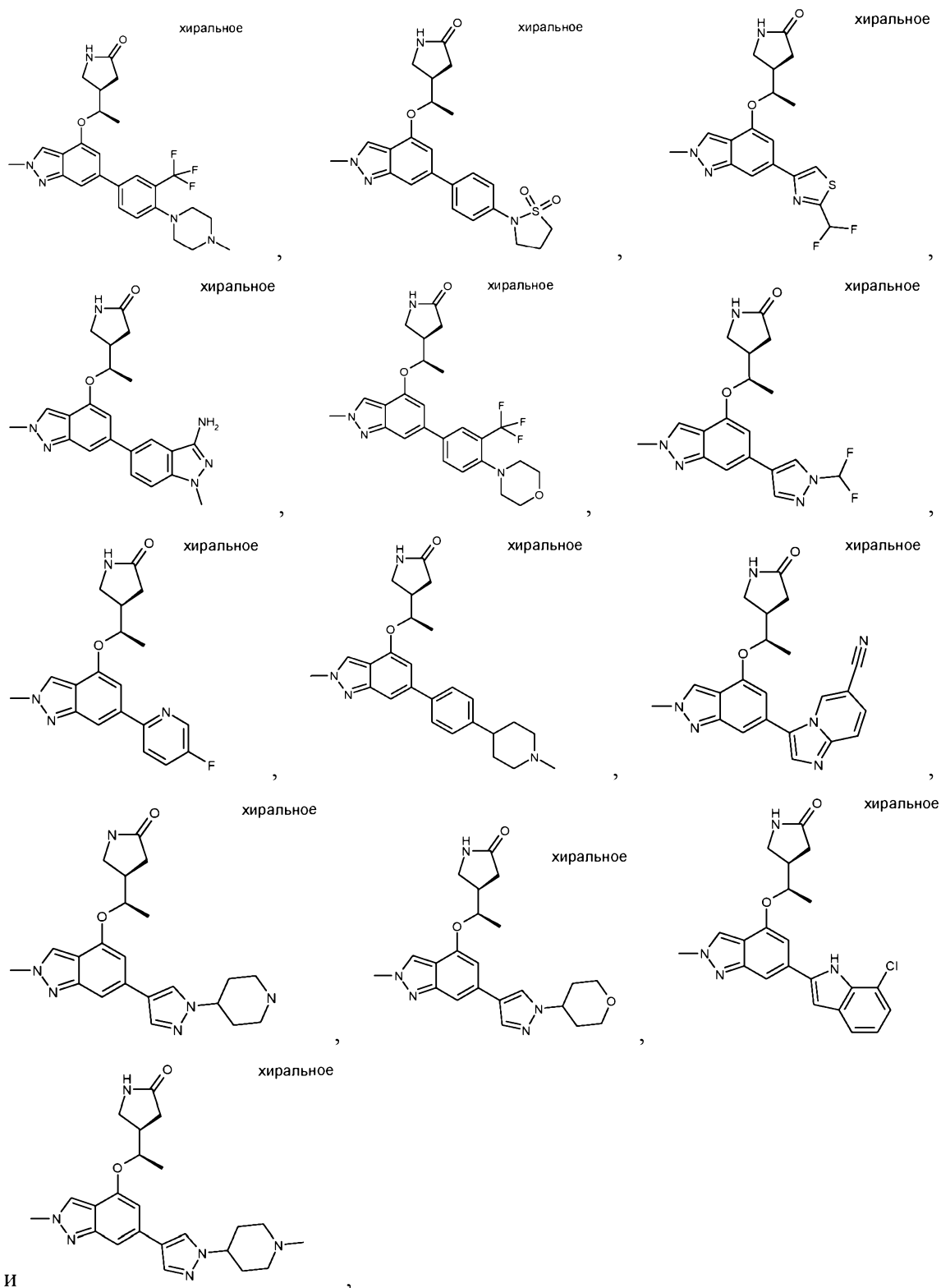
при этом каждый X выбирают из группы, включающей галоген, оксо, -C₁₋₄алкил, -O-C₁₋₄алкил, -C₁₋₄галогеналкил, -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het, -NH₂,

где, в случае если X выбран из группы, включающей -O-(C₁₋₄алкилен)-Het и Het, этот X может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями группы, выбранной из оксо, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила и трет-бутила,

и к фармацевтически приемлемым солям указанных выше соединений.

В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к указанным выше соединениям приведенной выше формулы 1с или формулы 1с', которые выбирают из группы, включающей

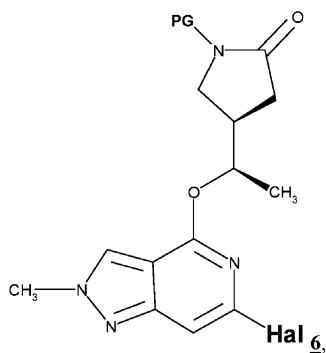




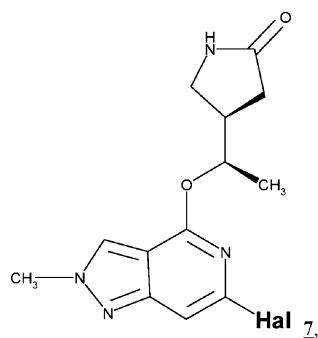
и

и к фармацевтически приемлемым солям указанных выше соединений.

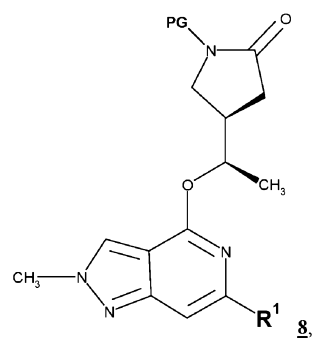
В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к промежуточному соединению, выбранному из группы, включающей формулу 6



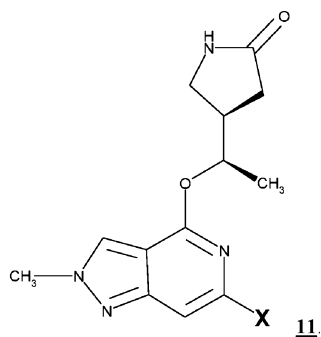
формулу 7



формулу 8



и формулу 11



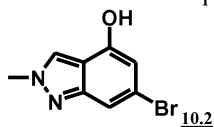
где R¹ определен выше или является таким, как определен в п.1;

Hal представляет собой Cl или Br;

PG означает защитную группу, выбранную из группы, включающей бензил, 1-фенилэтил, 1-(4-метоксифенил)этил,

X представляет собой -B(OH)₂, -пинаколовый эфир бороновой кислоты, -трифторборат или -SnBu₃.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к промежуточному соединению формулы 10.2



В другом аспекте настоящее изобретение относится к одному из указанных выше соединений фор-

мулы 1 или 1' (или любой из подформулы 1a, 1a', 1c, 1c') для лечения заболевания, которое можно лечить путем ингибирования фермента SYK.

В другом предпочтительном аспекте настоящее изобретение относится к одному из указанных выше соединений формулы 1 или 1' (или любой из подформулы 1a, 1a', 1c, 1c') для лечения заболевания, выбранного из группы, включающей аллергический ринит, астму, ХОЗЛ, респираторный дистресс-синдром взрослых, бронхит, В-клеточную лимфому, дерматит и контактный дерматит, аллергический дерматит, аллергический риноконъюнктивит, ревматоидный артрит, антифосфолипидный синдром, болезнь Бергера, синдром Эванса, неспецифический язвенный колит, аллергический гломерулонефрит, гранулоцитопению, синдром Гудпасчера, гепатит, пурпuru Шенлейна-Геноха, гиперсенситивный васкулит, иммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную гемолитическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпuru, синдром Кавасаки, аллергический конъюнктивит, эритематозную волчанку, волчаночный нефрит, мантийноклеточную лимфому, нейтропению, наследственный боковой склероз, артериосклероз, болезнь Крона, рассеянный склероз, тяжелую миастению, остеопороз, остеолитические заболевания, остеопению, псориаз, синдром Шегрена, склеродермию, Т-клеточную лимфому, крапивницу/ангиоэдему, гранулематоз Вегенера и глютенную болезнь.

В другом предпочтительном аспекте настоящее изобретение относится к приведенным выше соединениям формулы 1 или 1' (или любой из подформулы 1a, 1a', 1c, 1c') для лечения заболевания, выбранного из группы, включающей астму, ХОЗЛ, аллергический ринит, респираторный дистресс-синдром взрослых, бронхит, аллергический дерматит, контактный дерматит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпuru, ревматоидный артрит, эритематозную волчанку, волчаночный нефрит и аллергический риноконъюнктивит.

В другом особенно предпочтительном аспекте настоящее изобретение относится к приведенным выше соединениям формулы 1 или 1' (или любой из подформулы 1a, 1a', 1c, 1c') для лечения заболевания, выбранного из группы, включающей астму, ХОЗЛ, аллергический ринит, аллергический дерматит, эритематозную волчанку, волчаночный нефрит и ревматоидный артрит.

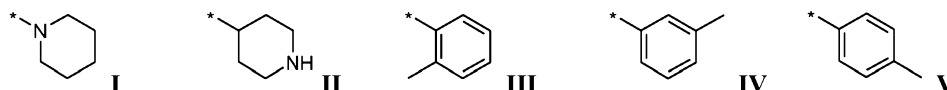
В другом предпочтительном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим одно или несколько указанных выше соединений формулы 1 или 1' (или любой из подформулы 1a, 1a', 1c, 1c') и фармацевтически приемлемый наполнитель.

В другом предпочтительном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим одно или несколько соединений из указанных выше соединений формулы 1 или 1' (или любой из подформулы 1a, 1a', 1c, 1c') в комбинации с активным веществом, выбранным из группы, включающей антихолинэргические средства, бета-миметики, кортикостероиды, PDE4-ингибиторы, EGFR-ингибиторы, LTD4-антагонисты, CCR3-ингибиторы, iNOS-ингибиторы, CRTH2-антагонисты, ингибиторы HMG-CoA-редуктазы и HCPBC.

3. Используемые термины и определения

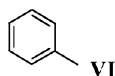
Если не указано иное, то все заместители являются независимыми друг от друга. Если, например, число C₁₋₆алкильных групп являются возможными заместителями в группе, в случае трех заместителей, например, то C₁₋₆алкил может представлять собой, независимо друг от друга, метил, н-пропил и трет-бутил.

В объеме притязаний настоящего изобретения, в определении возможных заместителей они также могут присутствовать в виде структурной формулы. Звездочку (*) в структурной формуле заместителя следует понимать как представляющую собой точку присоединения к остальной части молекулы. Кроме того, атом заместителя, следующий за точкой присоединения, следует понимать как находящийся в положении 1. Таким образом, например, группы N-пиперидинил (I), 4-пиперидинил (II), 2-толил (III), 3-толил (IV) и 4-толил (V) представлены в виде нижеследующих:



Если звездочка отсутствует (*) в структурной формуле заместителя, то каждый атом водорода может быть удален в заместителе и таким образом, освобожденная валентность может служить в качестве места связывания с остальной частью молекулы.

Таким образом, например, VI может представлять собой 2-толил, 3-толил, 4-толил и бензил:



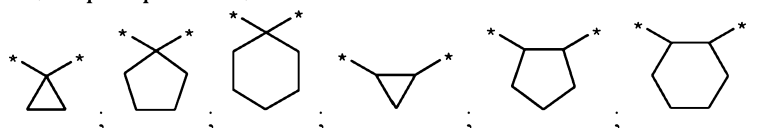
Альтернативно * в контексте настоящего изобретения X₁ также следует понимать как точку присоединения группы R¹ к структуре формулы 1 и X₂ как точку присоединения группы R² к структуре формулы 1.

Термин "C₁₋₆алкил" (включая те, которые являются частью других групп) означает разветвленные или неразветвленные алкильные группы с 1-6 атомами углерода, и термин "C₁₋₃алкил" означает разветвленные или неразветвленные алкильные группы с 1-3 атомами углерода. "C₁₋₄алкил" соответственно означает разветвленные или неразветвленные алкильные группы с 1-4 атомами углерода. Предпочтительны

алкильные группы с 1-4 атомами углерода. Их примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, нео-пентил или гексил. Со-кращения Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu и т.д., также необязательно могут быть использованы для приведенных выше групп. Если не указано иное, определения пропил, бутил, пентил и гексил включают все возможные изомерные формы соответствующих групп. Таким образом, например, пропил включает н-пропил и изопропил, бутил включает изобутил, втор-бутил и трет-бутил и т.д.

Термин "C₁₋₆алкилен" (включая те, которые являются частью других групп) означает разветвленные или неразветвленные алкиленовые группы с 1-6 атомами углерода, и термин "C₁₋₄алкилен" означает разветвленные или неразветвленные алкиленовые группы с 1-4 атомами углерода. Предпочтительны алкиленовые группы с 1-4 атомами углерода. Их примеры включают метилен, этилен, пропилен, 1-метилэтилен, бутилен, 1-метилпропилен, 1,1-диметилэтилен, 1,2-диметилэтилен, пентилен, 1,1-диметилпропилен, 2,2-диметилпропилен, 1,2-диметилпропилен, 1,3-диметилпропилен или гексилен. Если не указано иное, определения пропилен, бутилен, пентилен и гексилен включают все возможные изомерные формы соответствующих групп с одинаковым числом атомов углерода. Таким образом, например, пропилен включает также 1-метилэтилен и бутилен включает 1-метилпропилен, 1,1-диметилэтилен, 1,2-диметилэтилен.

Если углеродная цепь замещена группой, которая вместе с одним или двумя атомами углерода алкиленовой цепи образует карбоциклическое кольцо с 3, 5 или 6 атомами углерода, это включает, в числе других, нижеследующие примеры колец:



Термин "C₂₋₆алкенил" (включая те, которые являются частью других групп) означает разветвленные или неразветвленные алкенильные группы с 2-6 атомами углерода, и термин "C₂₋₄алкенил" означает разветвленные или неразветвленные алкенильные группы с 2-4 атомами углерода, при условии, что они имеют по меньшей мере одну двойную связь. Предпочтительны алкенильные группы с 2-4 атомами углерода. Примеры включают этенил или винил, пропенил, бутенил, пентенил или гексенил. Если не указано иное, то определения пропенил, бутенил, пентенил и гексенил включают все возможные изомерные формы соответствующих групп. Таким образом, например, пропенил включает 1-пропенил и 2-пропенил, бутенил включает 1-, 2- и 3-бутенил, 1-метил-1-пропенил, 1-метил-2-пропенил и т.д.

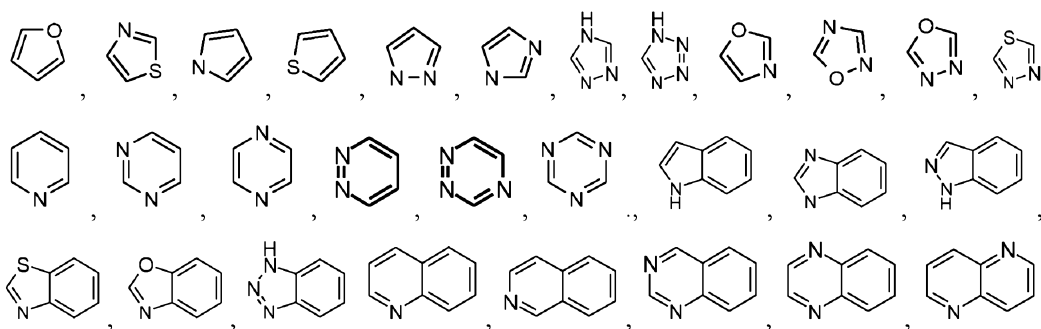
Термин "C₂₋₆алкенилен" (включая те, которые являются частью других групп) означает разветвленные или неразветвленные алкениленовые группы с 2-6 атомами углерода, и термин "C₂₋₄алкенилен" означает разветвленные или неразветвленные алкениленовые группы с 2-4 атомами углерода. Предпочтительны алкениленовые группы с 2-4 атомами углерода. Их примеры включают этенилен, пропенилен, 1-метилэтенилен, бутенилен, 1-метилпропенилен, 1,1-диметилэтенилен, 1, 2-диметилэтенилен, пентенилен, 1,1-диметилпропенилен, 2,2-диметилпропенилен, 1,2-диметилпропенилен, 1,3-диметилпропенилен или гексенилен. Если не указано иное, определения пропенилен, бутенилен, пентенилен и гексенилен включают все возможные изомерные формы соответствующих групп с одинаковым количеством атомов углерода. Таким образом, например, пропенил также включает 1-метилэтенилен и бутенилен включает 1-метилпропенилен, 1,1-диметилэтенилен, 1,2-диметилэтенилен.

Термин "арил" (включая те, которые являются частью других групп) означает ароматические кольцевые системы с 6 или 10 атомами углерода. Примеры включают фенил или нафтил, предпочтительной арильной группой является фенил. Если не указано иное, то ароматические группы могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из числа метила, этила, изопропила, трет-бутила, гидрокси, фтора, хлора, брома и йода.

Термин "арил-C₁₋₆алкилен" (включая те, которые являются частью других групп) означает разветвленные или неразветвленные алкиленовые группы с 1-6 атомами углерода, которые замещены ароматической кольцевой системой с 6 или 10 атомами углерода. Примеры включают бензил, 1- или 2-фенилэтил или 1- или 2-нафтилэтил. Если не указано иное, то ароматические группы могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из числа метила, этила, изопропила, трет-бутила, гидрокси, фтора, хлора, брома и йода.

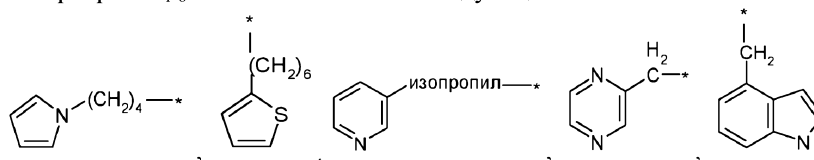
Термин "гетероарил-C₁₋₆алкилен" (включая те, которые являются частью других групп) означает, даже если они уже включены в "арил-C₁₋₆алкилен", разветвленные и неразветвленные алкиленовые группы с 1-6 атомами углерода, которые замещены гетероарилом.

Если конкретно не определено иное, гетероарил такого рода включает 5- или 6-членные гетероциклические ароматические группы или 5-10-членные, бициклические гетероарильные кольца, которые могут содержать один, два, три или четыре гетероатома, выбранных из числа кислорода, серы и азота, и содержать столько конъюгированных двойных связей, что образуется ароматическая система. Далее приведены примеры 5- или 6-членных гетероциклических ароматических групп или бициклических гетероарильных колец:



Если не указано иное, эти гетероарилы могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из числа метила, этила, изопропила, трет-бутила, гидроксигруппы, фтора, хлора, брома и йода.

Примерами гетероарил- C_{1-6} алкиленов являются следующие:

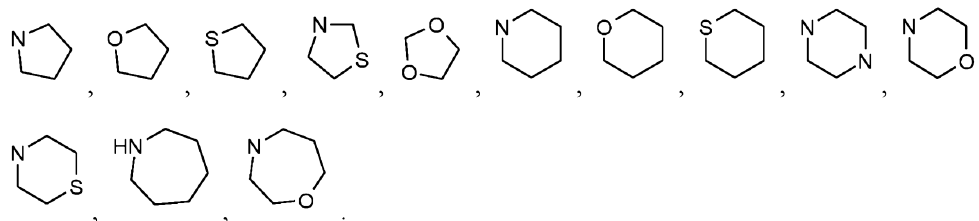


Термин " C_{1-6} галогеналкил" (включая те, которые являются частью других групп) означает разветвленные или неразветвленные алкильные группы с 1-6 атомами углерода, которые замещены одним или несколькими атомами галогена. Термин " C_{1-4} алкил" означает разветвленные или неразветвленные алкильные группы с 1-4 атомами углерода, которые замещены одним или несколькими атомами галогена. Предпочтительны алкильные группы с 1-4 атомами углерода. Примеры включают CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 .

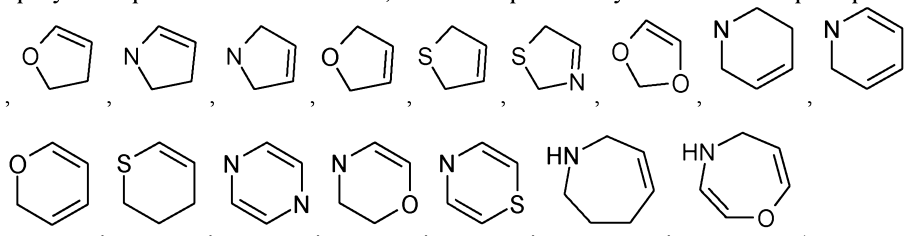
Термин " C_{3-7} циклоалкил" (включая те, которые являются частью других групп) означает циклические алкильные группы с 3-7 атомами углерода, если конкретно не определено иное. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил. Если не указано иное, то циклические алкильные группы могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из числа метила, этила, изопропила, трет-бутила, гидроксигруппы, фтора, хлора, брома и йода.

Если конкретно не определено иное, то термин " C_{3-10} циклоалкил" также означает моноциклические алкильные группы с 3-7 атомами углерода, а также бициклические алкильные группы с 7-10 атомами углерода или моноциклические алкильные группы, которые соединены по меньшей мере одним C_{1-3} углеродным мостиком.

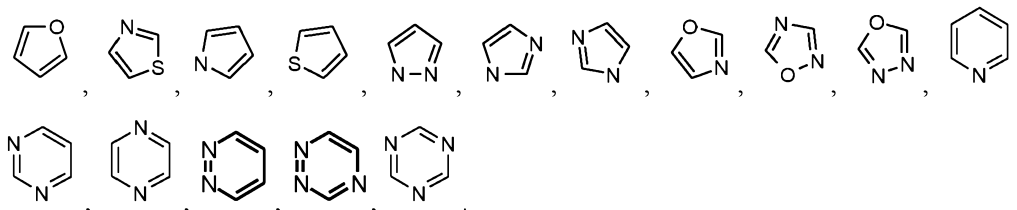
Термин "гетероциклические кольца" или "гетероцикл" означает, если не указано иное, 5-, 6- или 7-членные, насыщенные, частично насыщенные или ненасыщенные гетероциклические кольца, которые могут содержать один, два или три гетероатома, выбранных из числа кислорода, серы и азота, тогда как кольцо может быть соединено с молекулой через атом углерода или через атом азота, при его наличии. Несмотря на то что включен термин "гетероциклические кольца" или "гетероциклы", термин "насыщенное гетероциклическое кольцо" относится к 5-, 6- или 7-членным насыщенным кольцам. Примеры включают:



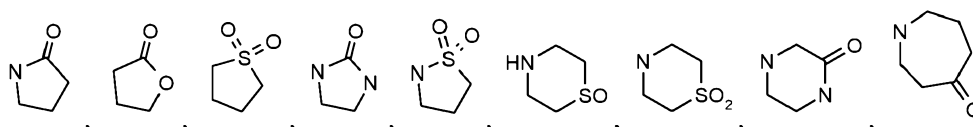
Несмотря на то что включен термин "гетероциклические кольца" или "гетероциклическая группа", термин "частично насыщенное гетероциклическое кольцо" относится к 5-, 6- или 7-членным частично насыщенным кольцам, которые содержат одну или две двойные связи, без создания стольких двойных связей, что образуется ароматическая система, если конкретно не указано иное. Примеры включают:



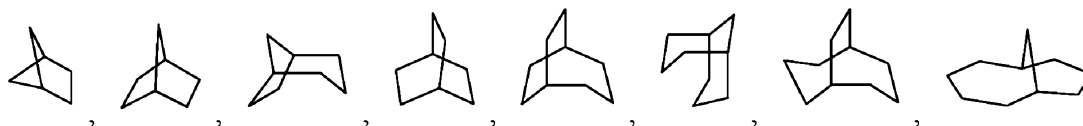
Несмотря на то что включен термин "гетероциклические кольца" или "гетероциклы", термин "гетероциклические ароматические кольца", "ненасыщенная гетероциклическая группа" или "гетероарил" относится к 5- или 6-членным гетероциклическим ароматическим группам или 5-10-членным, бициклическим гетероарильным кольцам, которые могут содержать один, два, три или четыре гетероатома, выбранных из числа кислорода, серы и азота, и содержат столько конъюгированных двойных связей, что образуется ароматическая система, если конкретно не определено иное. Примеры 5- или 6-членных гетероциклических ароматических группы включают:



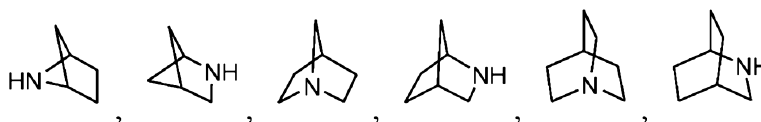
Если не указано иное, гетероциклическое кольцо (или гетероцикл) может быть снабжено кетогруппой. Примеры включают:



Несмотря на то что включен термин "циклоалкил", термин "бициклические циклоалкилы", как правило, означает 8-, 9- или 10-членные бициклические углеродные кольца. Примеры включают:



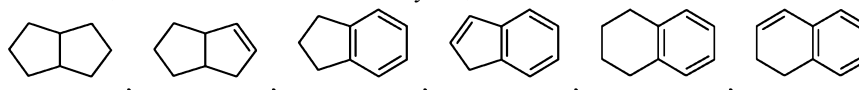
Несмотря на то что уже включен термин "гетероцикл", термин "бициклические гетероциклы", как правило, означает 8-, 9- или 10-членные бициклические кольца, которые могут содержать один или несколько гетероатомов, предпочтительно 1-4, более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1-2, в частности один гетероатом, выбранный из числа кислорода, серы и азота, если конкретно не определено иное. Кольцо может быть связано с молекулой через атом углерода кольца или через атом азота кольца, при его наличии. Примеры включают:



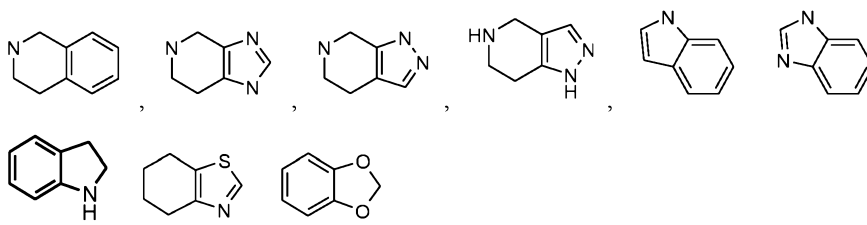
Несмотря на то что уже включен термин "арил", термин "бициклический арил" означает 5-10-членное, бициклическое арильное кольцо, которое содержит достаточно конъюгированных двойных связей, чтобы образовать ароматическую систему. Одним примером бициклического арила является нафтил.

Несмотря на то что уже включен термин "гетероарил", термин "бициклический гетероарил" означает 5-10-членное, бициклическое гетероарильное кольцо, которое может содержать один, два, три или четыре гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, и содержит достаточно конъюгированных двойных связей для образования ароматической системы, если конкретно не указано иное.

Несмотря на то что включен термин "бициклические циклоалкилы" или "бициклический арил", термин "конденсированный циклоалкил" или "конденсированный арил" означает бициклические кольца, в которых мостик, разделяющий кольца, означает прямую одинарную связь. Примерами конденсированного, бициклического циклоалкила являются следующие:



Несмотря на то что включен термин "бициклические гетероциклы" или "бициклические гетероарилы", термин "конденсированные бициклические гетероциклы" "конденсированных бициклических гетероарил" означает бициклические 5-10-членные гетерокольца, которые содержат один, два, три или четыре гетероатома, выбранных из числа кислорода, серы и азота и где мостик, разделяющий кольца, означает прямую одинарную связь. "Конденсированные бициклические гетероарилы", кроме того, содержат достаточно конъюгированных двойных связей для образования ароматической системы. Примеры включают пирролизин, индол, индолизин, изоиндол, индазол, пурин, хинолин, изохинолин, бензимидазол, бензофуран, бензопиран, бензотиазол, бензотиазол, бензоизотиазол, пиридопиримидин, птеридин, пиридопиримидин,



"Галоген" в пределах объема настоящего изобретения означает фтор, хлор, бром или йод. Если не указано иное, то фтор, хлор и бром рассматривают в качестве предпочтительных галогенов.

Соединения общих формул 1 или 1' могут иметь кислотные группы, главным образом карбоксильные группы, и/или основные группы, такие как, например, аминокислоты. Поэтому соединения общих формул 1 или 1' могут присутствовать в виде внутренних солей, как соли с фармацевтически пригодными неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, сульфоновая кислота или органическими кислотами (такими как, например, малеиновая кислота, фумаровая кислота, лимонная кислота, виннокаменная кислота или уксусная кислота), или как соли с фармацевтически пригодными основаниями, такими как гидроксиды или карбонаты щелочных металлов или щелочноземельных металлов, гидроксиды цинка или аммония или органические амины, такие как, например, диэтиламин, триэтиламин, триэтанолламин, в числе других.

Как указано выше, соединения формул 1 или 1' могут быть преобразованы в их соли, в частности, для фармацевтического применения в их физиологически и фармакологически приемлемые соли. С одной стороны, эти соли могут находиться в виде физиологически и фармакологически приемлемых солей присоединения кислоты соединений формулы 1 с неорганическими или органическими кислотами. С другой стороны, соединения формул 1 или 1', если R означает водород, могут быть преобразованы реакцией с неорганическими основаниями в физиологически и фармакологически приемлемые соли с катионами щелочных или щелочноземельных металлов в качестве противоионов. Соли присоединения кислоты могут быть получены, например, с применением хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, уксусной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, молочной кислоты, лимонной кислоты, виннокаменной кислоты или малеиновой кислоты. Также можно использовать смеси указанных выше кислот. Для приготовления солей щелочных и щелочноземельных металлов соединений формул 1 или 1', в которой R означает водород, предпочтительно применять гидроксиды и гидриды щелочных и щелочноземельных металлов, из которых предпочтительны гидроксиды и гидриды щелочных металлов, в частности натрия и калия, при этом в особенности предпочтительны гидроксиды натрия и калия.

Соединения общих формул 1 или 1' необязательно могут быть преобразованы в их соли, в частности, для фармацевтического применения в фармакологически приемлемые соли присоединения кислоты с неорганической или органической кислотой. Примеры пригодных кислот для этой цели включают янтарную кислоту, бромистоводородную кислоту, уксусную кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, метансульфоновую кислоту, молочную кислоту, фосфорную кислоту, хлористоводородную кислоту, серную кислоту, виннокаменную кислоту или лимонную кислоту. Также можно применять смеси указанных выше кислот.

Изобретение относится к соответствующим соединениям формулы 1, необязательно в форме отдельных оптических изомеров, смесей отдельных энантиомеров или рацематов, в форме таутомеров, а также в форме свободных оснований или соответствующих солей присоединения кислоты с фармакологически приемлемыми кислотами, такими как, например, соли присоединения с галогеноводородными кислотами, например хлористоводородной или бромистоводородной кислотой, или органическими кислотами, такими как, например, щавелевая, фумаровая, дигликолевая или метансульфоновая кислота.

Соединения формулы 1, 1a и 1c в соответствии с изобретением необязательно могут присутствовать в виде рацематов, но также могут быть получены в виде чистых энантиомеров, т.е. в (R) или (S) форме. Предпочтительными являются соединения со специфической стереохимией формулы 1', в частности соединения со специфической стереохимией одной из формул 1a' и 1c'.

Изобретение относится к соответствующим соединениям, необязательно в форме отдельных оптических изомеров, диастереомеров, смесей диастереомеров, смесей отдельных энантиомеров или рацематов, в форме таутомеров, а также в форме свободных оснований или соответствующих солей присоединения кислоты с фармакологически приемлемыми кислотами, такими как, например, соли присоединения с галогеноводородными кислотами, например хлористоводородной или бромистоводородной кислотой, или органическими кислотами, такими как, например, щавелевая, фумаровая, дигликолевая или метансульфоновая кислота.

Изобретение относится к соответствующим соединениям формул 1 или 1' в виде их фармакологически приемлемых солей. Эти фармакологически приемлемые соли соединений формул 1 или 1' могут также присутствовать в форме их соответствующих гидратов (например, моногидратов, дигидратов и т.д.), а также в виде их соответствующих сольватов.

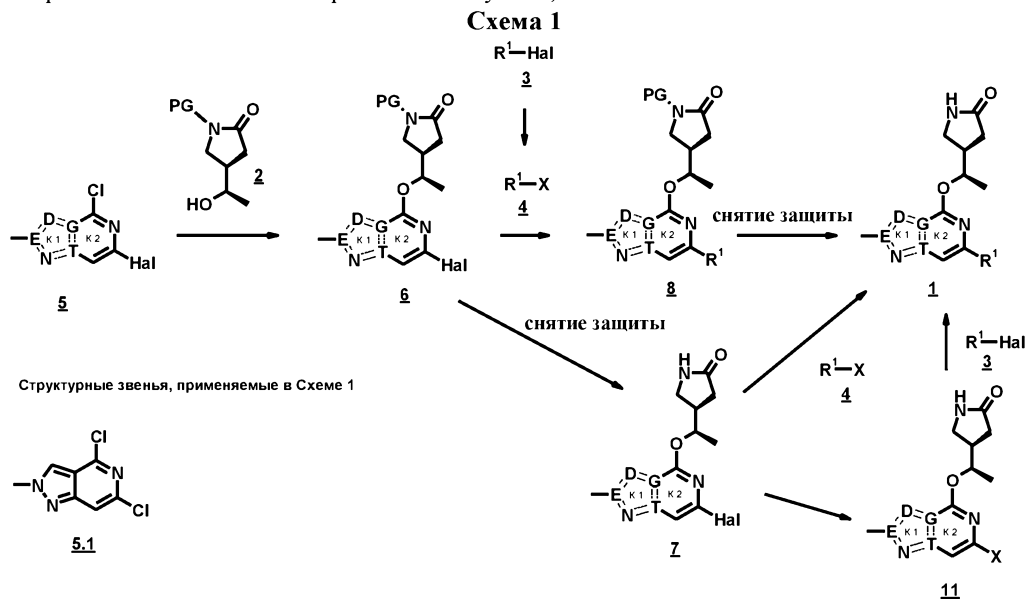
Под гидратом соединения согласно формулам 1 или 1' имеется в виду, в целях изобретения, кристаллическая соль соединения согласно формулам 1 или 1', содержащая воду кристаллизации.

Под сольватом соединения согласно формулам 1 или 1' имеется в виду, в целях изобретения, кристаллическая соль соединения согласно формулам 1 или 1', которая содержит молекулы растворителя (например, этанол, метанол и т.д.) в кристаллической решетке.

Специалисту в данной области хорошо известны стандартные способы получения гидратов и сольватов (например, рекристаллизация из соответствующего растворителя или из воды).

4. Способы получения

Примеры в соответствии с изобретением получали, как показано на схемах 1-3.



D означает CH,

G означает C или N,

T означает C,

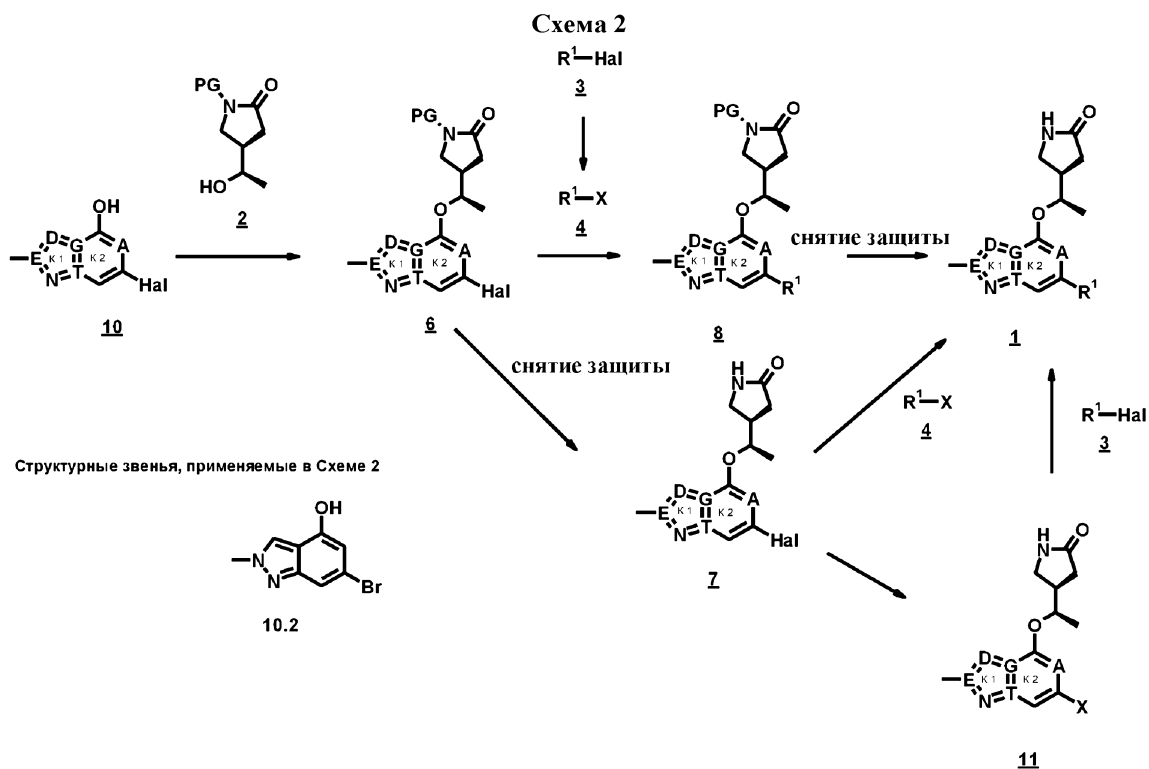
E означает C или N, предпочтительно N,

Hal означает Br или Cl

с X, представляющим собой -B(OH)₂, -пинаколовый эфир бороновой кислоты, -трифторборат или -SnBu₃,

PG представляет собой защитную группу (например, бензил, 1-фенилэтил, 1-(4-метоксифенил)-этил),

R¹ является таким, как определено выше.



D означает CH,

G означает C или N,

T означает C,

E означает C или N, предпочтительно N,

A означает CH или N,

Hal означает Br или Cl

с X, представляющим собой $-B(OH)_2$, -пинаколовый эфир бороновой кислоты, -трифторборат или $-SnBu_3$,

PG представляет собой защитную группу (например, бензил, 1-фенилэтил, 1-(4-метоксифенил)-этил),

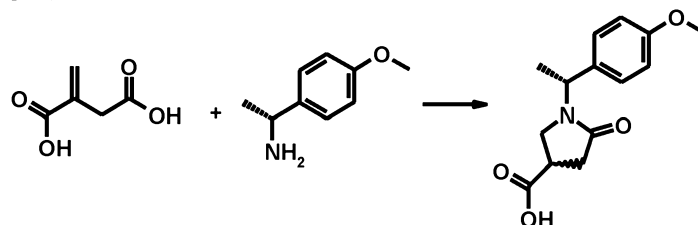
R^1 является таким, как определено выше.

4.1. Исходные вещества формул 2-5 и 10.

4.1.1. Синтез лактамов 2 из схем 1 и 2.

Синтез (R)-4-[(R)-1-гидроксиэтил]-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она 2.1, для примеров 1-3, 7-13, 17, 50-84 и (R)-4-[(S)-1-гидроксиэтил]-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она 2.2 для примеров 4-6, 14-16, 18-49.

Стадия 1. Синтез (1'R,3R/S)-1-(1'-(4-метоксифенил)этил)-5-оксо-3-пирролидин карбоновой кислоты (смесь диастереоизомеров)

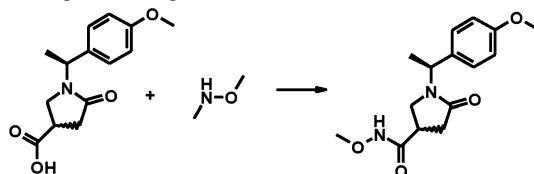


Суспензию из 100 г (R)-1-(4-метоксифенил)этиламина и 95 г итаконовой кислоты в 0.5 л 1-метил-2-пирролидинона нагревали до 80°C в течение 1 ч. Раствор перемешивали в течение еще 4 ч при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и выливали в 1.5 л деминерализованной воды. Осадок фильтровали, промывали деминерализованной водой и сушили при 50°C.

Выход: 195 г (количественный выход) твердого вещества в виде смеси диастереоизомеров

Анализ (метод G): Ву: 2.6 и 2.7 мин, $(M+H)^+$: 264.

Стадия 2. Синтез (R/S)-N-метокси-5-оксо-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-3-карбоксамида в виде смеси диастереоизомеров

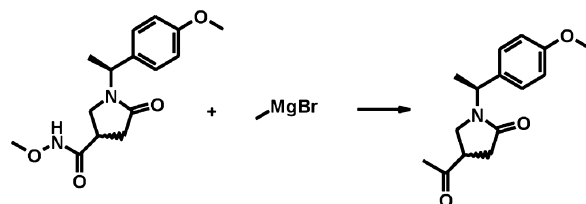


260 г 1,1'-карбонилдиимидазола (CDI) добавляли к раствору из 285 г (1'R,3R/S)-1-(1'-(4-метоксифенил)этил)-5-оксо-3-пирролидин карбоновой кислоты (смесь диастереоизомеров) в 1.4 л 2-метилтетрагидрофурана при 20°C. Суспензию перемешивали при 20°C в течение 80 мин. Добавляли 235 мл этилдиизопропиламина (DIPEA) и 130 г гидрохлорида N,O-диметилгидроксиламина. Суспензию перемешивали в течение 3 ч при 20°C. При охлаждении добавляли 850 мл 4 М хлористоводородной кислоты. Органическую фазу отделяли и промывали два раза посредством 500 мл 1н. хлористоводородной кислоты. Водную фазу резкстрагировали два раза посредством 500 мл этилацетата. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия. После фильтрации растворитель выпаривали под сниженным давлением.

Выход: 271 г (82% от теоретического) (R/S)-N-метокси-5-оксо-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]-пирролидин-3-карбоксамида (смесь диастереоизомеров) в виде масла.

Анализ (метод Р): Ву: 11.1 мин (41 площ.%) и 13.8 мин (59 площ.%), (M+H)⁺: 307.

Стадия 3. Синтез (R/S)-4-ацетил-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она в виде смеси диастереоизомеров

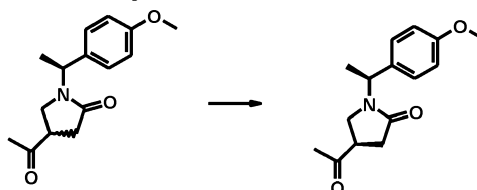


530 мл 3 М раствора бромида метилмагния в диэтиловом эфире добавляли медленно к охлажденному раствору 271 г (R/S)-N-метокси-5-оксо-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-3-карбоксамида (смесь диастереоизомеров) в 1.4 л 2-метилтетрагидрофурана, так что температура оставалась ниже 0°C. После полного добавления температуру удерживали в течение 75 мин при 0°C и затем нагревали до 20°C. Суспензию перемешивали 16 ч при 20°C. При охлаждении добавляли 650 мл 4 М хлористоводородной кислоты. Органическую фазу отделяли и промывали посредством 500 мл насыщенного раствора карбоната натрия и посредством 500 мл насыщенного рассола. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия. После фильтрации растворитель выпаривали под сниженным давлением.

Выход: 188 г (81% от теоретического) (R/S)-4-ацетил-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она (смесь диастереоизомеров) в виде масла.

Анализ (метод Н): Ву: 7.4 мин и 9.6 мин, (M+H)⁺: 262.

Стадия 4. Кристаллизация (R)-4-ацетил-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она при индуцированных основанием условиях эпимеризации



103 г смеси диастереоизомеров (R/S)-4-ацетил-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она растворяли в 155 мл 1-бутанола при 25°C. Добавляли 18 мл гидроксида бензилтриметиламмония (40% раствор в метаноле). Раствор перемешивали в течение 30 мин при 25°C. Раствор охлаждали до 0°C. Наблюдал образование осадка. Суспензию перемешивали в течение 15 мин при 0°C. Медленно добавляли 100 мл н-гептана и суспензию перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Добавление 100 мл порций н-гептана повторяли 4 раза с последующим перемешиванием суспензии при 0°C в течение 30 мин. Осадок выделяли, промывали н-гептаном и сушили при 50°C.

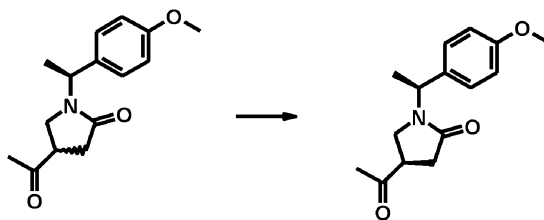
Выход: 77.1 г твердого вещества бежевого цвета (75% от теоретического) с диастереоизомерной чистотой в ~95:5 (метод Н).

Для дополнительной очистки сырой продукт растворяли в 310 мл 2-метил-2-бутанола при 40°C (температура <50°C). Раствор медленно охлаждали до 0°C. Наблюдал образование осадка. При 0°C добавляли 385 мл н-гептана и суспензию перемешивали в течение 1 ч. Осадок фильтровали, промывали н-гептаном и сушили при 50°C.

Выход: 68.7 г (67% от теоретического) бесцветного твердого вещества с диастереоизомерной чистотой в >99:1.

Анализ (метод Н): Ву: 6.8 мин, (M+H)⁺: 262.

Стадия 4. Кристаллизация (R)-4-ацетил-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она при индуцированных основанием условиях эпимеризации

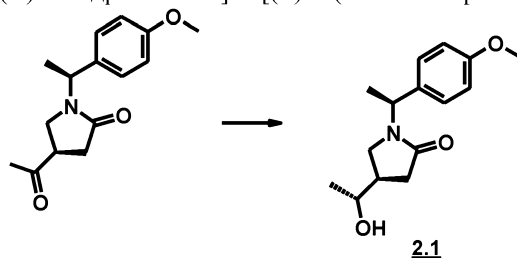


13.2 г смеси диастереоизомеров (R/S)-4-ацетил-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она растворяли в 18 мл 1-бутанола при 25°C. Раствор охлаждали до 3°C и обрабатывали с 100 мг (R)-4-ацетил-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она. Полученную смесь взбалтывали в течение 15 мин при 3°C; в это время добавляли 2.3 мл гидроксида бензилтриметиламмония (40% раствор в метаноле). Раствор перемешивали в течение 30 мин при 3°C. Медленно добавляли 64 мл н-гептана в течение 1 ч при 0-3°C и суспензию перемешивали в течение 60 мин при 0°C. Осадок выделяли, промывали н-гептаном и сушили при 30°C.

Выход: 10.6 г твердого вещества бежевого цвета (80% от теоретического) с диастереоизомерной чистотой в ~98:2 (метод Н).

Анализ (метод Н): Ву: 6.8 мин, (M+H)⁺: 262.

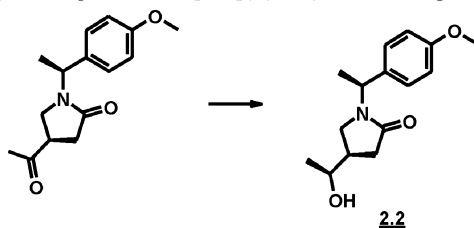
Стадия 5. Синтез (R)-4-[(R)-1-гидроксиэтил]-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она 2.1



94.6 мг димера дихлор(пентаметилциклопентадиенил)иридия(III) и 105 мг (S,S)-N-(н-толуолсульфонил)-1,2-дифенилэтилендиамина [(R,R)-TsDPEN] растворяли в 20 мл ацетонитрила и впоследствии загружали в суспензию из 50 г (R)-4-ацетил-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она и 65 г формиата натрия в 500 мл воды при 25°C. Суспензию нагревали до 60°C и взбалтывали при этой температуре, при этом барботируя с азотом в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли при 60°C с 500 мл изопропилацетата и впоследствии охлаждали до температуры окружающей среды. Слои разделяли, и органическую часть промывали два раза с 300 мл воды. Органическую часть концентрировали до получения маслянистого твердого вещества. Оставшееся вещество кристаллизовали три раза из этилацетата и гексанов с последующей сушкой в вакуумной печи с потоком азота при 30°C.

25.4 г твердого вещества бежевого цвета с диастереомерной чистотой в >99:1.

Стадия 6. Синтез (R)-4-[(S)-1-гидроксиэтил]-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она 2.2

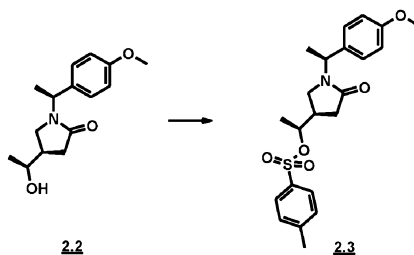


9.46 мг димера дихлор(пентаметилциклопентадиенил)иридия(III) и 10.52 мг (R,R)-N-(н-толуолсульфонил)-1,2-дифенилэтилендиамина [(R,R)-TsDPEN] растворяли в 1 мл ацетонитрила и впоследствии загружали в суспензию из 5 г (R)-4-ацетил-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она и 6.5 г формиата натрия в 50 мл воды при 25°C. Суспензию нагревали до 60°C и взбалтывали при этой температуре, при этом барботируя с азотом в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли при 60°C с 50 мл изопропилацетата и впоследствии охлаждали до температуры окружающей среды. Слои разделяли и органическую часть промывали посредством 20 мл воды. Органическую часть концентрировали до получения масла. Масло растворяли в 8 мл изопропилацетата при кипячении с обратным холодильником. Раствор охлаждали до температуры окружающей среды, в котором происходила кристаллизация. Смесь разбавляли по каплям с 10 мл гептана при температуре окружающей среды. Смесь взбалтывали в течение 30 мин. Твердые вещества собирали фильтрацией, промывали раствором из 20 об.%

изопропилацетата в гептане и сушили в вакуумной печи с потоком азота при 55°C. Получали 3.82 г твердого вещества бежевого цвета с диастереомерной чистотой в 99:1.

Анализ (метод I): Ву: 12.9 мин, (M+H)⁺: 264.

Синтез [(1S)-1-[(3R)-1-[(1S)-1-(4-метоксифенил)этил]-5-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-метилбензолсульфоната 2.3



К смеси из 20.0 г (R)-4-[(S)-1-гидроксиэтил]-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она 2.2, 21.67 г н-толуолсульфонилхлорида и 0.92 г N,N-диметилпиридин-4-амин добавляли 42 мл пиридина и 42 мл дихлорметана (ДХМ). Полученную смесь перемешивали при 34°C в течение 18 ч под атмосферой аргона. Реакционную смесь разбавляли с изопропилацетатом и промывали водой и 2 М хлористоводородной кислотой. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток ресуспендировали в изопропилацетате и н-гептане. Осадок отфильтровывали, промывали с н-гептан/изопропилацетатом и сушили с получением 19.83 г [(1S)-1-[(3R)-1-[(1S)-1-(4-метоксифенил)этил]-5-оксопирролидин-3-ил]этил]-4-метилбензолсульфоната 2.3 в виде твердого вещества.

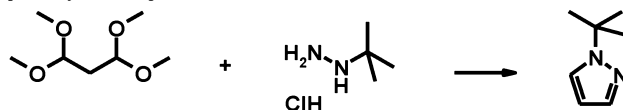
Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.680 мин (метод J), M+H=418.

4.1.2. Синтез бороновых кислот, бороновых сложных эфиров, BF₃ боратов и станнанов с формулой 4.

4.1.2.1. Синтез R¹-Hal 3.

Синтез 4-бром-1-трет-бутилпиразола 3.1 для примеров 2, 18.

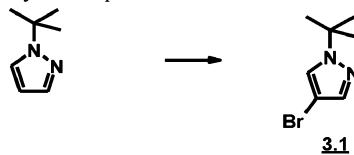
Стадия 1. Синтез 1-трет-бутилпиразола



К перемешанной смеси из 34.48 г 1,1,3,3-тетраметокси-пропана и 26.20 г трет-бутилгидразина гидрохлорида в 230 мл этанола добавляли по каплям 40.0 мл конц. хлористоводородной кислоты ниже 50°C, затем смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с водой. Растворитель почти удаляли дистилляцией и водный остаток экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные водные фазы подщелачивали при помощи 10н. раствора гидроксид натрия и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы промывали насыщенным рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 21.90 г 1-трет-бутилпиразола в виде масла.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.412 мин (метод A), M+H=125.

Стадия 2. Синтез 4-бром-1-трет-бутилпиразола

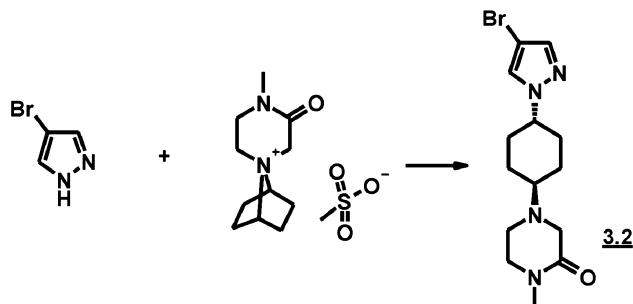


К смеси из 21.9 г 1-трет-бутилпиразола в 150 мл ДХМ добавляли 31.5 г N-бромсукцинимид порциями между 0 и 10°C. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционной смеси давали достичь температуры окружающей среды. Осадок отфильтровывали и промывали при помощи ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали с водой и насыщенным рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 34.0 г 4-бром-1-трет-бутилпиразола в виде масла.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 1.35 мин (метод B), M+H=203/205.

Синтез транс-4-[4-(4-бромпиразол-1-ил)циклогексил]-1-метилпиперазин-2-она 3.2 для примера 12.

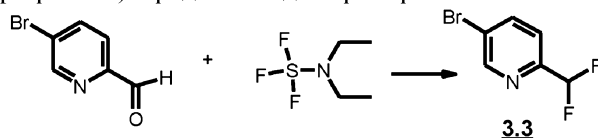
Исходное вещество 1-спиро[7-азониабикло[2,2,1]гептан-7,4'-[1'-метил-2'-оксо-4'-пиперазиний]-метансульфонат] получали, как описано в WO 2011/092128.



К раствору из 506 мг 4-бромпиразола в 7.5 мл диметилацетамида (DMA) добавляли 91 мг гидрида натрия (NaH). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, до того как добавляли 1.0 г 1-спиро[7-азониабикло[2,2,1]гептан-7,4'-[1'-метил-2'-оксо-4'-пиперазиний]-метансульфонат], и смесь перемешивали при 100°C в течение 40 мин. Добавляли еще 70 мг NaH и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 40 мин. Растворитель удаляли дистилляцией и остаток ресуспендировали в MeOH и очищали при помощи обращено-фазовой ВЭЖХ (Xbridge C18, ацетонитрил/вода, аммиак) с получением после лиофилизации 850 мг транс-4-[4-(4-бромпиразол-1-ил)циклогексил]-1-метилпиперазин-2-она в виде твердого вещества.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.45 мин (метод C), M+N=341/343.

Синтез 5-бром-2-(диформетил)пиридина 3.3 для примера 51

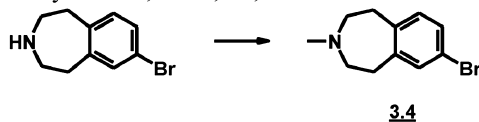


Раствор из 1 г 5-бромпиридин-2-карбальдегида в 50 мл ДХМ охлаждали до -70°C, затем добавляли по каплям 1.55 мл трифторида диэтиламиносеры в течение 20 мин. Суспензию перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, затем добавляли 10 мл воды при 0°C с последующим медленным добавлением 20 мл насыщенного NaHCO₃ (газообразование). Фазы разделяли и 2 мл 4 М HCl в диоксане добавляли к органической фазе, которую концентрировали в вакууме с получением 1.06 г продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

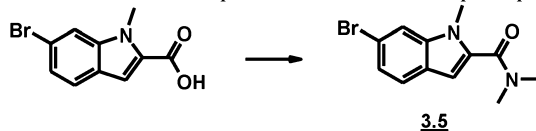
Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.72 мин (метод D), M+N=208/210.

Синтез 7-бром-3-метил-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепина 3.4 для примера 55.

7-Бром-3-метил-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин может быть получен, как описано в Shah, Unmesh; Lankin, Claire M; Boyle, Craig D; Chackalamannil, Samuel; Greenlee, William J; Neustadt, Bernard R; Cohen-Williams, Mary E; Higgins, Guy A; Ng, Kwokei; Varty, Geoffrey B; Zhang, Hongtao; Lachowicz, Jean E. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2008, 18, 4204-4209.



Синтез 6-бром-N,N,1-триметил-индол-2-карбоксамиды 3.5 для примера 56

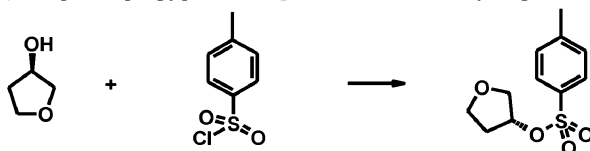


Смесь из 0.68 г 6-бром-1-метил-индол-2-карбоновой кислоты, 1.1 г гексафторфосфата 2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (НАТУ) и 0.55 мл триэтиламина в 2 мл N-метил-2-пирролидинона (NMP) и 3 мл тетрагидрофурана (ТГФ) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего добавляли 4.0 мл 2 М раствора диметиламина в ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с ДХМ и промывали с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали флэш-хроматографией (ДХМ → ДХМ:метанол 90:10) с получением 0.66 г 6-бром-N,N,1-триметил-индол-2-карбоксамиды 3.5 в виде масла.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.85 мин (метод E), M+N=281/283.

Синтез 4-бром-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразола 3.6 для примера 70.

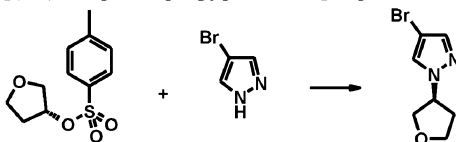
Стадия 1. Синтез [(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]-4-метилбензолсульфоната



К раствору из 25.43 г (R)-тетрагидрофуран-3-ола в 60 мл пиридина и 250 мл ДХМ добавляли 73.0 г 4-метил-бензолсульфонилхлорид, после чего 1.0 г N,N-диметилпиридин-4-амин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с ДХМ и промывали посредством 2 М хлористоводородной кислоты и воды. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали флэш-хроматографией (ДХМ → ДХМ:метанол 95:5) с получением 59.46 г [(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]-4-метилбензолсульфоната в виде масла.

Анализ: МС: М+Н=243.

Стадия 2. Синтез 4-бром-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразола 3.6

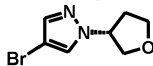


3.6

Смесь из 650 мг [(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]-4-метилбензолсульфоната, 400 мг 4-бром-1Н-пиразола и 1.40 г карбоната цезия в 10 мл N,N-диметилформамида (ДМФА) перемешивали при 65°C в течение 6 ч. Добавляли еще 20 мг 4-бром-1Н-пиразола и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с этилацетатом и промывали рассолом. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали флэш-хроматографией (циклогексан/этилацетат 9:1 → 1:1) с получением 476 мг 4-бром-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразола 3.6 в виде твердого вещества.

Анализ: МС: М+Н=217/219.

Синтез 4-бром-1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразола 3.7 для примера 74



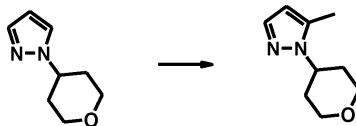
3.7

Это промежуточное соединение получали из (S)-тетрагидрофуран-3-ола в две стадии согласно получению 4-бром-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразола 3.6.

Анализ: МС: М+Н=217/219.

Синтез 4-бром-5-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразола 3.8 для примера 79.

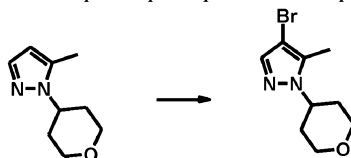
Стадия 1. Синтез 5-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразола



К перемешанной смеси 2.26 г 1-тетрагидропиран-4-илпиразола в 20 мл ТГФ добавляли по каплям 11.14 мл 1.6 М раствора N-бутиллития в гексане при -50°C под атмосферой аргона. Смесь перемешивали между -20 и -15°C в течение 1.5 ч, прежде чем добавляли по каплям 1.11 мл метилйодида. Полученную смесь перемешивали между -20 и -15°C в течение 1.5 ч. Добавляли 10 мл воды по каплям и смеси давали достичь температуры окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли с водой, после чего следовала экстракция этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращено-фазовой ВЭЖХ (основная) с получением после лиофилизации 1.51 г 5-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразола в виде твердого вещества.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.61 мин (метод F), М+Н=167.

Стадия 2. Синтез 4-бром-5-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразола 3.8

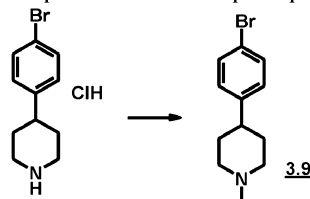


3.8

К смеси из 1.0 г 5-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пирозола в 20 мл ТГФ и 20 мл этилацетат добавляли 1.09 г бромсукцинимид порциями между 10 и 20°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем гасили насыщенным водным раствором карбоната калия. Растворитель выпаривали и остаток очищали посредством обращено-фазовой ВЭЖХ (основная) с получением после лиофилизации 1.20 г 4-бром-5-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пирозола 3.8 в виде твердого вещества.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.65 мин (метод F), M+H=245/247.

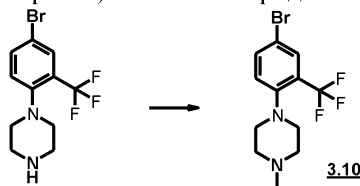
Синтез 4-(4-бромфенил)-1-метилпиперидина 3.9 для примера 80



К смеси из 100 мг гидрохлорида 4-(4-бромфенил)пиперидина и 100 мг ацетата натрия в 3 мл ДХМ и 0.5 мл метанол добавляли 50 мкл формальдегида (водный 37%). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, прежде чем добавляли 155 мг триацетоксиборгидрида натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, с последующей экстракцией при помощи ДХМ. Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме с получением 88 мг 4-(4-бромфенил)-1-метилпиперидина 3.9 в виде твердого вещества.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.38 мин (метод J), M+H=254/256

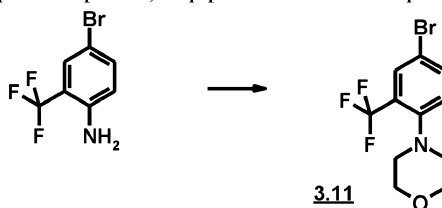
Синтез 4-(4-бром-3-трифторметилфенил)-1-метилпиперидина 3.10 для примера 32



К раствору из 640 мг 4-(4-бром-3-трифторметилфенил)пиперидина в 16.3 мл ДХМ и 2.9 мл метанола добавляли 6.40 мл формальдегида (водный 37%). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, прежде чем охлаждали до 0°C и порциями добавляли 1.02 г триацетоксиборгидрида натрия. Затем реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором карбоната калия с последующей экстракцией при помощи ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали флэш-хроматографией (гептан/этилацетат/метанол) с получением 650 мг 4-(4-бром-3-трифторметилфенил)-1-метилпиперидина 3.10 в виде масла.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 1.37 мин (метод K), M+H=323/325.

Синтез 4-(4-бром-2-трифторметилфенил)морфолина 3.11 для примера 38

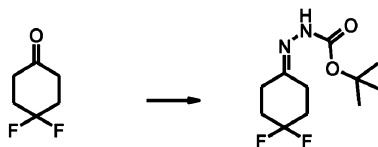


Смесь из 1.0 г 4-бром-2-(трифторметил)анилина, 786 мкл бис-(2-бромэтил)ового эфира и 1.45 мл диизопропиламина в 3 мл DMA перемешивали в запечатанной пробирке при 140°C в течение 2 дней. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали при помощи ТВМЕ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали флэш-хроматографией (гептан/этилацетат/метанол) с получением 833 мг (84% с помощью ВЭЖХ) 4-(4-бром-2-трифторметилфенил)морфолина 3.11 в виде масла.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 2.37 мин (метод K), M+H=310/312.

Синтез 4-бром-1-(4,4-дифторциклогексил)пиразола 3.12 для примера 10.

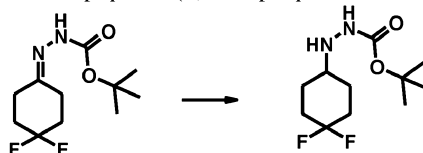
Стадия 1. Синтез трет-бутилового эфира N'-(4,4-дифторциклогексиден)гидразинкарбоновой кислоты



Раствор из 0.99 г трет-бутилового эфира гидразинкарбоновой кислоты в 5 мл метанола добавляли по каплям к раствору из 1.0 г 4,4-дифторциклогексанона в 5 мл метанола. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли дистилляцией с получением 1.76 г трет-бутилового эфира N'-(4,4-дифторциклогексиден)гидразинкарбоновой кислоты в виде твердого вещества.

Анализ: МС: М+Н=249.

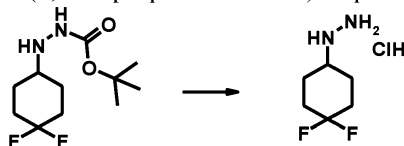
Стадия 2. Синтез трет-бутилового эфира N'-(4,4-дифторциклогексил)гидразинкарбоновой кислоты



Смесь из 8.0 г трет-бутилового эфира N'-(4,4-дифторциклогексиден)гидразинкарбоновой кислоты и 800 мг палладия на угле в 48 мл метанола гидрировали при 40°C в течение 16 ч при 10 бар. Катализатор удаляли фильтрацией и растворитель выпаривали в вакууме с получением 7.82 г трет-бутилового эфира N'-(4,4-дифторциклогексил)гидразинкарбоновой кислоты.

Анализ: МС: М+Н=249.

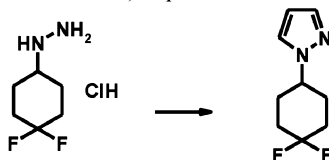
Стадия 3. Синтез гидрохлорида (4,4-дифторциклогексил)гидразина



К смеси из 5.0 г трет-бутилового эфира N'-(4,4-дифторциклогексил)гидразинкарбоновой кислоты в 20 мл ДХМ добавляли 40 мл 6 М хлористоводородной кислоты в изопропанол и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель выпаривали и остаток растирали с толуолом. Осадок отфильтровывали и сушили с получением 3.72 г гидрохлорида (4,4-дифторциклогексил)гидразина в виде твердого вещества.

Анализ: ESI-МС: М+Н=151.

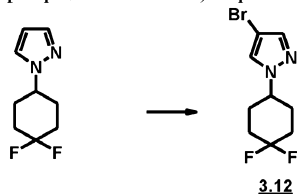
Стадия 4. Синтез 1-(4,4-дифторциклогексил)пиразола



К смеси из 2.04 г гидрохлорида (4,4-дифторциклогексил)гидразина в 15 мл этанола добавляли 3.50 мл конц. хлористоводородной кислоты после чего 1.80 г 1,1,3,3-тетраметоксипропана, затем смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с водой, этанол удаляли дистилляцией. Остаток подщелачивали водным раствором гидроксида натрия (30%) и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2.02 г 1-(4,4-дифторциклогексил)пиразола в виде масла.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.46 мин (метод С), М+Н=187.

Стадия 5. Синтез 4-бром-1-(4,4-дифторциклогексил)пиразола

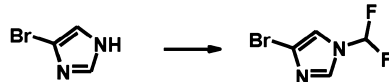


К раствору из 2.0 г 1-(4,4-дифторциклогексил)пиразола в 5 мл ДХМ добавляли 0.55 мл бром при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Растворитель удаляли дистилляцией и остаток ресуспендировали в ДХМ и промывали полунасыщенным рассолом. Объединенные

органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2.81 г 4-бром-1-(4,4-дифторциклогексил)пиразола 3.12 в виде твердого вещества.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.60 мин (метод С), М+Н=265/267.

Синтез 4-бром-1-(дифторметил) имидазола 3.13 для примера 83



3.13

В смесь из 10.0 г 4-бром-1Н-имидазола в 60 мл ДМФА пропускали 30 г хлордиформетана при сухом охлаждении льдом, затем добавляли 15.0 г карбонат калия и реакционную смесь нагревали до 110°C в течение ночи в запечатанной пробирке (19 бар). Добавляли еще 30 г хлордиформетана и 5 г карбоната калия и реакционную смесь нагревали до 110°C в течение ночи (9 бар). Реакционной смеси давали достичь температуры окружающей среды, затем разбавляли с водой и экстрагировали при помощи этилацетата. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи обращено-фазовой ВЭЖХ (SunfireC18, ацетонитрил/вода трифторуксусная кислота) с получением 3.07 г 4-бром-1-(дифторметил)имидазола.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.371 мин (метод J), М+Н=197/199.

Нижеследующие бромиды были коммерчески доступны:

3-бромимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрил 3.14 для примера 43,

4-бром-1-(3,3,3-трифторпропил)пиразол 3.15 для примера 15, 76,

3-бром-1Н-индазол-5-карбонитрил 3.16 для примера 16,

2-бром-5-фторпиридин 3.17 для примера 41,

4-(4-бромфенил)-1-метилпиперидин 3.18 для примера 42,

2-(4-бром-2-метилфенил)-1,2-тиазолидин 1,1-диоксид 3.19 для примера 71,

7-бром-2-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин 3.20 для примера 75,

4-бром-1-изопропокси-2-метоксибензол 3.22 для примера 81,

5-бром-1-метилиндазол-3-амин 3.23 для примера 36,

2-(4-бромфенил)-1,2-тиазолидин 1,1-диоксид 3.24 для примера 33,

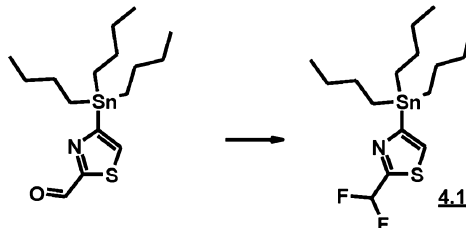
4-бром-1-(дифторметил)пиразол 3.25 для примера 40,

4-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол 3.26 для примера 3,

1-[(4-бромфенил)метил]-2-метил-1Н-имидазол 3.27 для примера 17.

4.1.3. Синтез соединений формулы 4 (R1-X) (схемы 1 и 2).

Синтез трибутил[2-(дифторметил)тиазол-4-ил]станнана 4.1 для примера 35

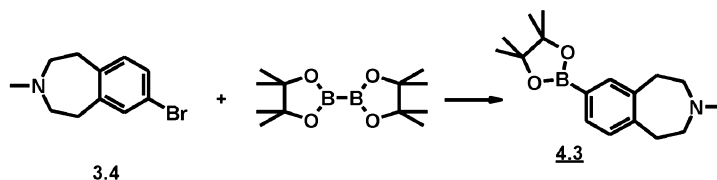


К смеси из 500 мг 4-трибутилстаннилтиазол-2-карбальдегида в 5 мл ДХМ медленно добавляли 1.01 мл 2.7 М раствора трифторида [бис-(2-метоксиэтил)амино]серы (в толуоле) при 0°C, затем смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с ДХМ и промывали с водой. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали флэш-хроматографией (гептан/этилацетат/метанол) с получением 440 мг (82% с помощью ВЭЖХ) трибутил[2-(дифторметил)-тиазол-4-ил]станнана 4.1 в виде масла.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 2.72 мин (метод М), М+Н=425.

Нижеследующий станнан был коммерчески доступен: трибутил(тиазол-4-ил)станнан 4.2 для примера 29.

Синтез 3-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепина 4.3 для примера 55



100 мг 7-бром-3-метил-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепина, 127 мг бис-(пинаколато)диборона, 20 мг

1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладия(II) и 123 мг ацетата калия суспендировали в 2 мл диоксана и смесь перемешивали при 100°C в течение 1.25 ч. Смесь после охлаждения разбавляли с диоксаном, фильтровали через целит, промывали диоксаном и растворитель выпаривали в вакууме с получением 220 мг (92%, содержание 50%) 3-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепина 4.3 в виде твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.45 мин (метод N), M+N=288.

Нижеследующие бороновые сложные эфиры синтезировали аналогичным образом и использовали без дальнейшей очистки.

1-Метил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]циклогексил}-пиперазин-2-он 4.4 исходя из 3.2 (для примера 12). Условия реакции: 4 ч, 100°C. Выход: 81% (содержание 36%). Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.41 мин (метод O), M+N=389.

2-Дифторметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин 4.5 исходя из 3.3 (для примера 51). Условия реакции: 45 мин, 100°C. Выход: 82% (содержание 40%). Анализ: ВЭЖХ: Ву: 0.25 мин (метод N); МС: M+N=256.

N,N,1-Триметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-2-карбоксамид 4.6 исходя из 3.5 (для примера 56). Условия реакции: 3 ч, 100°C. Выход: 84% (содержание 50%). Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.69 мин (метод N), M+N=329.

1-[(3S)-Тетрагидрофуран-3-ил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол 4.7 исходя из 3.6 (для примера 70). Условия реакции: 3 ч, 100°C. Выход: 59% (содержание 50%). Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.49 мин (метод N), M+N=265.

2-[2-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1,2-тиазолидин-1,1-диоксид 4.8 исходя из 3.19 (для примера 71). Условия реакции: 3 ч, 100°C. Выход: 86% (содержание 50%). Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.64 мин (метод N), M+N=338.

1-[(3R)-Тетрагидрофуран-3-ил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол 4.9 исходя из 3.7 (для примера 74). Условия реакции: 5 ч, 100°C. Выход: 43% (содержание 38%). Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.54 мин (метод J), M+N=265.

2-Метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин 4.10 исходя из 3.20 (для примера 75). Условия реакции: 2 ч, 100°C. Выход: 99% (содержание 43%). Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.41 мин (метод J), M+N=274.

4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)пиразол 4.11 исходя из 3.15 (для примера 76). Условия реакции: 4 ч, 100°C. Выход: 29% (содержание 25%). Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.61 мин (метод J), M+N=291.

1-Метил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперидин 4.12 исходя из 3.9 (для примера 80). Условия реакции: 4 ч, 100°C. Выход: 84% (содержание 50%). Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.47 мин (метод J), M+N=302.

2-(4-Изопропокси-3-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолане 4.13 исходя из 3.22 (для примера 81). Условия реакции: 3 ч, 100°C. Выход: 87% (содержание 40%). Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.75 мин (метод J), M+N=293.

2-[4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1,2-тиазолидин 1,1-диоксид 4.14 исходя из 3.24 (для примера 33). Условия реакции: 2.5 ч, 80°C, в ДМФА. Выход: 68% (содержание 95%). Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 2.04 мин (метод K), M+N=324.

Нижеследующие примеры синтезировали аналогично описанному примеру, но применяя хлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (0.05 экв.) вместо 1,1-бис-(дифенилфосфино)-ферроцендихлорпалладия(II) в качестве катализатора (см. описание выше).

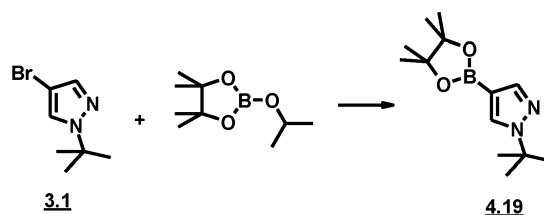
1-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-3-амин 4.15 исходя из 3.23 (для примера 36). Условия реакции: 1 ч, 95°C. Выход: 89% (содержание 85%). Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 1.76 мин (метод K), M+N=274.

1-Метил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)фенил]пиперазин 4.16 исходя из 3.10 (для примера 32). Условия реакции: 1.5 ч, 95°C. Выход: 61% (содержание 95%). Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 1.66 мин (метод K), M+N=371.

1-(Дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол 4.17 исходя из 3.25 (для примера 40). Условия реакции: 2.5 ч, 95°C. Выход: 70% (содержание 95%). Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 1.97 мин (метод K), M+N=245.

4-[4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)фенил]морфолин 4.18 исходя из 3.11 (для примера 38). Условия реакции: 1 ч, 95°C. Выход: 99% (содержание 78%). Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 2.67 мин (метод K), M+N=358.

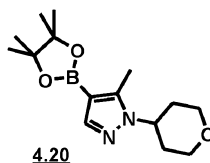
Синтез 1-трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола 4.19 для примеров 2, 18:



К перемешанной смеси из 50 г 4-бром-1-трет-бутилпиразол 3.1 в 230 мл ТГФ добавляли по каплям 100 мл 2.5 М раствор N-бутиллития в гексане под атмосферой аргона ниже -60°C , затем смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 мин, прежде чем добавляли по каплям 52 мл 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана ниже -60°C . Реакционной смеси давали достичь температуры окружающей среды. Смесь охлаждали ледяной баней и разбавляли с водным фосфатным буферным раствором и водой и нейтрализовали посредством 2 М водной хлористоводородной кислоты. Органический растворитель удаляли дистилляцией и остаток экстрагировали при помощи ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 44.26 г 1-трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола в виде твердого вещества.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.904 мин (метод F), $\text{M}+\text{H}=251$.

Синтез 5-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола 4.20 для примера 79

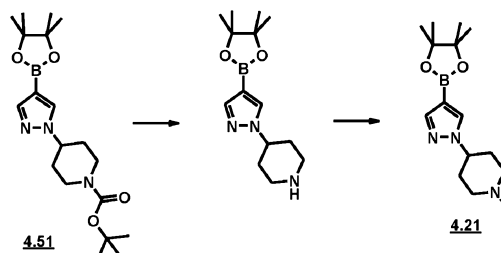


Это промежуточное соединение получали из 4-бром-5-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразола 3.8 в соответствии с получением 1-трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола 4.19.

Выход: 94% от 4.20.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.58 мин (метод J), $\text{M}+\text{H}=293$.

Синтез 1-метил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]пиперидина 4.21 для примера 49



Смесь из 250 мг трет-бутилового эфира 4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты 4.51 и 0.5 мл трифторуксусной кислоты в 2 мл ДХМ перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли дистилляцией и остаток ресуспендировали в 10 мл ДХМ с последующим добавлением 494 мкл формальдегида (водный 37%). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, прежде чем добавляли 421 мг триацетоксиборгидрида натрия. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали при помощи ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 99 мг 1-метил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]пиперидина 4.21 в виде твердого вещества.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 1.25 мин (метод K), $\text{M}+\text{H}=292$.

Нижеследующие бороновые кислоты, бороновые сложные эфиры и BF_3 бораты были коммерчески доступными.

- (3,4-Диметоксифенил)бороновая кислота [4.22](#) для Примера 1
- 2-Циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин [4.23](#) для Примера 50
- 2-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол [4.24](#) для Примеров 8, 73
- (3,4,5-Триметоксифенил)бороновая кислота [4.25](#) для Примера 52
- трет*-Бутил-5-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилат [4.26](#) для Примера 53
- 1-(2-Метоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол [4.27](#) для Примера 57
- 1-Этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол [4.28](#) для Примера 58
- [6-(Трифторметил)-3-пиридил]бороновая кислота [4.29](#) для Примеров 4, 61
- (1-Метилиндазол-5-ил)бороновая кислота [4.30](#) для Примера 62
- 1-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол [4.31](#) для Примера 63
- 1-Тетрагидропиран-4-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол [4.32](#) для Примеров 47, 64
- 1-Изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол [4.33](#) для Примера 65
- 4-[5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]морфолин [4.34](#) для Примера 66
- 1-Метил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперазин [4.35](#) для Примеров 26, 67
- 1,3-Диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол [4.36](#) для Примера 68
- 1,5-Диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол [4.37](#) для Примера 69
- (1-Метилиндазол-6-ил)бороновая кислота [4.38](#) для Примера 72
- 7-Хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол [4.39](#) для Примеров 48, 77
- 1-Циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол [4.40](#) для Примера 78
- трет*-Бутил 4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат [4.41](#) для Примеров 9, 45, 82
- Калия 5-метил-2-тиофентрифторборат [4.42](#) для Примера 54
- Калия 6-метокси-3-пиридилтрифторборат [4.43](#) для Примера 59
- Калия 4-(трифторметил)фенилтрифторборат [4.44](#) для Примера 60
- 5-Фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин [4.45](#)
- (4-Морфолинофенил)бороновая кислота [4.46](#) для Примера 22
- (1-Метилиндазол-5-ил)бороновая кислота [4.47](#) для Примеров 28

2-Изопропокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин
4.48 для Примера 27

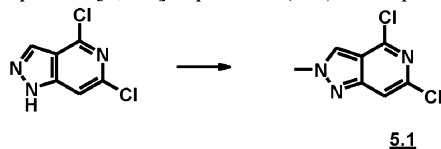
1-Метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол 4.49 для
Примера 14

1-Циклогексил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-
пиразол 4.50 для Примера 7

трет-Бутиловый эфир 4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-
ил)-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты 4.51 для Примера 49

4.1.4. Синтез гетероциклических 5 и 10 из схем 1 и 2.

Синтез 4,6-дихлор-2-метилпиразоло[4,3-с]пиридина (5.1) для примеров 1-3, 7-13, 17, 50-83:

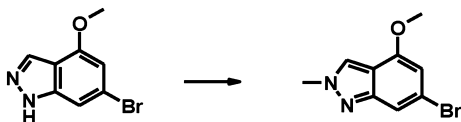


К смеси из 9.5 г тетрафторбората триметил оксония в 300 мл ДХМ добавляли 10.0 г 4,6-дихлор-3аН-пиразоло[4,3-с]пиридина (коммерчески доступный от Sphinx Scientific Laboratory Corporation) под атмосферой аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли еще 2.7 г тетрафторборат триметил оксония и 2.0 мл этилдиизопропиламина (DIPEA) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с водой, фильтровали и органическую фазу концентрировали в вакууме. Сырое вещество ресуспендировали в полунасыщенном водном растворе бикарбоната натрия. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением 8.2 г 4,6-дихлор-2-метилпиразоло[4,3-с]пиридина 5.1 в виде твердого вещества.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.45 мин (метод С), М+Н=202/204.

Синтез 6-бром-2-метилиндазол-4-ола 10.2 для примеров 14-16, 18, 22, 26-29, 32, 33, 35, 36, 38, 40-43, 45, 47-49.

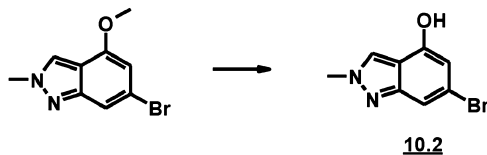
Стадия 1. Синтез 6-бром-4-метокси-2-метилиндазола



К раствору из 5.0 г 6-бром-4-метокси-1Н-индазола в 50 мл 1,4-диоксана добавляли 4.23 г тетрафторбората триметил оксония при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч и оставляли отстаиваться в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду. Осадок отфильтровывали, промывали с водой и сушили с получением 4.26 г 6-бром-4-метокси-2-метилиндазола в виде твердого вещества.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 1.78 мин (метод К), М+Н=241/243.

Стадия 2. Синтез 6-бром-2-метилиндазол-4-ол 10.2



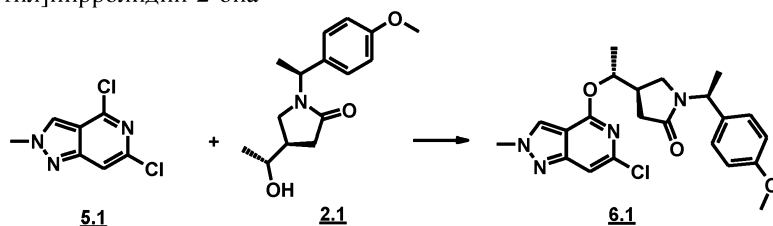
К суспензии из 4.26 г 6-бром-4-метокси-2-метилиндазола в 42.6 мл ДХМ добавляли 53.06 мл раствора трибромида бора (1 М в ДХМ) при 0°C. Реакционной смеси давали достичь температуры окружающей среды и перемешивали в течение 3 дней. Добавляли еще 10 мл раствора трибромида бора (1 М в ДХМ) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Смесь выливали в воду. Осадок отфильтровывали и растирали с ацетонитрилом с получением 2.8 г 6-бром-2-метилиндазол-4-ола 10.2 в виде твердого вещества. Фильтрат ацетонитрила объединяли со слоем ДХМ и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с ацетонитрилом с получением 1.08 г 6-бром-2-метилиндазол-4-ола 10.2 в виде твердого вещества. Два твердых вещества объединяли с получением 3.88 г 6-бром-2-метилиндазол-4-ола 10.2 в виде твердого вещества.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 1.49 мин (метод К), М+Н=227/229.

4.2. Синтез промежуточных соединений 6-8 и 11 из схем 1 и 2.

Синтез (4R)-4-[(1R)-1-(6-хлор-2-метилпиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)оксиэтил]пирролидин-2-она (7.1) для примеров 1-3, 7-13, 17, 50-83.

Стадия 1. Синтез (4R)-4-[(1R)-1-(6-хлор-2-метилпиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)оксиэтил]-1-[(1S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она



К смеси из 20.0 г 4,6-дихлор-2-метилпиразоло[4,3-с]пиридина 5.1 и 30.1 г (R)-4-[(R)-1-гидроксиэтил]-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она 2.1 в 1 л диоксана добавляли 4.51 г NaH в минеральном масле (60%). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Растворитель удаляли дистилляцией до 1/3. Остаток ресуспендировали в ДХМ и промывали насыщенным раствором хлорида аммония и водой. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 44.8 г (88% с помощью ВЭЖХ) (R)-4-[(R)-1-(6-хлор-2-метил-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-илокси)этил]-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она в виде твердого вещества.

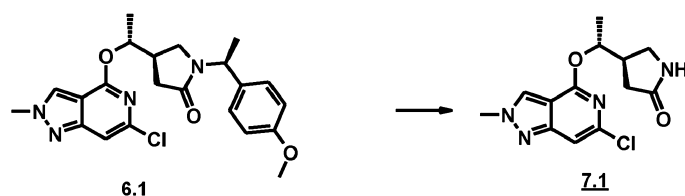
Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.65 мин (метод J), M+N=429.

Альтернативно, 6.1 можно синтезировать следующим образом.

Раствор из 20.0 г 4,6-дихлор-2-метилпиразоло[4,3-с]пиридина 5.1 и 25.4 г (R)-4-[(R)-1-гидроксиэтил]-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-он 2.1 в 250 мл диоксана добавляли к суспензии из 9.6 г NaH в минеральном масле (60%) в 50 мл диоксана при 20°C. Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 5.5 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и гасили медленным добавлением 36 мл 4 М HCl в диоксан. Реакционную смесь разбавляли с 200 мл изопропилацетата и воды (100 мл). Слои разделяли, и водную часть экстрагировали два раза при помощи 100 мл изопропилацетата.

Органические части были проанализированы, чтобы показать 40.78 г (4R)-4-[(1R)-1-(6-хлор-2-метилпиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)оксиэтил]-1-[(1S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она в массе раствора 796.3 г для 99% выхода. Очистка 6.1 может быть проведена путем концентрации сырого раствора изопропилацетата из 50 г 6.1 в вакууме до 200 мл, при этом твердые вещества кристаллизовались. 500 мл гептана медленно загружали к суспензии при 20°C и смесь взбалтывали в течение 2 ч. Твердые вещества собирали фильтрацией, промывали гептаном и сушили при 30°C, выделяли 46.9 г 6.1 в виде твердого вещества бежевого цвета с 92% получением.

Стадия 2. Синтез (4R)-4-[(1R)-1-(6-хлор-2-метилпиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)оксиэтил]-пирролидин-2-она 7.1

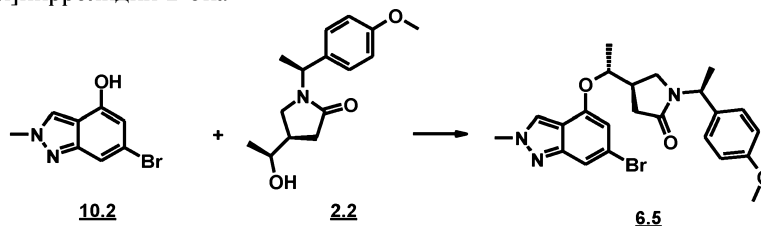


Смесь из 1.0 г (R)-4-[(R)-1-(6-хлор-2-метил-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-илокси)этил]-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она 6.1 и 1 мл анизол в 5 мл трифторуксусной кислоты (TFA) перемешивали при 80°C в течение 17 ч. Растворитель удаляли дистилляцией. Остаток ресуспендировали в ДХМ и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром. Осадок отфильтровывали и сушили с получением 0.37 г (R)-4-[(R)-1-(6-хлор-2-метил-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-илокси)этил]пирролидин-2-она 7.1 в виде твердого вещества.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.47 мин (метод J), M+N=295.

Синтез (4R)-4-[(1R)-1-(6-бром-2-метилиндазол-4-ил)оксиэтил]пирролидин-2-она (7.5) для примеров 14-16, 18, 22, 26-29, 32, 33, 35, 36, 38, 40-43, 45, 47-49.

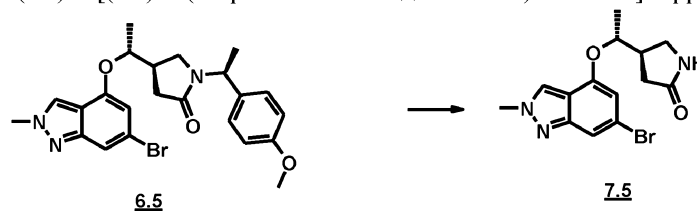
Стадия 1. Синтез (4R)-4-[(1R)-1-(6-бром-2-метилиндазол-4-ил)оксиэтил]-1-[(1S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она



К смеси из 1.46 г 6-бром-2-метилиндазол-4-ола 10.2, 1.86 г (R)-4-[(S)-1-гидроксиэтил]-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она 2.2 и 5.06 г трифенилфосфина в 36.5 мл ТГФ добавляли 4.44 г ди-трет-бутил азодикарбоксилата (DBAD) в течение 30 мин. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель выпаривали и остаток растирали с ТВМЕ. Осадок отфильтровывали и промывали с ТВМЕ. Фильтрат концентрировали в вакууме и полученный осадок очищали флэш-хроматографией (гептан/этилацетат/метанол) с получением 2.36 г (54% с помощью ВЭЖХ) (4R)-4-[(1R)-1-(6-бром-2-метилиндазол-4-ил)оксиэтил]-1-[(1S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она 6.5 в виде твердого вещества.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 2.00 мин (метод К), М+Н=472/474.

Стадия 2. Синтез (4R)-4-[(1R)-1-(6-бром-2-метилиндазол-4-ил)оксиэтил]пирролидин-2-она 7.5

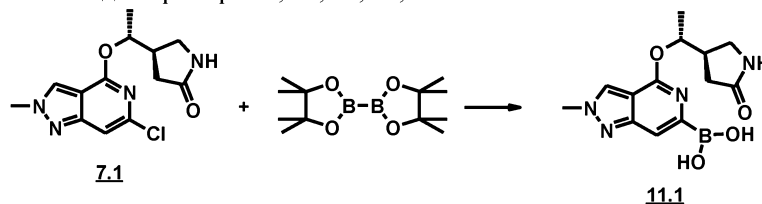


Смесь из 583 мг (63% с помощью ВЭЖХ) (4R)-4-[(1R)-1-(6-бром-2-метилиндазол-4-ил)оксиэтил]-1-[(1S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она 6.5 в 10 мл ТФА перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли дистилляцией. Остаток ресуспендировали в ДХМ, выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали флэш-хроматографией (гептан/этилацетат/метанол) с получением 321 мг (84% с помощью ВЭЖХ) (4R)-4-[(1R)-1-(6-бром-2-метилиндазол-4-ил)оксиэтил]пирролидин-2-она 7.5.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 1.63 мин (метод К), М+Н=338/340.

4.1.6. Синтез бороновых кислот и бороновых сложных эфиров 11 из схем 1 и 2.

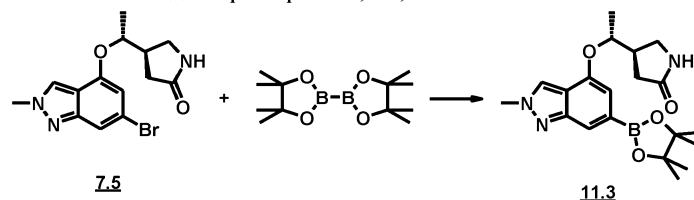
Синтез [2-метил-4-[(1R)-1-[(3R)-5-оксопирролидин-3-ил]этокси]пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил]бороновой кислоты 11.1 для примеров 3, 10, 13, 17, 83



400 мг (R)-4-[(R)-1-(6-хлор-2-метил-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-илокси)этил]пирролидин-2-она 7.1, 620 мг бис-(пинаколато)диборона, 122 мг 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладия(II) и 360 мг ацетата калия суспендировали в 4 мл диоксана, и смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли с диоксаном, фильтровали через целит, промывали диоксаном и растворитель выпаривали в вакууме с получением 1.09 г (сырой) [2-метил-4-[(1R)-1-[(3R)-5-оксопирролидин-3-ил]этокси]пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил]бороновой кислоты 11.1 в виде масла, которое использовали в следующей стадии без дальнейшей очистки.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.26 мин (метод S), М+Н=305.

Синтез (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-она 11.3 для примеров 15, 16, 41-43:

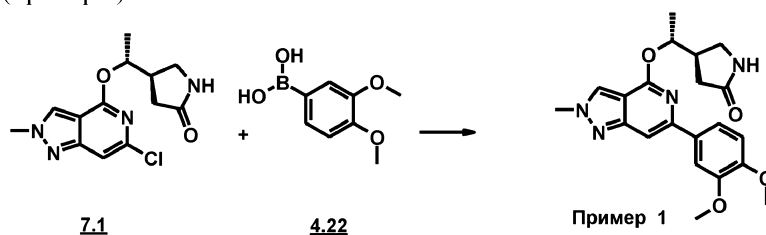


500 мг (4R)-4-[(1R)-1-(6-бром-2-метилиндазол-4-ил)оксиэтил]пирролидин-2-она 7.5, 563 мг бис-(пинаколато)диборона, 52 мг хлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II) и 435 мг ацетата калия суспендировали в 5 мл диоксана, и полученную смесь перемешивали при 95°C в течение 1 ч. Реакционной смеси давали достичь температуры окружающей среды, разбавляли с водой и экстрагировали при помощи ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/этилацетат/метанол) с получением 505 мг (78% с помощью ВЭЖХ) (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-она 11.3.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 1.76 мин (метод К), М+Н=387.

4.3. Синтез патентных примеров формулы 1.

Синтез (4R)-4-[(1R)-1-[6-(3,4-диметоксифенил)-2-метилпиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]-пирролидин-2-она (пример 1).

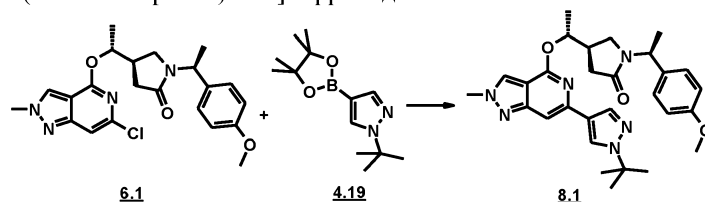


Смесь из 150 мг (4R)-4-[(1R)-1-(6-хлор-2-метилпиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)оксиэтил]пирролидин-2-она 7.1, 139 мг (3,4-диметоксифенил)бороновой кислоты 4.22, 17.9 мг хлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II) и 764 мкл 2 М водного раствора карбоната натрия в 1.7 мл ДМФА перемешивали при 90°C в течение 20 ч. Реакционной смеси давали достичь температуры окружающей среды и очищали при помощи обращено-фазовой ВЭЖХ с получением после лиофилизации 42 мг примера 1.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 3.72 мин (метод Т), М+Н=397.

Синтез (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-трет-бутилпиразол-4-ил)-2-метилпиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-она (пример 2).

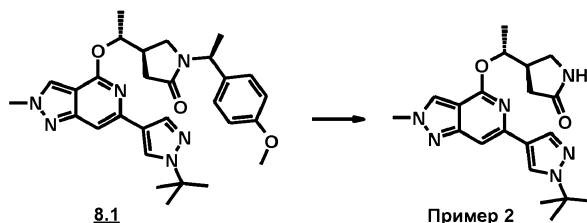
Стадия 1. Синтез (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-трет-бутилпиразол-4-ил)-2-метилпиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]-1-[(1S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она



К смеси из 1.0 г (4R)-4-[(1R)-1-(6-хлор-2-метилпиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)оксиэтил]-1-[(1S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она 6.1, 790 мг 1-трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ила) 4.19 и 170 мг 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладия(II) (комплекс с ДХМ (1:1)) в 6 мл диоксана добавляли 5.0 мл 2 М водного раствора карбоната натрия. Полученную смесь перемешивали в запечатанной пробирке при 140°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в ДХМ. Осадок отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме и полученный осадок очищали флэш-хроматографией (ДХМ/метанол = 1/0 → 9/1) с получением 1.0 г (50% с помощью ЯМР) (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-трет-бутилпиразол-4-ил)-2-метилпиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]-1-[(1S)-1-(4-метоксифенил)-этил]пирролидин-2-она 8.1 в виде масла.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.63 мин (метод С), М+Н=517.

Стадия 2. Синтез (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-трет-бутилпиразол-4-ил)-2-метилпиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-она

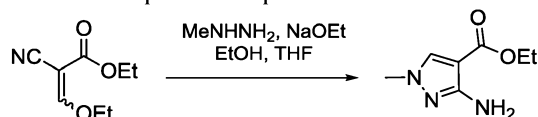


Смесь из 3.90 г (36 % с помощью ВЭЖХ) (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-трет-бутилпиразол-4-ил)-2-метилпиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]-1-[(1S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она 8.1 в 25 мл TFA перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь очищали посредством обращено-фазовой ВЭЖХ (Sunfire C18, ацетонитрил/вода, TFA и Xbridge C18, ацетонитрил/вода, аммиак) и целевые фракции лиофилизировали. Остаток растирали с ТВМЕ и небольшим количеством ацетона. Растворитель удаляли дистилляцией и остаток сушили с получением 410 мг примера 2 в виде твердого вещества.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.52 мин (метод С), М+Н=383.

Альтернативно, 8.1 можно синтезировать следующим образом.

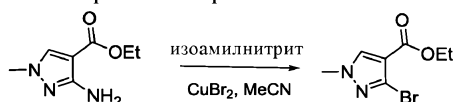
Синтез этил-3-амино-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилата



Раствор из этил-2-циано-3-этоксиакрилата (5.0 г, 30 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) загружали по каплям к смеси из этилата натрия (4.02 г, 59 ммоль) и метилгидразина (1.36 г, 30 ммоль) в абсолютном этаноле (10 мл) при 0°C под азотом. После созревания взболтанную смесь в течение 90 мин, раствор из безводной хлористоводородной кислоты (3.22 М в СРМЕ, 28 мл, 90 ммоль) загружали по каплям к реакционной смеси. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме до получения твердого вещества, разбавляли с изопропилацетатом (20 мл) и концентрировали до получения твердого вещества. Сырую пасту суспендировали в горячем изопропилацетате (75 мл) и фильтровали горячей. Фильтрат концентрировали в вакууме до приблизительно 15 мл, причем твердое вещество кристаллизовалось при охлаждении до температуры окружающей среды. Смесь разбавляли путем добавления по каплям гептана (30 мл). Смесь взбалтывали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Этил-3-амино-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилат выделяли фильтрацией, промывали гептаном и сушили под вакуумом с получением 3.7 г в виде желто-оранжевого твердого вещества в 74% выход.

¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ = 7.87 (s, 1H), 5.3 (bs, 2H), 4.15 (q, J=7.2 Гц, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.23 (t, J=7.2 Гц, 3H).

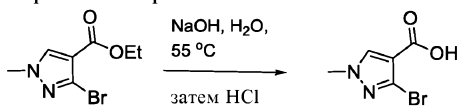
Синтез этил-3-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилата



Изоамилнитрит (420 мг, 3.6 ммоль) загружали по каплям к взболтанной смеси этил-3-амино-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилата (400 мг, 2.4 ммоль) и бромида меди(II) (660 мг, 3.0 ммоль) в безводном ацетонитриле (10 мл) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь взбалтывали в течение 1 ч; в это время реакционную смесь разбавляли с изопропилацетатом (100 мл). Смесь промывали посредством воды (100 мл) и концентрировали до получения масляного остатка. Очищение посредством хроматографии на силикагеле с метил-т-бутиловым эфиром и гексанами обеспечил этил-3-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилат (350 мг) в виде белого твердого вещества с 64% выходом.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ = 7.83 (s, 1H), 4.30 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.35 (t, J=7.2 Гц, 3H).

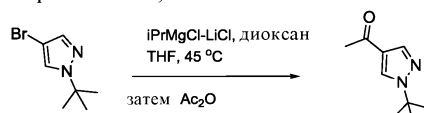
Синтез 3-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты



Водный раствор гидроксида натрия (2 М, 10 мл, 20 ммоль) загружали к смеси из этил-3-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилата (2.0 г, 8.6 ммоль) в этаноле (20 мл) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь взбалтывали при 50°C в течение 1 ч; в это время реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Водный раствор хлористоводородной кислоты (3 М, 6.7 мл, 20 ммоль) загружали по каплям к реакционной смеси, чтобы вызвать кристаллизацию. Твердые вещества 3-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты собирали фильтрацией, промывали водой, после чего гептаном и сушили до получения 1.4 г в виде белого твердого вещества с 79% выходом.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 12.59 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 3.85 (s, 3H).

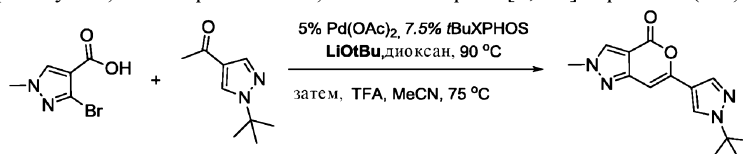
Синтез 1-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)этан-1-она



Комплекс хлорид изопропилмагния-хлорид лития (1.3 М в ТГФ, 28.4 мл, 37 ммоль) загружали к раствору из 4-бром-1-(трет-бутил)-1H-пиразола (5.0 г, 25 ммоль) в безводном ТГФ (25 мл) под аргоном при температуре окружающей среды. Безводный диоксан (3.3 г, 37 ммоль) загружали к реакционной смеси и реакционную смесь взбалтывали при 45°C в течение 4 ч. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и загружали к безводному раствору уксусного ангидрида (7.5 г, 73 ммоль) в ТГФ (25 мл) при -20°C. Полученную смесь нагревали до температуры окружающей среды и концентрировали до получения осадка. Смесь растворяли в метил-трет-бутиловом эфире (50 мл) и промывали водой (25 мл). Органическую часть концентрировали с получением сырого 1-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)этан-1-она в виде масла (7.6 г, 36 мас.%) и 67% выходом. Кристаллизация в смеси из метил-трет-бутилового эфира и гептана обеспечила аналитически чистое вещество.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ = 7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

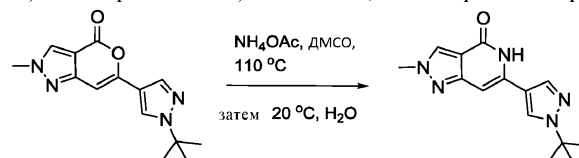
Синтез 6-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)-2-метилпирано[4,3-с]пиразол-4(2H)-она



Смесь из трет-бутилата лития (0.970 г, 12 ммоль), ацетата палладия(II) (27 мг, 0.12 ммоль) и ди-трет-бутил(2,4,6-триизопропилфенил-2-ил)фосфина (77 мг, 18 ммоль) в безводном и дегазированном 1,4-диоксане (4 мл) под аргоном взбалтывали при температуре окружающей среды в течение 15 мин. Смесь нагревали до 90°C и взбалтывали при этой температуре в течение 5 мин. Раствор из 3-бром-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 2.4 ммоль) и 1-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)этан-1-она (490 мг, 2.9 ммоль) в безводном и дегазированном 1,4-диоксане (7 мл) под аргоном по каплям загружали к основной суспензии катализаторов при 90°C в течение 50 мин. Реакционную смесь взбалтывали при 90°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и гасили путем добавления трифторуксусной кислоты (5 мл). Реакционную смесь концентрировали до получения маслянистого твердого вещества. Смесь суспендировали в смеси из ацетонитрила (20 мл) и трифторуксусной кислоты (20 мл). Смесь взбалтывали при 75°C в течение 14 ч, затем концентрировали до получения маслянистого твердого вещества. Смесь суспендировали в изопропилацетате (70 мл) и промывали два раза водой (40 мл). Органическую часть концентрировали до получения твердого вещества. Очистка при помощи хроматографии на силикагеле этилацетатом и гексанами обеспечила 6-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)-2-метилпирано[4,3-с]пиразол-4(2H)-он в виде твердого вещества оранжевого цвета (650 мг) в 98% выход.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ = 8.06 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

Синтез 6-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)-2-метил-2,5-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-она



Смесь из 6-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)-2-метилпирано[4,3-с]пиразол-4(2H)-она (980 мг, 3.6 ммоль) и ацетата аммония (1.11 г, 14 ммоль) в безводном ДМСО (4 мл) взбалтывали при 110°C в течение 4 ч; в это время к реакционной смеси загружали еще ацетат аммония (1.11 г, 3.6 ммоль). После взбалтывания в течение еще 4 ч при 110°C, реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли с водой (20 мл). Твердые вещества 6-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)-2-метил-2,5-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-она выделяли фильтрацией, промывали водой, и сушили с получением 880 мг для 90% выхода.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ = 10.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

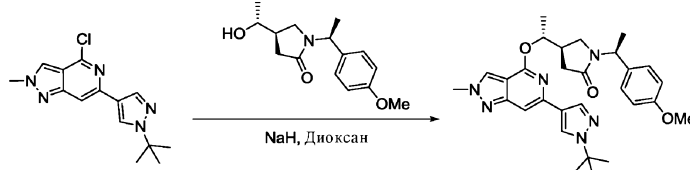
Синтез 6-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-хлор-2-метил-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридина



Фосфористый(V) оксихлорид (848 мг, 5.53 ммоль) загружали к смеси из 6-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-метил-2,5-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-она (500 мг, 1.84 ммоль) в безводном ацетонитриле (5 мл) под аргоном. Реакционную смесь взбалтывали при 75-80°C в течение 3 ч; в это время реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь медленно выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (45 мл). Смесь взбалтывали в течение 20 мин и концентрировали в вакууме для удаления растворителя ацетонитрил. Полученную водную суспензию разбавляли с изопропилацетатом (50 мл) и промывали с водой (2×20 мл). Органическую часть концентрировали до получения масла, которое затвердевало при отстаивании с получением 6-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-хлор-2-метил-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридина в виде желтого твердого вещества (690 мг, 73 мас.%) с 92% выходом. Аналитически чистое вещество получали путем кристаллизации в н-пропанол и гептане.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ = 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 1.62 (s, 9H).

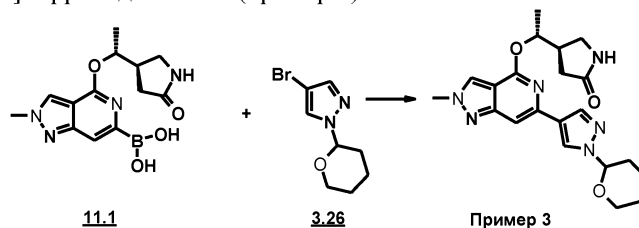
Синтез (R)-4-((R)-1-((6-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-метил-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)окси)этил)-1-((S)-1-(4-метоксифенил)этил)пирролидин-2-она (8.1)



Смесь из (R)-4-((R)-1-гидроксиэтил)-1-((S)-1-(4-метоксифенил)этил)пирролидин-2-она (173 мг, 0.66 ммоль), 6-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)-4-хлор-2-метил-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридина (190 мг, 0.66 ммоль) и гидрида натрия (60 мас.%, 66 мг, 1.6 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (3 мл) взбалтывали под аргоном при 50-70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и гасили посредством медленного добавления раствора хлорида водорода (4 М в 1,4-диоксане, 0.245 мл, 0.98 ммоль). Реакционную смесь разбавляли с изопропилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Слои разделяли и водную часть экстрагировали два раза с изопропилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои концентрировали до получения масла. Очистление посредством хроматографии на силикагеле с метанолом и метил-трет-бутиловым эфиром обеспечило (R)-4-((R)-1-((6-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-метил-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)окси)этил)-1-((S)-1-(4-метоксифенил)этил)-пирролидин-2-он (185 мг) в виде белой пены с 55% выходом.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ = 7.94 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.8 Гц, 2H), 6.57 (d, J=8.7 Гц, 2H), 5.48 (dddd, J=4.8, 6.1, 6.1, 6.1 Гц, 1H), 5.43 (q, J=7.0 Гц, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.47 (t, J=9.0 Гц, 1H), 2.96 (dd, J=5.1, 9.8 Гц, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 2H), 1.64 (s, 9H), 1.48 (d, J=7.1 Гц, 3H), 1.33 (d, J=6.2 Гц, 3H).

Синтез (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-метилпиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-она (пример 3)



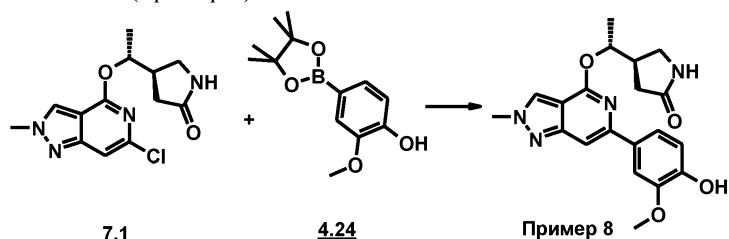
К смеси из 50 мг [2-метил-4-[(1R)-1-[(3R)-5-оксопирролидин-3-ил]этокси]пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил]бороновой кислоты 11.1, 46.2 мг 4-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразола 3.26 и 20 мг палладий-X-phos добавляли к 3 мл диоксана и 65 мкл 5 М водный раствор карбоната натрия. Полученную смесь нагревали при 110°C в течение 14 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и очищали при помощи обращено-фазовой ВЭЖХ. Объединенные органические фазы лиофилизировали с получением примера 3 в 21 мг.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.86 мин (метод Z1), M+H=411.

Пример 17 синтезировали аналогично примеру 3 с применением 1-[(4-бромфенил)метил]-2-метил-1Н-имидазола 3.27.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.73 мин (метод Z1), M+H=431.

Синтез (4R)-4-[(1R)-1-[6-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-2-метилпиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-она (пример 8)



К смеси из 100 мг (4R)-4-[(1R)-1-(6-хлор-2-метилпиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)оксиэтил]пирролидин-2-она 7.1, 110 мг 2-метокси-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола 4.24 и 37 мг 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II) (комплекс с ДХМ (1:1)) в 1 мл диоксана и 0.5 мл метанола добавляли 400 мкл 2 М водного раствора натрия карбонат. Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 15 мин при микроволновом облучении. Реакционную смесь фильтровали через grSiO_2 , промывали метанолом и очищали при помощи обращено-фазовой ВЭЖХ с получением после лиофилизации 80 мг (выход: 68%) примера 8 в виде твердого вещества.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.47 мин (метод S), M+H=383.

Нижеследующие примеры синтезировали по аналогии с примером 8.

Пример	Бороновая кислота/эфир или BF_3 бораты (соответствующие формуле 4)	Выход	Анализ
Пример 7 (R)-4-((R)-1-(6-(1-циклогексил-1Н-пиразол-4-ил)-2-метил-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-илокси)этил)пирролидин-2-он	1-Циклогексил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)-1Н-пиразол <u>4.50</u>	50 мг (47%)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.72 мин (метод U), M+N = 409
Пример 53 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-2-метил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-илокси]этил]пирролидин-2-он	трет-бутил 5-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)-1Н-пиразол <u>4.50</u>	51 мг (51 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.64 мин (метод U),
с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	диоксaborolan-2-ил]индол-1-карбоксилат <u>4.26</u>		M+N = 406 ^1H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ = 1.42 (3H, d), 2.20 – 2.36 (2H, m), 2.75 – 2.89 (1H, m), 3.12 (dd, 1H), 3.40 (1H, t), 3.82 (3H, s), 4.12 (3H, s), 5.58-5.68 (1H, m), 6.79 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.41 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.42 (s, 1H), 11.2 (1H, s).
Пример 54 (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-(5-метил-2-тиенил)пиразоло-[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]-пирролидин-2-он	5-метил-2-тиофен-трифторборат калия <u>4.42</u>	36 мг (67 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.68 мин (метод V), M+N = 357
Пример 55 (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-(3-метил-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин-7-ил)пиразоло-[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]-пирролидин-2-он	3-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)-1,2,4,5-тетрагидро-3-бензазепин <u>4.3</u>	29 мг (46 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.62 мин (метод V), M+N = 420
Пример 56 N,N,1-триметил-6-[2-метил-4-[(1R)-1-[(3R)-5-оксопирролин-индин-3-ил]этокси]пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил]индол-2-карбоксамид	N,N,1-триметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)индол-2-карбоксамид <u>4.6</u>	34 мг (49 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.59 мин (метод V), M+N = 461
Пример 59 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(6-метокси-3-пиридил)-2-метил-пиразоло-[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]-пирролидин-2-он	калия 6-метокси-3-пиридил-трифторборат <u>4.44</u>	37 мг (66 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.57 мин (метод V), M+N = 368
Пример 60 (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-[4-(трифторметил)фенил]-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]-оксиэтил]пирролидин-2-он	калия 4-(трифторметил)фенил-трифторборат <u>4.44</u>	19 мг (31 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.75 мин (метод V), M+N = 405
Пример 64 (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-(1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-ил)пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]-пирролидин-2-он	1-тетрагидропиран-4-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)пиразол <u>4.32</u>	48 мг (76 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.57 мин (метод W), M+N = 411
Пример 65 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-изо-пропилпиразол-4-ил)-2-метил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]-оксиэтил]пирролидин-2-он	1-изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)пиразол <u>4.33</u>	31 мг (55 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.61 мин (метод W), M+N = 369 ^1H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ = 1.35 (3H, d), 1.46 (6H, d), 2.20 – 2.32 (2H, m), 2.72 – 2.83 (1H, m), 3.12 (m, 1H), 3.38 (1H, t), 4.10 (3H, s), 4.48-4.59 (1H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 7.30 (1H,

			s), 7.51 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.41 (s, 1H).
Пример 66 (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-(6-морфолино-3-пиридил)-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]-морфолин <u>4.34</u>	49 мг (76 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.46 мин (метод W), M+N = 423
Пример 67 (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]-пирролидин-2-он	1-метил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-пиперазин <u>4.35</u>	20 мг (24 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.46 мин (метод W), M+N = 435
Пример 68 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1,3-диметилпиразол-4-ил)-2-метил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	1,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол <u>4.36</u>	36 мг (67 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.52 мин (метод W), M+N = 355
Пример 69 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1,5-диметилпиразол-4-ил)-2-метил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	1,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол <u>4.37</u>	39 мг (72 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.52 мин (метод W), M+N = 355
Пример 70 (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-[1-(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-ил]пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]-пирролидин-2-он	1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол <u>4.7</u>	14 мг (23 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.55 мин (метод W), M+N = 397
Пример 71 (4R)-4-[(1R)-1-[6-[4-(1,1-диоксо-1,2-тиазолидин-2-ил)-3-метил-фенил]-2-метил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	2-[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1,2-тиазолидин 1,1-диоксид <u>4.8</u>	42 мг (58 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.66 мин (метод W), M+N = 470
Пример 72 (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-(1-метилиндазол-6-ил)пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	(1-метилиндазол-6-ил)бороновая кислота <u>4.38</u>	34 мг (57 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.67 мин (метод W), M+N = 391
Пример 74 (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-[1-(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-ил]пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]-пирролидин-2-он	1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол <u>4.9</u>	13 мг (25 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.47 мин (метод V), M+N = 397
Пример 75 (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-(2-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил)пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]-пирролидин-2-он	2-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин <u>4.10</u>	18 мг (23 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.61 мин (метод V), M+N = 406
Пример 76 (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)пиразол-4-ил]пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]-пирролидин-2-он	4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)пиразол <u>4.11</u>	17 мг (25 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.44 мин (метод X), M+N = 423
Пример 77	7-хлор-2-(4,4,5,5-	27 мг	ВЭЖХ-МС:

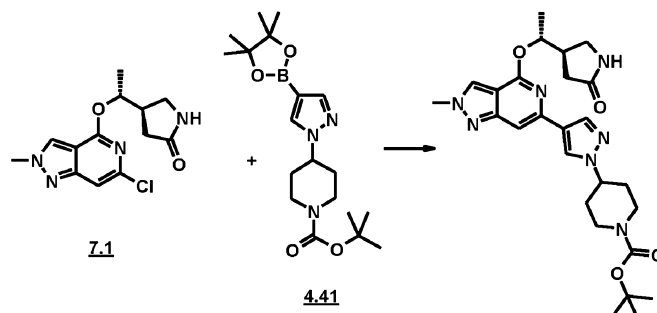
(4R)-4-[(1R)-1-[6-(7-хлор-1H-индол-2-ил)-2-метил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол <u>4.39</u>	(32 %)	Ву = 0.59 мин (метод X), M+N = 410
Пример 78 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-циклопропилпиразол-4-ил)-2-метил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	1-циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол <u>4.40</u>	40 мг (51 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.40 мин (метод Y), M+N = 367
Пример 79 (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-(3-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-4-ил)пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]-пирролидин-2-он	5-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол <u>4.20</u>	26 мг (28 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.39 мин (метод Y), M+N = 425
Пример 80 (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-[4-(1-метил-4-пиперидил)-фенил]пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	1-метил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-пиперидин <u>4.12</u>	24 мг (32 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.50 мин (метод Y), M+N = 434
Пример 81 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(4-изопропокси-3-метокси-фенил)-2-метил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]-пирролидин-2-он	2-(4-изопропокси-3-метокси-фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан <u>4.13</u>	35 мг (35 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.51 мин (метод Y), M+N = 425

Нижеследующие примеры синтезировали аналогично примеру 8, но используя разные реакционные растворители:

Пример	Бороновая кислота/эфир (соответствующие формуле 4)	Выход	Анализ
		Растворитель	
Пример 11 (4S)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-[2-метил-4-[(1R)-1-[(3R)-5-оксопирролидин-3-ил]этокси]-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил]пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он		11 мг (9 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.463 мин (метод C) M+N = 519
		диоксан	
Пример 12 1-метил-4-[4-[4-[2-метил-4-[(1R)-1-[(3R)-5-оксопирролидин-3-ил]этокси]пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил]-циклогексил]пиперазин-2-он	транс 1-метил-4-{4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-пиразол-1-ил]-циклогексил}-пиперазин-2-он <u>4.4</u>	13 мг (10 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.423 мин (метод C) M+N = 521
Пример 62 (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-(1-метилиндазол-5-ил)пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	(1-метилиндазол-5-ил)бороновая кислота <u>4.30</u>	33 мг (50 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.55 мин (метод V), M+N = 391 ¹ H ЯМР (DMCO, 400 МГц) δ = 1.42 (3H, d), 2.20 – 2.38 (2H, m), 2.75 – 2.88 (1H, m), 3.18 (dd, 1H), 3.40(1H, t), 4.08 (3H,s), 4.13 (3H,s), 5.59-5.68 (1H,m), 7.53 (1H, s), 7.65 (1H,s), 7.70 (1H, d), 7.80 (1H,s), 8.12 (1H, s), 8.16 (1H, d).
		DMA	

Синтез (4R)-4-[(1R)-1-[2-Метил-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-она (пример 9)

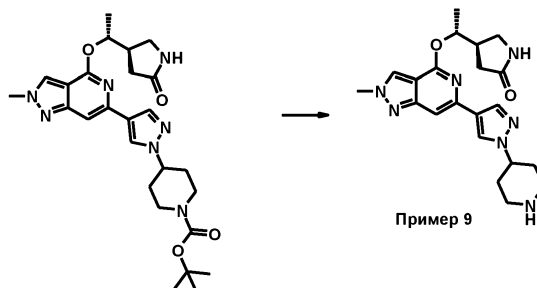
Стадия 1. Синтез трет-бутил 4-[4-[2-метил-4-[(1R)-1-[(3R)-5-оксопирролидин-3-ил]этокси]пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата



К смеси из 100 мг (4R)-4-[(1R)-1-(6-хлор-2-метилпиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)оксиэтил]-пирролидин-2-он 7.1, 170 мг трет-бутил 4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат 4.41 и 37 мг 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II) (комплекс с ДХМ (1:1)) в 1 мл диоксан и 0.5 мл метанол добавляли 400 мкл 2 М водного раствора карбоната натрия. Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 15 мин при микроволновом облучении. Реакционную смесь фильтровали через trSiO_2 , промывали метанолом и очищали при помощи обращено-фазовой ВЭЖХ (Xbridge C18, ацетонитрил/вода, аммиак) с получением после лиофилизации 90 мг (80% с помощью ЯМР) трет-бутил 4-[4-[2-метил-4-[(1R)-1-[(3R)-5-оксопирролидин-3-ил]этокси]пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.45 мин (метод J), $M+H=510$.

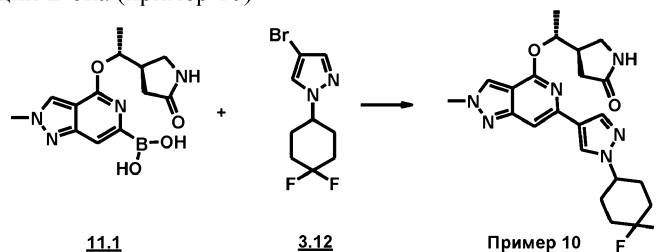
Стадия 2. Синтез (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-она



Раствор из 90 мг (80% с помощью ЯМР) трет-бутил 4-[4-[2-метил-4-[(1R)-1-[(3R)-5-оксопирролидин-3-ил]этокси]пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата в 2 мл TFA перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь очищали посредством обращено-фазовой ВЭЖХ (Sunfire C18, ацетонитрил/вода, TFA) с получением после лиофилизации 83 мг примера 9 в виде твердого вещества.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.32 мин (метод J), $M+H=410$.

Синтез (4R)-4-[(1R)-1-[6-[1-(4,4-дифторциклогексил)пиразол-4-ил]-2-метилпиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-она (пример 10)



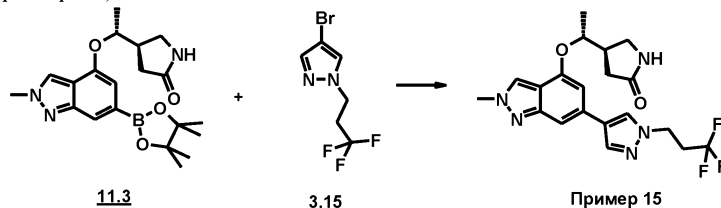
Смесь из 100 мг [2-метил-4-[(1R)-1-[(3R)-5-оксопирролидин-3-ил]этокси]пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил]бороновой кислоты 11.1, 87 мг 4-бром-1-(4,4-дифторциклогексил)пиразола 3.12, 27 мг 1,1-бис-(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладия(II) (комплекс с ДХМ (1:1)) и 493 мкл 2 М водного раствора карбоната натрия в 2 мл диоксана перемешивали при 120°C в течение 15 мин при микроволновом облучении. Реакционную смесь фильтровали и очищали при помощи обращено-фазовой ВЭЖХ с получением после лиофилизации 23 мг примера 10 в виде твердого вещества.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.535 мин (метод C), $M+H=445$.

^1H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ = 1.38 (3H, d), 1.58 (9H, s), 2.00 - 2.20 (10H, m), 2.73 - 2.86 (1H, m), 3.11-3.16 (m, 1H), 3.38 (1H, t), 4.09 (3H, s), 4.39-4.49 (1H, m), 5.50-5.61 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.50 (1H, s), 8.00

(1H, s), 8.26 (1H, s), 8.40 (s, 1H).

Синтез (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)пиразол-4-ил]индазол-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-она (пример 15)



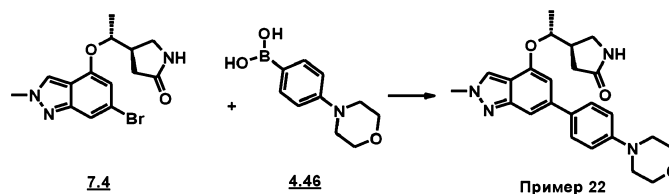
К смеси из 100 мг (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-она 11.3, 95 мг 4-бром-1-(3,3,3-трифторпропил)пиразола 3.15 и 9.1 мг хлорида 1,1'-бис-(трифенилфосфин)палладия(II) в 1.5 мл этанол (80% с толуолом) добавляли 389 мкл 2 М водного раствора карбоната натрия. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч при микроволновом облучении. Реакционную смесь разбавляли с водой и экстрагировали при помощи ДХМ. Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/этилацетат/метанол) и обращено-фазовой ВЭЖХ с получением 27 мг (выход: 25%) примера 15 в виде твердого вещества.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 2.33 мин (метод R), M+N=422.

Нижеследующие примеры синтезировали аналогично примеру 15.

Пример	Бромид (соответствует формуле 3)	Выход	Анализ
Пример 16 3-[2-метил-4-[(1R)-1-[(3R)-5-оксопирролидин-3-ил]-этокси]индазол-6-ил]-1H-индазол-5-карбонитрил	3-бром-1H-индазол-5-карбонитрил 3.16	12 мг (12 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 2.20 мин (метод R), M+N = 401
Пример 41 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(5-фтор-2-пиридил)-2-метил-индазол-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	2-бром-5-фтор-пиридин 3.17	19 мг (27 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 2.23 мин (Метод R), M+N = 355
Пример 42 (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-[4-(1-метил-4-пиперидил)-фенил]индазол-4-ил]оксиэтил]-пирролидин-2-он	4-(4-бром-фенил)-1-метил-пиперидин 3.18	34 мг (40 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 1.53 мин (метод R), M+N = 433
Пример 43 3-[2-метил-4-[(1R)-1-[(3R)-5-оксопирролидин-3-ил]этокси]индазол-6-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-6-карбонитрил	3-бромимидазо-[1,2-a]пиридин-6-карбонитрил 3.14	21 мг (26 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 1.65 мин (метод R), M+N = 401

Синтез (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-(4-морфолинофенил)индазол-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-она (пример 22)



К смеси из 105 мг (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-(4-морфолинофенил)индазол-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-она 7.4, 96 мг (4-морфолинофенил)бороновой кислоты 4.46 и 10.9 мг хлорида 1,1'-бис-(трифенилфосфин)палладия(II) в 1.58 мл этанол (80% с толуолом) добавляли 466 мкл 2 М водного раствора карбоната натрия. Полученную смесь перемешивали при 95°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с водой и экстрагировали при помощи ДХМ. Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/этилацетат/метанол) и обращено-фазовой ВЭЖХ с получением 74 мг (выход: 56%) примера 22 в виде твердого вещества.

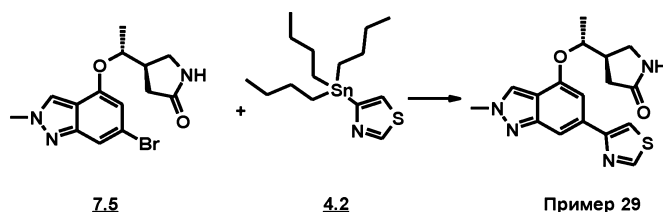
Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 2.35 мин (метод R), M+N=421.

Нижеследующие примеры синтезировали аналогично примеру 22, но без измененного времени реакции.

Пример	Бороновая кислота/эфир (соответствует формуле <u>4</u>)	Выход	Анализ
		Время реакции	
Пример 14 (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-(1-метилпиразол-3-ил)индазол-4-ил]оксиэтил]-пирролидин-2-он	1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол <u>4.49</u>	49 мг (66 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 1.86 мин (метод R), М+Н = 340
		2 ч	
Пример 18 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1- <i>мет</i> -бутилпиразол-4-ил)-2-метил-индазол-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	1- <i>мет</i> -бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол <u>4.19</u>	95 мг (80 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 2.35 мин (метод R), М+Н = 382 ¹ H ЯМР (ДМСО, 500 МГц) δ = 1.28 (3H, d, J=6.1 Гц), 1.56 (9H, s), 2.19 – 2.35 (2H, m), 2.74 (1H, ч, J=8.2 Гц), 3.12 (1H, dd, J=9.6, 6.8 Гц), 3.37 (1H, t, J=9.0 Гц), 4.08 (3H, s), 4.76 (1H, d, J=6.0 Гц), 6.71 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.22
		1 ч	

Пример 26 (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]индазол-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	1-метил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-пиперазин <u>4.35</u>	97 мг (72 %) 1.5 ч	ВЭЖХ-МС: Ву = 1.43 мин (метод R), M+N = 434
Пример 27 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(6-изопропокси-3-пиридил)-2-метил-индазол-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	2-изопропокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин <u>4.48</u>	78 мг (90 %) 1.5 ч	ВЭЖХ-МС: Ву = 2.75 мин (метод R), M+N = 395
Пример 28 (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-(1-метилиндазол-5-ил)индазол-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	(1-метилиндазол-5-ил)бороновая кислота <u>4.47</u>	67 мг (78 %) 1.5 ч	ВЭЖХ-МС: Ву = 2.30 мин (метод R), M+N = 390
Пример 32 (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил]-индазол-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	1-метил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)фенил]пиперазин <u>4.16</u>	75 мг (67 %) 1 ч	ВЭЖХ-МС: Ву = 1.75 мин (метод R), M+N = 502
Пример 33 2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1,2-тиазолидин 1,1-диоксид	2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1,2-тиазолидин 1,1-диоксид <u>4.14</u>	45 мг (45 %) 1 ч	ВЭЖХ-МС: Ву = 2.25 мин (метод R), M+N = 455
Пример 36 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(3-амино-1-метил-индазол-5-ил)-2-метил-индазол-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-3-амин <u>4.15</u>	66 мг (73 %) 1 ч	ВЭЖХ-МС: Ву = 1.97 мин (метод R), M+N = 405
Пример 38 (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-[4-морфолино-3-(трифторметил)фенил]индазол-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)-фенил]морфолин <u>4.18</u>	43 мг (40 %) 1 ч	ВЭЖХ-МС: Ву = 3.11 мин (метод R), M+N = 489
Пример 40 (4R)-4-[(1R)-1-[6-[1-(дифторметил)пирозол-4-ил]-2-метил-индазол-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирозол <u>4.17</u>	53 мг (63 %) 1 ч	ВЭЖХ-МС: Ву = 2.16 мин (метод R), M+N = 376
Пример 47 (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-(1-тетрагидропиран-4-ил)пирозол-4-ил]индазол-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	1-тетрагидропиран-4-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирозол <u>4.32</u>	68 мг (75 %) 1.5 ч	ВЭЖХ-МС: Ву = 1.95 мин (метод R), M+N = 410 ¹ H ЯМР (ДМСО, 500 МГц) δ = 1.29 (3H, d, J=6.1 Гц), 1.92 – 2.08 (4H, m), 2.18 – 2.35 (2H, m), 2.75 (1H, dt, J=14.9, 7.6 Гц), 3.12 (1H, dd, J=9.5, 6.8 Гц), 3.38 (1H, t, J=9.1 Гц), 3.48 (2H, td, J=11.4, 3.1 Гц), 3.98 (2H, d, J=11.2 Гц), 4.08 (3H, s), 4.40 (1H, tt, J=10.1, 5.1 Гц), 4.74 (1H, p, J=6.0 Гц), 6.69
Пример 48 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(7-хлор-1Н-индол-2-ил)-2-метил-индазол-4-ил]оксиэтил]-пирролидин-2-он	7-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол <u>4.39</u>	65 мг (71 %) 1 ч при микроволновом облучении	ВЭЖХ-МС: Ву = 3.05 мин (метод R), M+N = 409 / 411
Пример 49 (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-[1-(1-метил-4-пиперидил)-пирозол-4-ил]индазол-4-ил]-оксиэтил]пирролидин-2-он	1-метил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирозол-1-ил]пиперидин <u>4.21</u>	64 мг (68 %) 1 ч	ВЭЖХ-МС: Ву = 1.25 мин (метод R), M+N = 423

Синтез (4R)-4-[(1R)-1-(2-метил-6-тиазол-4-ил-индазол-4-ил)оксиэтил]пирролидин-2-она (пример 29)



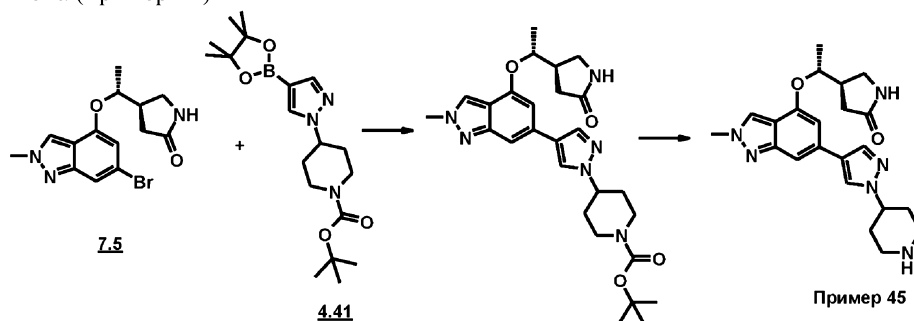
Смесь из 75 мг (4R)-4-[(1R)-1-(6-бром-2-метилиндазол-4-ил)оксиэтил]пирролидин-2-она (9.2), 102 мкл трибутил(тиазол-4-ил)станнана и 7.8 мг хлорида 1,1'-бис-(трифенилфосфин)палладия(II) в 1.5 мл диоксана перемешивали при 95°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/этилацетат/метанол) и обращено-фазовой ВЭЖХ с получением 13 мг (выход: 19%) примера 29 в виде твердого вещества.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 1.98 мин (метод R), M+H=343.

Нижеследующий пример синтезировали аналогично примеру 29, но с измененным временем реакции.

Пример	Станнан (соответствует формуле 4)	Выход	Анализ
		Время реакции	
Пример 35 (4R)-4-[(1R)-1-[6-[2-(дифторметил)тиазол-4-ил]-2-метил-индазол-4-ил]-оксиэтил]пирролидин-2-он	2-дифторметил-4-трибутилстаннанил-тиазол 4.1	49 мг (42 %) 1 ч	ВЭЖХ-МС: Ву = 2.50 мин (метод R), M+H = 393

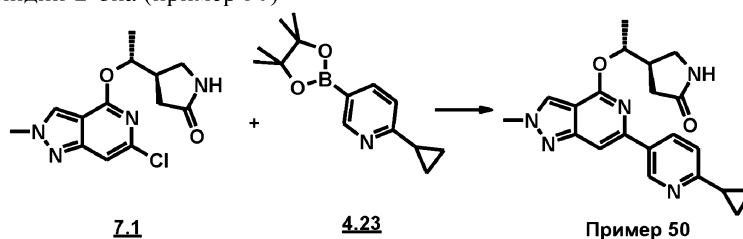
Синтез (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]индазол-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-она (пример 45)



К смеси из 125 мг (4R)-4-[(1R)-1-(6-бром-2-метилиндазол-4-ил)оксиэтил]пирролидин-2-она 7.5, 167 мг трет-бутил 4-[4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата 4.41 и 13 мг хлорида 1,1'-бис-(трифенилфосфин)палладия(II) в 1.88 мл этанола (80% с толуолом) добавляли 554 мкл 2 М водного раствора карбоната натрия. Полученную смесь перемешивали при 95°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с водой и экстрагировали при помощи ДХМ. Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали флэш-хроматографией (гептан/этилацетат/метанол). Остаток растворяли в 2 мл ДХМ, 500 мкл добавляли TFA, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали флэш-хроматографией (ДХМ/метанол/аммиак) и элюированием через колонку SCX (Biotage SCX-3) и затем обращено-фазовой ВЭЖХ с получением 92 мг (выход: 61%) примера 45 в виде твердого вещества.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 1.25 мин (метод R), M+H=409.

Синтез (4R)-4-[(1R)-1-[6-(6-циклопропил-3-пиридил)-2-метилпиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-она (пример 50)



К смеси из 50 мг (4R)-4-[(1R)-1-(6-хлор-2-метилпиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)оксиэтил]пирролидин-2-она 7.1, 94 мг 2-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина 4.23 и 20 мг хлорида 1,1'-бис-(трифенилфосфин)палладия(II) в 1 мл DMA добавляли

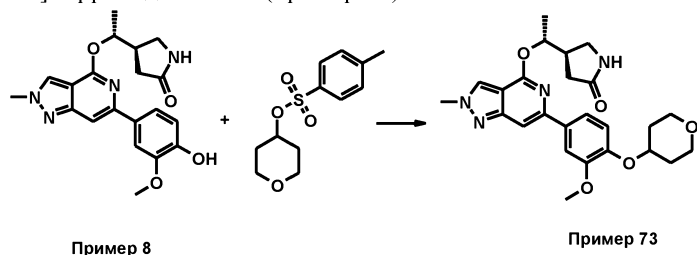
400 мкл 2 М водного раствора карбоната натрия. Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 25 мин при микроволновом облучении. Реакционную смесь фильтровали через grSiO_2 , промывали метанолом и очищали при помощи обращено-фазовой ВЭЖХ с получением после лиофилизации 22 мг (выход: 37%) примера 50 в виде твердого вещества.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.69 мин (метод U), $M+N=378$.

Нижеследующие примеры синтезировали аналогично примеру 50.

Пример	Бороновая кислота/эфир (соответствует формуле 4)	Выход	Анализ
Пример 2 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1- <i>трет</i> -бутилпиразол-4-ил)-2-метилпиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	1- <i>трет</i> -бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол 4.19	1.11 г (54 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.50 мин (метод C), $M+N = 383$ ^1H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) $\delta = 1.38$ (3H, d), 1.58 (9H, s), 2.20–2.34 (2H, m), 2.73–2.85 (1H, m), 3.11–3.19 (m, 1H), 3.38(1H, t), 4.10 (3H, s), 5.50–5.60 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.41 (s, 1H).
Пример 51 (4R)-4-[(1R)-1-[6-[6-(диформетил)-3-пиридил]-2-метил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	2-диформетил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-пиридин 4.5	24 мг (40 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.65 мин (метод U), $M+N = 388$
Пример 52 (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-(3,4,5-триметоксифенил)-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	(3,4,5-триметокси-фенил)бороновая кислота 4.25	35 мг (54 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.67 мин (метод W), $M+N = 427$
Пример 57 (4R)-4-[(1R)-1-[6-[1-(2-метоксиэтил)пиразол-4-ил]-2-метил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	1-(2-метокси-этил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол 4.27	36 мг (62 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.53 мин (метод W), $M+N = 385$
Пример 58 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-этилпиразол-4-ил)-2-метил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	1-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол 4.28	31 мг (45 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.48 мин (метод V), $M+N = 355$
Пример 61 (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-[6-(триформетил)-3-пиридил]пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	[6-(трифтор-метил)-3-пиридил] бороновая кислота 4.29	15 мг (23 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.65 мин (метод V), $M+N = 406$
Пример 63 (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-он	1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол 4.31	26 мг (50 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.44 мин (метод V), $M+N = 341$

Синтез (4R)-4-[(1R)-1-[6-(3-метокси-4-тетрагидропиран-4-илокси-фенил)-2-метилпиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-она (пример 73)

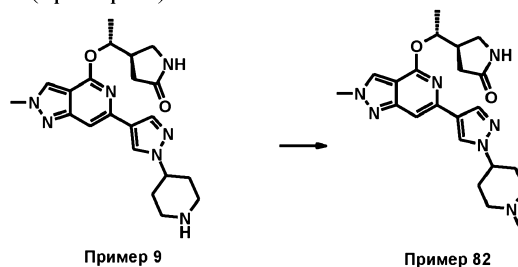


Смесь из 68 мг примера 8, 59 мг тетрагидропиран-4-ила 4-метилбензолсульфоната и 39 мг карбоната калия в 2 мл ДМФА перемешивали при 80°C в течение 3 ч и при 100°C в течение 10 ч. Реакционную смесь разбавляли с водой и экстрагировали при помощи ДХМ. Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством обращено-фазовой ВЭЖХ с полу-

чением после лиофилизации 37 мг примера 73 в виде твердого вещества.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.70 мин (метод W), М+Н=467.

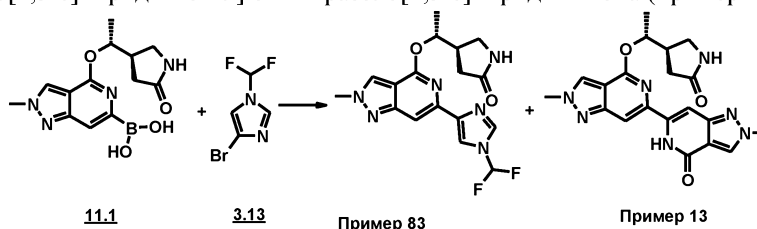
Синтез (4R)-4-[(1R)-1-[2-метил-6-[1-(1-метил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-она (пример 82)



К смеси из 68 мг примера 9 и 31 мг ацетата натрия в 3 мл ДХМ и 0.5 мл метанола добавляли 17 мкл формальдегида (водный 37%). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, прежде чем добавляли 46 мг триацетоксиборгидрида натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение 1.75 ч, прежде чем гасили водой. Органический растворитель удаляли дистилляцией. Полученный остаток очищали посредством обращено-фазовой ВЭЖХ с получением после лиофилизации 64 мг примера 82 в виде твердого вещества.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву: 0.28 мин (метод X), М+Н=424.

Синтез (4R)-4-[(1R)-1-[6-[1-(дифторметил)имидазол-4-ил]-2-метилпиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил]оксиэтил]пирролидин-2-она (пример 83) и 2-метил-6-[2-метил-4-[(1R)-1-[(3R)-5-оксопирролидин-3-ил]этокси]пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил]-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-она (пример 13)



К смеси из 300 мг (сырой) [2-метил-4-[(1R)-1-[(3R)-5-оксопирролидин-3-ил]этокси]пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил]бороновой кислоты 11.1, 60 мг 4-бром-1-(дифторметил)имидазола и 41 мг 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцендихлор палладий(II) (комплекс с ДХМ (1:1)) в 2 мл диоксана и 0.5 мл метанола добавляли 670 мкл 2 М водного раствора карбоната натрия. Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 15 мин при микроволновом облучении. Реакционную смесь фильтровали через Agilent PL-Tiol MP-SPE, промывали метанолом и очищали при помощи обращено-фазовой ВЭЖХ с получением после лиофилизации 9 мг примера 83 и 4 мг примера 13 в виде твердых веществ.

Анализ (пример 83): ВЭЖХ-МС: Ву: 0.43 мин (метод C), М+Н=377 Анализ (пример 13): ВЭЖХ-МС: Ву: 0.38 мин (метод C), М+Н=408.

4.5. Аналитические методы.

Примерные соединения, полученные согласно приведенным выше схемам синтеза, были охарактеризованы при помощи нижеследующих хроматографических методов и/или спектроскопии ЯМР.

4.5.1. Хроматографические методы (методы ВЭЖХ-МС).

Метод А.

Колонка:		Xbridge BEH C18, 2.1 x 30 мм, 1.7 мкм		
Поставщик колонки:		Waters		
Градиент/Растворитель	% Раств.	% Раств.	Поток	Темп [°C]
Время [мин]	[H ₂ O, 0.1% NH ₃]	[Ацетонитрил]	[мл/мин]	
0,00	99	1	1,3	60
0,02	99	1	1,3	60
1,00	0	100	1,3	60
1,10	0	100	1,3	60

Метод В.

Колонка:		Sunfire C18, 3 x 30 мм, 2.5 мкм		
Поставщик колонки:		Waters		
Градиент/Растворитель	% Раств.	% Раств.	Поток	Темп [°C]
Время [мин]	[H ₂ O, 0.1%TFA]	[Метанол]	[мл/мин]	
0.0	95	5	1.8	60
0.25	95	5	1.8	60
1.70	0	100	1.8	60
1.75	0	100	2.5	60
1.90	0	100	2.5	60

Метод С.

Колонка:		Xbridge BEH C18, 2.1 x 30 мм, 1.7 мкм		
Поставщик колонки:		Waters		
Градиент/Растворитель	% Раств.	% Раств.	Поток	Темп [°C]
Время [мин]	[H ₂ O, 0.1%NH ₃]	[Ацетонитрил]	[мл/мин]	
0,00	95	5	1,3	60
0,02	95	5	1,3	60
1,00	0	100	1,3	60
1,10	0	100	1,3	60

Метод D.

Колонка:		XBridge C18, 2.1 x 20 мм, 2.5 мкм		
Поставщик колонки:		Waters		
Градиент/Растворитель	% Раств.	% Раств.	Поток	Темп [°C]
Время [мин]	[H ₂ O, 0.10%TFA]	[Метанол]	[мл/мин]	
0.0	95	5	1.4	60
0.05	95	5	1.4	60
1.00	0	100	1.4	60
1.1	0	100	1.4	60

Метод E.

Колонка:		Sunfire C18, 2.1 x 20 мм, 2,5 мкм		
Поставщик колонки:		Waters		
Градиент/Растворитель	% Раств.	% Раств.	Поток	Темп [°C]
Время [мин]	[H ₂ O, 0.10%TFA]	[Метанол]	[мл/мин]	
0.00	99	1	1.3	60
0.15	99	1	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60
1.25	0	100	1.3	60

Метод F.

Колонка:		XBridge C18, 3 x 30 мм, 2.5 мкм		
Поставщик колонки:		Waters		
Градиент/Растворитель	% Раств.	% Раств.	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
Время [мин]	[H ₂ O, 0.1%NH ₃]	[Ацетонитрил]		
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

Метод G.

Элюент А: Вода/0.2% KН₂РO₄ рН 3.

Элюент В: Ацетонитрил.

Время [мин]	%А	%В	Скорость потока [мл/мин]
0.00	80	20	1.50
5.00	20	80	1.50
8.00	20	80	1.50

Используемая неподвижная фаза представляла собой Inertsil C8-3 (GL Sciences), 5 мкм; размер: 100×4.0 мм (температура колонки: постоянно при 30°C). УФ-детектирование 220 нм.

Метод Н. Элюент А: Гексан.

Элюент В: 2-Пропанол.

Время [мин]	%А	%В	Скорость потока [мл/мин]
00.00	90	10	1.0
20.00	90	10	1.0

Используемая неподвижная фаза представляла собой Chiralpak AD-H (Daicel), 5 мкм; размер: 150×4.6 мм, (температура колонки: постоянно при 10°C). Детектирование DAD 225 нм.

Метод I.

Элюент А: Гексан.

Элюент В: 2-Пропанол.

Время [мин]	%А	%В	Скорость потока [мл/мин]
00.00	90	10	1.0
25.00	90	10	1.0

Используемая неподвижная фаза представляла собой Chiralpak AD-H (Daicel), 5 мкм; размер: 150×4.6 мм, (температура колонки: постоянно при 10°C). Детектирование DAD 225 нм.

Метод J.

Колонка:		Sunfire C18, 2.1 x 30 мм, 2.5 мкм		
Поставщик колонки:		Waters		
Градиент/Растворитель	% Раств.	% Раств.	Поток	Темп [°C]
Время [мин]	[H ₂ O, 0.1%TFA]	[Ацетонитрил]	[мл/мин]	
0.0	99	1	1.5	60
0.02	99	1	1.5	60
1.00	0	100	1.5	60
1.10	0	100	1.5	60

Метод К.

Колонка: Waters Atlantis dC18 (2.1×50 мм, 3 мкм колонка).

Скорость потока: 1 мл/мин.

Растворитель А: 0.1% муравьиная кислота/вода.

Растворитель В: 0.1% муравьиная кислота/ацетонитрил.

Объем вводимой пробы: 3 мкл.

Температура колонки: 40°C.

Длина волны УФ-детектирования: 215 нм.

Элюент: 0-2.5 мин, постоянный градиент от 95% растворитель А + 5% растворитель В до 100% растворитель В; 2.5-2.7 мин, 100% растворитель В; 2.71-3.0 мин, 95% растворитель А + 5% растворитель В.

МС Детектирование с использованием Waters LCT Premier, QToF micro, ZQ или Shimadzu LCMS2010EV.

УФ-детектирование с использованием Waters 2996 фотодиодной матрицы, Waters 2998 фотодиодной матрицы, Waters 2487 UV или Shimadzu SPD-M20A PDA

Метод L.

Колонка:		XBridge C18, 4.6 x 30 мм, 3.5 мкм		
Поставщик колонки:		Waters		
Градиент/Растворитель	% Раств. [H ₂ O, 0.1% NH ₃]	% Раств. [ACN]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
Время [мин]				
0.0	97	3	5	60
0.2	97	3	5	60
1.6	0	100	5	60
1.7	0	100	5	60

Метод М.

Колонка: Waters SymmetryShield RP8 (2.1×50 мм, 3.5 мкм колонка).

Скорость потока: 1 мл/мин.

Растворитель А: 0.1% муравьиная кислота/вода.

Растворитель В: 0.1% муравьиная кислота/ацетонитрил.

Объем вводимой пробы: 3 мкл.

Температура колонки: 40°C.

Длина волны УФ-детектирования: 215 нм.

Элюент: 0-2.2 мин, постоянный градиент от 95% растворитель А + 5% растворитель В до 100% растворитель В; 2.2-2.7 мин, 100% растворитель В; 2.71-3.0 мин, 95% растворитель А + 5% растворитель В.

МС Детектирование с использованием Waters LCT Premier, QToF micro, ZQ или Shimadzu

LCMS2010EV.

УФ-детектирование с использованием Waters 2996 фотодиодной матрицы, Waters 2998 фотодиодной матрицы, Waters 2487 UV или Shimadzu SPD-M20A PDA.

Метод N.

Колонка:		Xbridge BEH C18, 2.1 x 30 мм, 1.7 мкм		
Поставщик колонки:		Waters		
Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств. [H ₂ O, 0.1% TFA]	% Раств. [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.0	99	1	1.6	60
0.02	99	1	1.6	60
1.00	0	100	1.6	60
1.10	0	100	1.6	60

Метод O.

Колонка:		Xbridge BEH Фенил, 2.1 x 30 мм, 1.7 мкм		
Поставщик колонки:		Waters		
Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств. [H ₂ O, 0.1% NH ₃]	% Раств. [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0,00	95	5	1,3	60
0,02	95	5	1,3	60
1,00	0	100	1,3	60
1,10	0	100	1,3	60

Метод P.

Колонка: Supelco Ascentis Express (2.1×30 мм, 2.7 мкм колонка).

Скорость потока: 1 мл/мин.

Растворитель A: 0.1% муравьиная кислота/вода.

Растворитель B: 0.1% муравьиная кислота/ацетонитрил.

Объем вводимой пробы: 3 мкл.

Температура колонки: 40°C.

Длина волны УФ-детектирования: 215 нм.

Элюент: 0-1.5 мин, постоянный градиент от 95% растворитель A + 5% растворитель B до 100% растворитель B; 1.5-1.6 мин, 100% растворитель B; 1.60-1.61 мин, постоянный градиент от 100% растворитель B до 95% растворитель A + 5% растворитель B; 1.61-2.00 мин, 95% растворитель A + 5% растворитель B.

МС Детектирование с использованием Waters LCT Premier, QToF micro, ZQ или Shimadzu LCMS2010EV

УФ-детектирование с использованием Waters 2996 фотодиодной матрицы, Waters 2998 фотодиодной матрицы, Waters 2487 UV или Shimadzu SPD-M20A PDA.

Метод Q.

Колонка: Atlantis d C18; 50×3 мм; 3 мкм.

Скорость потока: 0.6мл/мин.

Растворитель A: 0.1% муравьиная кислота/вода.

Растворитель B: 0.1% муравьиная кислота/ацетонитрил.

Объем вводимой пробы: 5 мкл.

Температура колонки: 35°C.

Длина волны УФ-детектирования: Spectra λ max (со сканированием в области 200-400 нм)

Элюент: 0-3.5 мин, постоянный градиент от 95% растворитель A + 5% растворитель B до 100% растворитель B; 3.5-3.8 мин, 100% растворитель B; 3.8-3.9 мин, постоянный градиент от 100% растворитель B до 95% растворитель A + 5% растворитель B; 3.9-4.5 мин, 95% растворитель A + 5% растворитель B.

МС Детектирование с использованием Waters 3100, SQ detector, ES + ve и -ve режимы (Cone voltage: 30V, капиллярное напряжение 3.0 KV).

УФ-детектирование с использованием Waters 2996 фотодиодной матрицы

Метод R.

Колонка: Phenomenex Kinetex-XB C18 (2.1×100 мм, 1.7 мкм колонка).

Скорость потока: 0.6 мл/мин.

Растворитель A: 0.1% муравьиная кислота/вода.

Растворитель B: 0.1% муравьиная кислота/ацетонитрил.

Объем вводимой пробы: 3 мкл.

Температура колонки: 40°C.

Длина волны УФ-детектирования: 215 нм.

Элюент: 0-5.3 мин, постоянный градиент от 95% растворитель А + 5% растворитель В до 100% растворитель В; 5.3-5.8 мин, 100% растворитель В; 5.80-5.82 мин, постоянный градиент от 100% растворитель В до 95% растворитель А + 5% растворитель В; 5.82-7 мин, 95% растворитель А + 5% растворитель В.

МС Детектирование с использованием Waters SQD.

УФ-детектирование с использованием Waters Acquity фотодиодной матрицы.

Метод S.

Колонка:		Sunfire C18, 2.1 x 30 мм, 2.5 мкм		
Поставщик колонки:		Waters		
Градиент/Растворитель	% Раств. [H ₂ O, 0.1%TFA]	% Раств. [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
Время [мин]				
0.0	99	1	1.3	60
0.02	99	1	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

Метод Т.

Колонка: Phenomenex Gemini C18 (2.0×100 мм, 3 мкм колонка).

Скорость потока: 0.5 мл/мин.

Растворитель А: 2 мМ бикарбоната аммония, измененный до pH 10 с гидроксидом аммония/вода.

Растворитель В: ацетонитрил.

Объем вводимой пробы: 3 мкл.

Температура колонки: 40°C.

Длина волны УФ-детектирования: 215 нм.

Элюент: 0-5.5 мин, постоянный градиент от 95% растворитель А + 5% растворитель В до 100% растворитель В; 5.5-5.9 мин, 100% растворитель В; 5.90-5.92 мин, постоянный градиент от 100% растворитель В до 95% растворитель А + 5% растворитель В; 5.92-9.00 мин, 95% растворитель А + 5% растворитель В.

Метод U.

Колонка:		XBridge C18_3.0x30 мм, 2.5 мкм		
Производитель колонки:		Waters		
Описание:				
Градиент/Растворитель	% Раств. [H ₂ O, 0.1% NH ₄ OH]	% Раств. [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
Время [мин]				
0.0	98.0	2.0	2.0	60.0
1.2	0.0	100.0	2.0	60.0
1.4	0.0	100.0	2.0	60.0

Метод V.

Колонка:		XBridge C18_3.0x30 мм, 2.5 мкм		
Производитель колонки:		Waters		
Градиент/Растворитель	% Раств. [H ₂ O, 0.1% NH ₄ OH]	% Раств. [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
Время [мин]				
0.0	98.0	2.0	2.0	60.0
1.2	0.0	100.0	2.0	60.0
1.4	0.0	100.0	2.0	60.0

Метод W.

Колонка:		Sunfire C18_3.0x30 мм, 2.5 мкм		
Производитель колонки:		Waters		
Описание:				
Градиент/Растворитель	% Раств. [H ₂ O, 0.1% TFA]	% Раств. [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
Время [мин]				
0.0	98.0	2.0	2.0	60.0
1.2	0.0	100.0	2.0	60.0
1.4	0.0	100.0	2.0	60.0

Метод X.

Колонка:		Sunfire C18 2.1x50 мм, 2.5 мкм		
Производитель колонки:		Waters		
Описание:				
Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раств. [H ₂ O 0.1% TFA]	% Раств. [Ацетонитрил 0.08% TFA]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.0	95.0	5.0	1.5	60.0
0.75	0.0	100.0	1.5	60.0
0.85	0.0	100.0	1.5	60.0

Метод Y.

Описание устройства:			Waters Acquity с 3100 MC	
Колонка:			XBridge BEH C18 3.0 x 30 мм, 1.7 мкм	
Производитель колонки:			Waters	
Описание:				
Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раств. [H ₂ O 0.1% NH ₄ OH]	% Раств. [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.0	95.0	5.0	1.5	60.0
0.7	0.1	99.9	1.5	60.0
0.8	0.1	99.9	1.5	60.0
0.81	95.0	5.0	1.5	60.0
1.1	95.0	5.0	1.5	60.0

Метод Z.

Колонка: Waters Atlantis dC18 (2.1×100 мм, 3 мкм колонка).

Скорость потока: 0.6 мл/мин.

Растворитель А: 0.1% муравьиная кислота/вода.

Растворитель В: 0.1% муравьиная кислота/ацетонитрил.

Объем вводимой пробы: 3 мкл.

Температура колонки: 40°C.

Длина волны УФ-детектирования: 215 нм.

Элюент: 0-5 мин, постоянный градиент от 95% растворитель А + 5% растворитель В до 100% растворитель В; 5-5.4 мин, 100% растворитель В; 5.4-5.42 мин, постоянный градиент от 100% растворитель В до 95% растворитель А + 5% растворитель В; 5.42-7.00 мин, 95% растворитель А + 5% растворитель В.

МС Детектирование с использованием Waters LCT Premier, QToF micro, ZQ или Shimadzu LCMS2010EV.

УФ-детектирование с использованием Waters 2996 фотодиодной матрицы, Waters 2998 фотодиодной матрицы, Waters 2487 UV или Shimadzu SPD-M20A PDA.

Метод Z1.

Название метода:				
Колонка:		Sunfire, 3 x 30 мм, 2.5 мкм		
Поставщик колонки:		Waters		
Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раств. [H ₂ O, 0.1% TFA]	% Раств. [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

4.5.2. ЯМР-спектроскопия.

Конфигурация Bruker DRX 500 МГц ЯМР.

Высокоэффективный цифровой спектрометр ЯМР, двухканальная микроручевая консоль и Windows XP главная рабочая станция под управлением Topspin версия 1.3.

Оснащено посредством:

Oxford instruments магнит 11.74 Tesla (500 МГц резонансная частота протона),

B-VT 3000 температурный регулятор,

GRASP II вспомогательное устройство градиентной спектроскопии для быстрого сбора импульсных последовательностей 2D,

дейтериевый блокировочный переключатель для регулировки градиента,

5 мм Broad Band Inverse геометрический двойной резонансный зонд с автоматизированной настройкой и подгонкой (BBI ATMA). Позволяет ¹H наблюдение с пульсирующими/развязывающими ядрами в диапазоне частот ¹⁵N и ³¹P с ²H затвором и экранированными z-градиентными спиралями.

Конфигурация Bruker DPX 400 МГц ЯМР.

Высокоэффективная на штативе Bruker 400 МГц цифровая двухканальная ЯМР спектрометрическая консоль и Windows XP главная рабочая станция под управлением XwinNMR версия 3.5.

Оснащенная:

Oxford instruments магнит 9.39 Tesla (400 МГц резонансная частота протона),

B-VT 3300 изменяемый блок температурного регулятора,

четыре ядра (QNP) переключаемый зонд для наблюдения ^1H , ^{13}C , ^{19}F и ^{31}P с ^2H затвором.

Конфигурация Bruker 500 МГц ЯМР.

Высокоэффективный цифровой ЯМР спектрометр, двухканальная консоль на штативе и Linux главная рабочая станция под управлением Topspin версия 2.1 PL6.

Оснащен:

Bruker-Biospin AVANCE III 500A магнит 11.75 Tesla (500 МГц резонансная частота протона),

B-VT 3000 температурный регулятор,

5 мм Multinuclear Broad Band fluorine observe (BBFO) зонд с цифровой настройкой, покрывающей диапазон от ^{15}N и ^{31}P , а также ^{19}F с ^1H развязкой.

Конфигурация Bruker DPX 400 МГц ЯМР.

Высокоэффективный цифровой ЯМР спектрометр, двухканальная консоль microbay и Linux главная рабочая станция под управлением Topspin версия 2.1 PL6

Оснащен:

Bruker-Biospin AVANCE III DPX400C магнит 9.40 Tesla (400 МГц резонансная частота протона),

B-VT 3200 изменяемый блок температурного регулятора 5 мм Multinuclear Broad Band fluorine observe (BBFO) зонд с цифровой настройкой, покрывающей диапазон от ^{15}N и ^{31}P , а также ^{19}F с ^1H развязкой.

5. Примеры

Нижеследующие примеры были получены аналогично способам синтеза, описанным выше. Эти соединения пригодны в качестве ингибиторов SYK и имеют IC_{50} значения в отношении ингибирования SYK менее или равные 1 мкмоль. Кроме того, эти соединения проявляют очень хорошую селективность SYK, которая означает, что, поскольку SYK поддается эффективному ингибированию, другие киназы, такие как Aurora B (AURB), FLT-3 и GSK 3 β не поддаются ингибированию или почти вообще не ингибируются. Следовательно, минимизированы нежелательные побочные действия от этих эффективных ингибиторов SYK, предлагаемых в изобретении.

AURB фосфорилирует Ser10 и Ser28 на гистоне H3, ключевое событие в митозе и клеточной пролиферации. Поэтому ингибирование AURB обладает потенциалом для блокирования клеточной пролиферации и может повредить ткани, которые проявляют высокое обновление клеток, такие как кишечник или костный мозг. Вследствие этого желательно избежать параллельного ингибирования AURB эффективным ингибитором SYK для улучшения общего клинического профиля безопасности соединения. В результате все примерные соединения показывают значения IC_{50} в отношении ингибирования Aurora B более чем 1 мкм, предпочтительно более чем 6 мкм, более предпочтительно более чем 10 мкм, более предпочтительно более чем 30 мкм, более предпочтительно более чем 45 мкм, в особенности предпочтительно более чем 50 мкм. Соотношения AURB- IC_{50} /SYK- IC_{50} всех примерных соединений предпочтительно составляют более чем 30, более предпочтительно более чем 100.

FLT-3 представляет собой рецептор тирозинкиназы. Когда лиганд FLT-3 связывается с рецептором, то активируется внутренняя активность тирозинкиназы рецептора, который, в свою очередь, фосфорилирует и активирует молекулы сигнальной трансдукции (как например, SHC), которая, в свою очередь, распространяет сигнал в клетку. Передача сигналов через FLT-3 имеет особое значение для выживания клеток, пролиферации и дифференциации, и является важной для развития лимфоцитов (В-клеток и Т-клеток). Поэтому желательно избежать параллельного ингибирования FLT-3 эффективным ингибитором SYK для улучшения общего клинического профиля безопасности соединения. Следовательно, все примерные соединения согласно настоящему изобретению показывают IC_{50} -значения в отношении ингибирования FLT-3 более чем 0,30 мкм, предпочтительно более чем 1 мкм, более предпочтительно более чем 10 мкм, в особенности предпочтительно более чем 30 мкм. Соотношения FLT-3- IC_{50} /SYK- IC_{50} всех примерных соединений предпочтительно составляют более чем 10, более предпочтительно более чем 30.

Киназа гликогенсинтазы 3-бета (GSK 3 β) представляет собой пролин-направленную серин-треонин киназу, которая является важной во внутриклеточных сигнальных путях TGF- β и Wnt. GSK 3 β облегчает ряд внутриклеточных сигнальных путей, в том числе активацию комплекса β -катенина. У взрослых, GSK 3 β участвует в клеточной пролиферации и энергетическом обмене веществ, в то время как в новорожденных она участвует в развитии нервных клеток и формировании структуры тела. Поэтому желательно избежать параллельного ингибирования GSK3 β эффективного ингибитора SYK, чтобы улучшить общий клинический профиль безопасности соединения. Следовательно, все примерные соединения согласно изобретению показывают IC_{50} значения в отношении ингибирования GSK 3 β более чем 1 мкм, предпочтительно более чем 10 мкм.

Помимо этого, желательно чтобы ингибитор SYK обладал определенной микросомальной стабильностью в печени человека (что соответствует $\text{Cl} < 60\% \text{Q}_h$; $\% \text{Q}_h$ = процент кровотока в печени). В против-

ном случае будет трудно достичь достаточного уровня в плазме ингибитора SYK у пациента, подлежащего лечению.

Значения IC_{50} в отношении ингибирования SYK, в отношении ингибирования Aurora B, в отношении ингибирования FLT3 и в отношении ингибирования GSKbeta, а также микросомальной стабильности в печени человека (CI [% Q_h]) для каждого из отдельных примерных веществ приведены в нижеследующей табл. 1 и были экспериментально определены следующим образом.

5.1. Исследование с киназой SYK.

Рекомбинантную SYK человека (аминокислоты 342-635) экспрессировали в виде слитого белка с N-концевым маркером GST, аффинно очищали и глубоко замораживали в концентрации приблизительно 50-100 мкм в буфере для хранения (25 мм HEPES pH 7.5; 25 мм $MgCl_2$; 5 мм $MnCl_2$; 50 мм KCl; 0.2% BSA; 0.01% CHAPS; 100 мкм Na_3VO_4 ; 0.5 мм DTT, 10% глицерин) при $-80^\circ C$ до использования.

Каталитическая активность слитого белка GST-SYK киназа была определена с помощью теста Kinase Glo® Luminescence Kinase (Promega; V6712). В этом гомогенном тесте количество АТФ, оставшегося после киназной реакции, подсчитывают с помощью реакции люциферин-люцифераза с использованием люминесценции. Полученный сигнал люминесценции коррелирует с количеством АТФ все еще присутствующим и таким образом обратно коррелирует с активностью киназы.

Метод.

Исследуемые соединения растворяли в 100% ДМСО в концентрации 10 мм и разбавляли в ДМСО до концентрации 1 мм. Серийное разведение осуществляют в 100% ДМСО. Все последующие разведения веществ осуществляли с испытательным буфером (25 мм HEPES pH7.5; 25 мм $MgCl_2$; 5 мм $MnCl_2$; 50 мм KCl; 0.2% HSA; 0.01% CHAPS; 100 мкм Na_3VO_4 ; 0.5 мм DTT). Стадии разведений и диапазон концентрации были адаптированы в соответствии с потребностями. 7 мкл аликвот этих разведений переносили в 384-луночный планшет Optiplate (Perkin Elmer, # 6007290). GST-SYK разбавляли до 12 нм в испытательном буфере и 5 мкл этого раствора использовали в тесте с киназой (конечная концентрация SYK=4 нм в общем объеме 15 мкл). После 15 мин инкубации при комнатной температуре 3 мкл смеси из 750 нм АТФ и 100 мкг/мл поли (L-глутаминовая кислота, L-тирозин 4:1), Fluka # 81357) в испытательном буфере добавляли в каждую лунку и инкубацию продолжали в течение еще 60 мин при комнатной температуре.

Положительные контроли представляют собой реакционные смеси, которые не содержат исследуемого вещества; отрицательные контроли (холостые пробы) представляют собой реакционные смеси, которые не содержат киназу.

Через 60 мин 10 мкл раствора Kinase-Glo® (Promega, Cat. # V6712) (нагретого до комнатной температуры) добавляли в каждую лунку и инкубацию продолжали в течение еще 15 мин. Планшеты считывали в Envision Luminescence Reader (Perkin-Elmer).

Оценивание данных и подсчет.

Файл выходных данных считывающего устройства представляет собой файл CSV, содержащий номер лунки и измеренные относительные световые единицы (RLU). Для оценивания данных и подсчета, измерение отрицательного контроля принимали за 100% контроль, и измерение положительного контроля принимали за 0% контроль. На основе этих значений% величину для измерения каждой концентрации вещества подсчитывали с использованием программного обеспечения Assay Explorer (Accelrys). Как правило, величину в % контроля подсчитывали между 0 и 100% значениями, но в отдельных случаях также может выходить за эти пределы, исходя из изменяемости или характеристик соединений. Значения IC_{50} рассчитывали из % значений контроля с использованием программного обеспечения Assay Explorer. Подсчет: $y = (a-d)/(1+(x/c) \times b) + d$, где a = низкое значение; d = высокое значение; x = конц. М; c = IC_{50} М; b = высота; y = % контроля.

5.2. Исследование с киназой Aurora B.

Рекомбинантную Aurora B человека (аминокислоты 1-344, номер клона DU1773, молекулярный вес 40,2 кДа, Университет Данди) экспрессировали в виде слитого белка с N-концевым маркером His, аффинно очищали и глубоко замораживали в концентрации приблизительно 0.25-0.5 мг/мл в буфере для хранения (50 мм Tris-HCl pH 8; 25 мм $Na\beta$ -глицерофосфат; 0.1 мм EGTA; 150 мм NaCl; 0.03% Brij-35; 1 mM DTT и 10% глицерин) при $-80^\circ C$ до использования.

Активность белка киназы Aurora B была определена с помощью теста ADP Glo® Luminescence Kinase (Promega; V9103X). В этом гомогенном тесте количество АДФ, оставшегося после киназной реакции подсчитывают с помощью реакции люциферин-люцифераза с использованием люминесценции.

Полученный сигнал люминесценции коррелирует с количеством АДФ, все еще присутствующим и таким образом обратно коррелирует с активностью протеинкиназы.

Метод.

Исследуемые соединения растворяли в 100% ДМСО в концентрации 10 мм и разбавляли в ДМСО до концентрации 5 мм. Серийное разведение осуществляют в 1:10 стадии в 100% ДМСО. Все последующие разведения веществ осуществляли с испытательным буфером (50 мм Hepes, pH7.5, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 60 мкМ Ultra Pure ATP, 0.01% Brij35, 0.1% BSA, 5 mM β -глицерофосфат) до достижения концентрации, которая была в 2.5 раза выше конечной тестовой концентрации (конечная концентрация соединений: 50 мкм - 0.005 нм). 4 мкл аликвот этих разведений переносили в 384-луночный планшет Ор-

tipplate (Perkin Elmer, # 6007290). His-Aurora B разбавляли до 125 нм в испытательном буфере и 4 мкл этого раствора использовали в исследовании с киназой (конечная концентрация Aurora B = 50 нм в общем объеме 10 мкл). После 15 мин инкубации при комнатной температуре 2 мкл из 250 мкм субстрата ([LRRLSLGLRRLSLGLRRLSLGLRRLSLG]; Университет Данди) в испытательном буфере добавляли в каждую лунку и инкубацию продолжали в течение еще 60 мин при комнатной температуре.

Положительные контроли представляют собой реакционные смеси, которые не содержат исследуемого вещества; отрицательные контроли (холостые пробы) представляют собой реакционные смеси, которые не содержат киназу.

Через 60 мин 10 мкл ADP-Glo® раствор (ADP-Glo Reagent # V912B Promega) (нагретого до комнатной температуры) добавляли в каждую лунку и инкубацию продолжали в течение еще 40 мин. Затем добавляли 20 мкл Kinase Detection mix (Detection Buffer #V913B Promega; Kinase Detection Substrate # V914B Promega) и инкубировали в течение 40 мин при комнатной температуре. Планшеты считывали в Envision Luminescence Reader (Perkin-Elmer).

Оценивание данных и подсчет.

Файл выходных данных считывающего устройства представляет собой файл CSV, содержащий номер лунки и измеренные относительные световые единицы RLU. Для оценивания данных и подсчета измерение отрицательного контроля принимали за 0% контроль и измерение положительного контроля принимали за 100% контроль. На основе этих значений величину для измерения каждой концентрации вещества подсчитывали с использованием программного обеспечения Assay Explorer (Accelrys). Как правило, величину в % контроля подсчитывали между 0 и 100% значениями, но в отдельных случаях также может выходить за эти пределы, исходя из изменяемости или характеристик соединений. Значения IC_{50} рассчитывали из % значений контроля с использованием программного обеспечения Assay Explorer. Подсчет: $y = (a - d) / (1 + (x/c) \times b) + d$, где a = низкое значение; d = высокое значение; x = конц М; c = IC_{50} М; b = высота; y = % контроля.

5.3. Исследование с киназой FLT3.

FLT3 получают от Invitrogen в 50 мм Tris (pH7.5); 100 mM NaCl; 0.05 mM EDTA, 0.05% NP-40, 2 mM DTT; 50% глицерин # PV3182; Lot 286671; последовательность см. ниже). Фермент разбавляют до 720 нм (35 мкг/мл) в буфере для разведения ферментов и 10 мкл аликвот хранят при -80°C.

Активность FLT3 измеряют с использованием технологии анализа Z'-LYTETM от Invitrogen (# PV3191)

Метод.

Анализ осуществляют в 384-луночном планшете черного цвета от Corning (# 3676) в конечном объеме 10 мкл путем добавления 5 мкл смеси киназных пептидов и 2.5 мкл раствора соединения. Реакцию иницируют добавлением 2.5 мкл раствора 4× АТФ.

Конечная концентрация в анализе: FLT 32 нм, пептид Туг 24 мкМ, АТФ 470 мкМ (АТФ Км для FLT3).

Положительные контроли представляют собой реакционные смеси, которые не содержат исследуемое соединение; отрицательные контроли (холостые пробы) представляют собой реакционные смеси, которые не содержат киназу. В качестве дополнительного контроля, в лунки добавляют фосфопептидный раствор без киназы (= 100% контроль фосфорилирования). Неингибированная киназная реакция приведет к фосфорилированию, соответствующему 20-30% контроля фосфорилирования.

Реакцию осуществляют в течение 1 ч при комнатной температуре, прежде чем добавляют 5 мкл проявляющего раствора. После дополнительной инкубации в течение 1 ч при комнатной температуре добавляют 5 мкл стоп-реагента. Планшеты считывают на Flex Station II 384 (Molecular Devices).

Для контроля любого потенциального ингибирования протеазы, присутствующей в проявляющем растворе, фосфопептид инкубируют в проявляющем растворе в присутствии наивысшей концентрации исследуемого соединения (как правило, 100 или 10 мкМ).

Оценивание данных и подсчет:

Выходной текстовый файл оценивают в "MC-Excel - VB -Makro" и GraphPadPrism"(Версия 5) (GraphPad Software Inc.) применяют для подсчета результатов. Данные ингибирования FLT3 вносят в М. Данные для ингибирования протеазы вносят в % CTL.

5.4. Исследование GSK 3β киназы.

GSK 3β человека (экспрессированную и очищенную от клеток SF21) получают из Университета Данди/Шотландия (Др. James Hastie - Депт. Биохимии) в 50 мм Tris (pH7.5); 150 mM NaCl; 0.1 mM EGTA, 270 mM Succrose, 0.1% В-меркаптоэтанол, 1 mM бензамидин, 0.2 mM PMSF; последовательность (см. ниже). Фермент разбавляют до 3,56 мкМ (168 мкг/мл) в буфере для разведения ферментов и 6 мкл аликвот хранят при -80°C.

Активность белка киназа GSK3β измеряют с использованием технологии анализа Z'-LYTETM от Invitrogen (# PV3324).

Метод.

Анализ осуществляют в 384-луночном планшете черного цвета от Corning (# 3676) в конечном объеме 10 мкл путем добавления 5 мкл смеси киназных пептидов и 2.5 мкл раствора соединения. Реакцию

инициируют добавлением 2.5 мкл раствора 4× АТФ.

Конечная концентрация в анализе: GSK3β 5 нМ, Ser/Thr9 пептид 2 мкМ, АТФ 7 мкМ (АТФ Км для GSK 3β).

Положительные контроли представляют собой реакционные смеси, которые не содержат исследуемое соединение; отрицательные контроли (холостые пробы) представляют собой реакционные смеси, которые не содержат АТФ. В качестве дополнительного контроля, в лунки добавляют фосфопептидный раствор без киназы и без АТФ (= 100% контроль фосфорилирования). Неингибированная киназная реакция приведет к фосфорилированию, соответствующему 20-30% контроля фосфорилирования.

Реакцию осуществляют в течение 1 ч при комнатной температуре. Через 1 ч добавляют 5 мкл проявляющего раствора. После дополнительной инкубации в течение 1 ч при комнатной температуре добавляют 5 мкл стоп-реагента. В заключение планшеты считывают на Flex Station II 384 (Molecular Devices).

Для контроля любого потенциального ингибирования протеазы, присутствующей в проявляющем растворе, фосфопептид инкубируют в проявляющем растворе в присутствии наивысшей концентрации исследуемого соединения (как правило, 100 мкМ).

Оценивание данных и подсчет.

Выходной текстовый файл оценивают в "MC-Excel-VB-Makro" и "GraphPadPrism"(Version 5) (GraphPad Software Inc.) и применяют для подсчета результатов. Данные ингибирования GSK 3β вносят в М. Данные для ингибирования протеазы вносят в % CTL.

5.5. Исследование микросомальной стабильности в печени человека.

Кроме того, для ингибитора SYK, который является достаточно SYK-специфическим, как описано выше, желательно обладать определенной микросомальной стабильностью в печени человека (соответствующей $CL < 60\% Q_h$; % Q_h = процент кровотока в печени). В противном случае будет трудно достичь достаточного уровня ингибитора SYK в плазме у пациента, подлежащего лечению.

Метод.

Метаболический распад для специфического ингибитора SYK осуществляют при 37°C с объединенными микросомами печени человека (микросомы печени человека являются коммерчески доступными в виде "BD UltraPool™" от Corning Life Sciences, Fogostaat 12, 1060 LJ Амстердам, Нидерланды). Конечный объем инкубации 100 на момент времени содержит TRIS буфер pH 7.6 при КТ (0.1 М), хлорид магния (5 мм), микросомальный белок (1 мг/мл) и исследуемое соединение в конечной концентрации 1 мкМ.

После короткого периода предварительной инкубации при 37°C реакцию инициируют посредством добавления бета-никотинамидадениндинуклеотид-фосфата в его восстановленной форме (NADPH, 1 мм) и останавливают путем переноса аликвоты в растворитель в различные периоды времени. Кроме того, зависимый от NADPH распад контролируют при инкубациях без NADPH, заканчивают в последний момент времени.

Погашенные (оконченные) инкубированные растворы затем гранулировали центрифугированием (10000 г, 5 мин).

Аликвоту супернатанта оценивают посредством ЖХ-МС/МС для оставшегося количества исходного соединения. Период полураспада ($t_{1/2}$ INVITRO) определяют посредством наклона полулогарифмического графика профиля концентрация-время.

Оценивание данных и подсчет.

Внутренний клиренс (CL INTRINSIC) подсчитывают, учитывая количество белка в инкубации:

$$CL\ INTRINSIC\ [мкл/мин/мг\ белка] = (Ln\ 2 / (t_{1/2}\ INVITRO\ [мин] \times \text{содержание}\ \text{белка}\ [мг/мл])) \times 1000.$$

Содержание белка [мг/мл] определяли при помощи "Bicinchoninic Acid Kit" от Sigma Aldrich (коммерчески доступный).

Увеличенный внутренний клиренс (CL UP INT) подсчитывают, учитывая вес печени [г печени/кг массы тела] и микросомальное восстановление [мг белка/г печени]:

$$CL\ UP\ INT\ [мл/мин/кг] = 0.001 \times CL\ INTRINSIC \times \text{вес}\ \text{печени} \times \text{микросомальное}\ \text{восстановление},$$

микросомальное восстановление = 45 мг белка/г печени,

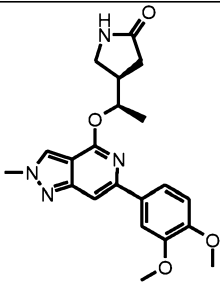
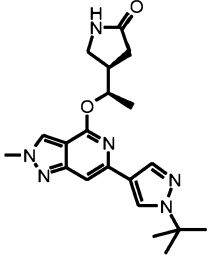
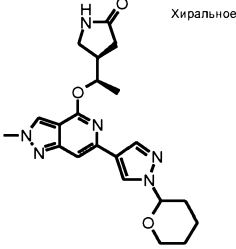
вес печени = 25.7 г печени/кг массы тела.

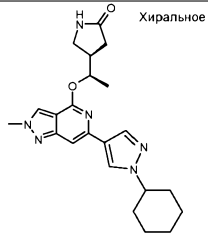
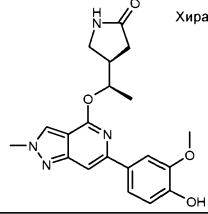
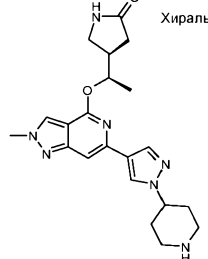
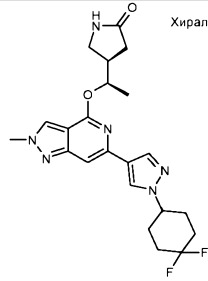
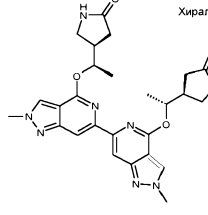
В заключение подсчитывают процент печеночного кровотока (% Q_h), принимая во внимание печеночный кровоток человека Q [мл/мин/кг]:

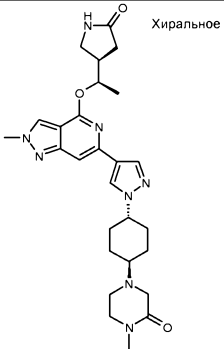
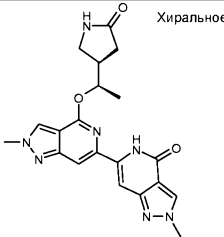
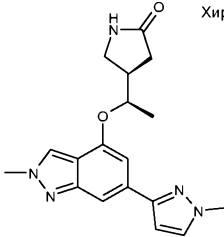
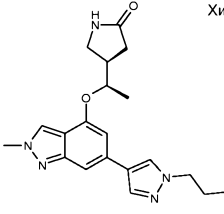
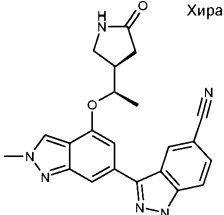
$$\% Q_h [\%] = ((Q \times CL\ UP\ INT) / (Q + CL\ UP\ INT)) / Q \times 100$$

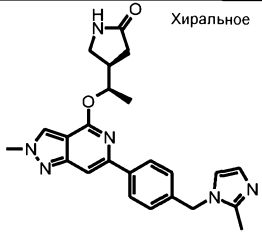
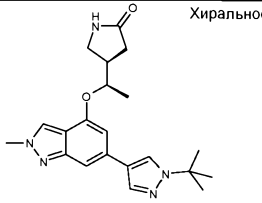
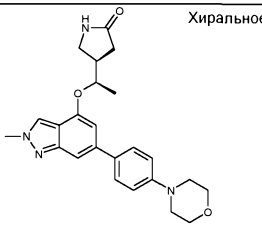
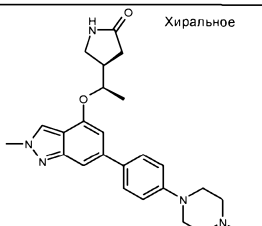
с печеночным кровотоком (Q) = 20.7 мл/мин/кг.

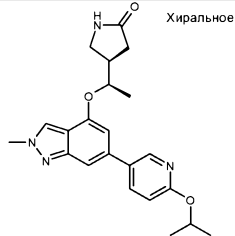

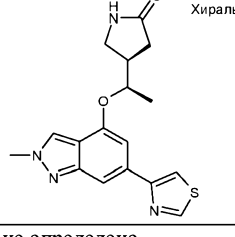
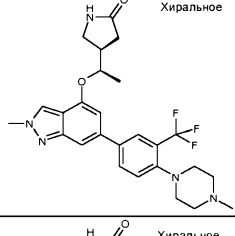
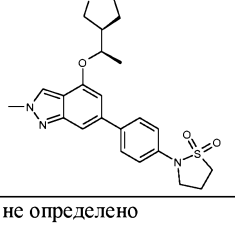
Таблица 1

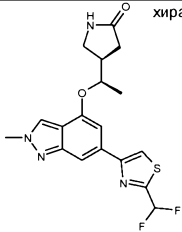
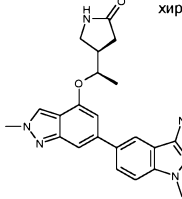
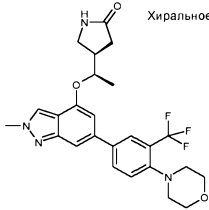
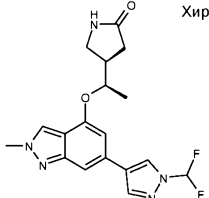
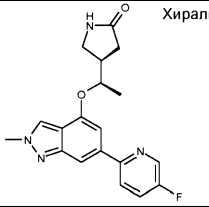
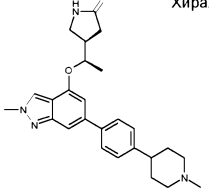
Пример №	Структура	Ингибирование SYK IC ₅₀ -значение [мкМ]	Ингибирование AURB IC ₅₀ -значение [мкМ]	Ингибирование FLT3 IC ₅₀ -значение [мкМ]
1		0.0160	>50	3.99
2		0.0144	>50	14.84
3		0.0466	>50	17.45
4	не определено	не определено	не определено	не определено
5	не определено	не определено	не определено	не определено
6	не определено	не определено	не определено	не определено

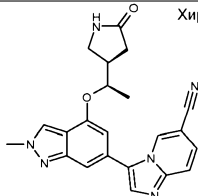
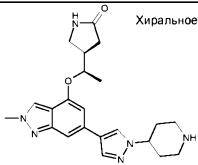
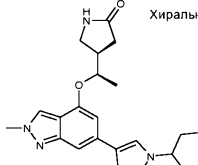
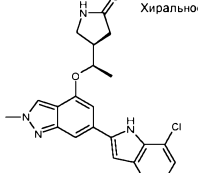
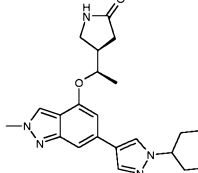
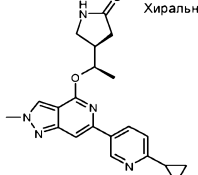
7	 Хиральное	0.0147	37.30	5.77
8	 Хиральное	0.0274	>50	13.50
9	 Хиральное	0.0424	>50	3.67
10	 Хиральное	0.0218	36.00	8.03
11	 Хиральное	0.9352	>50	37.38

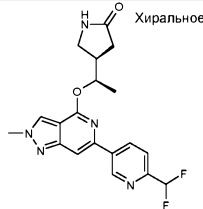
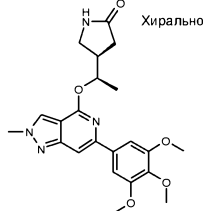
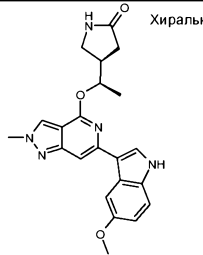
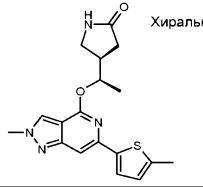
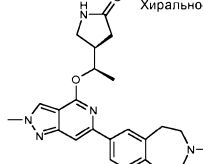
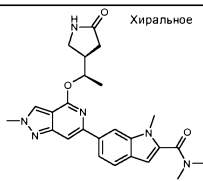
12	 Хиральное	0.0123	34.09	8.33
13	 Хиральное	0.8310	>50	>50
14	 Хиральное	0.0421	>50	40.80
15	 Хиральное	0.0187	33.40	10.08
16	 Хиральное	0.0065	>50	10.60

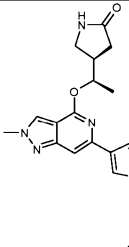
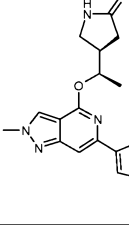
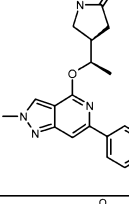
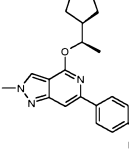
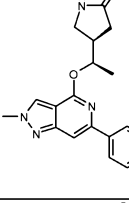
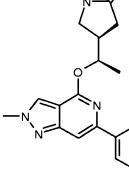
17	 Хиральное	0.0316	>50	1.61
18	 Хиральное	0.0046	>50	13.40
19	не определено	не определено	не определено	не определено
20	не определено	не определено	не определено	не определено
21	не определено	не определено	не определено	не определено
22	 Хиральное	0.0128	46.90	1.17
23	не определено	не определено	не определено	не определено
24	не определено	не определено	не определено	не определено
25	не определено	не определено	не определено	не определено
26	 Хиральное	0.0258	>50	0.95

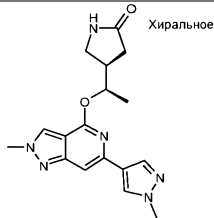
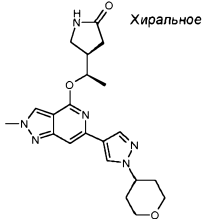
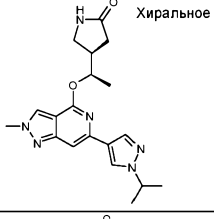
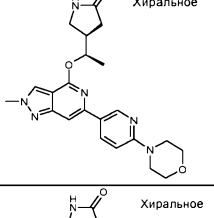
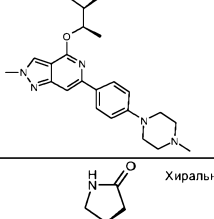
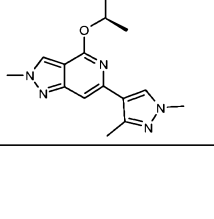
27	 Хиральное	0.1382	>50	26.64
28	 Хиральное	0.0335	>50	3.69
29	 Хиральное	0.0492	>50	20.56
30	не определено	не определено	не определено	не определено
31	не определено	не определено	не определено	не определено
32	 Хиральное	0.0272	>50	2.35
33	 Хиральное	0.0245	>50	3.88
34	не определено	не определено	не определено	не определено

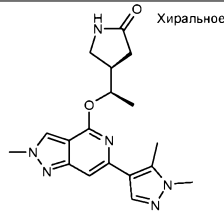
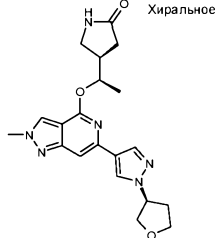
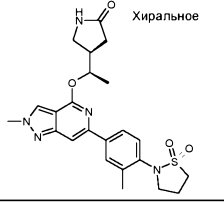
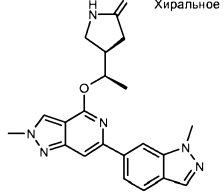
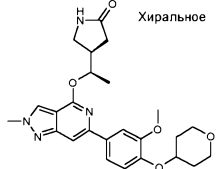
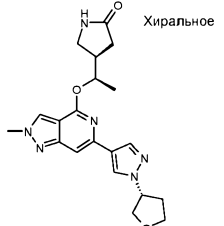
35	 хиральное	0.0345	>50	19.66
36	 хиральное	0.0172	35.22	2.39
37	не определено	не определено	не определено	не определено
38	 Хиральное	0.0609	47.10	11.35
39	не определено	не определено	не определено	не определено
40	 Хиральное	0.0343	31.43	8.95
41	 Хиральное	0.1638	>50	42.82
42	 Хиральное	0.0167	>50	0.55

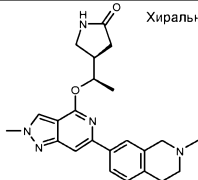
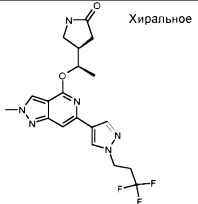
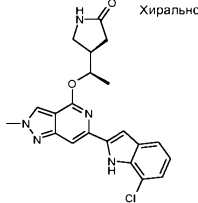
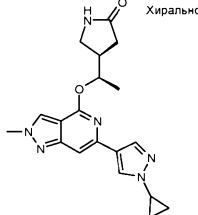
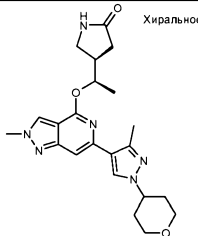
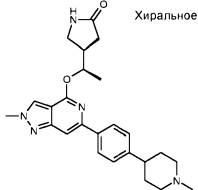
43	 Хиральное	0.0649	>50	15.05
44	не определено	не определено	не определено	не определено
45	 Хиральное	0.0147	45.21	2.04
46	не определено	не определено	не определено	не определено
47	 Хиральное	0.0067	25.97	4.77
48	 Хиральное	0.0556	>50	16.86
49	 Хиральное	0.0148	>50	2.78
50	 Хиральное	0.0554	47.95	9.52

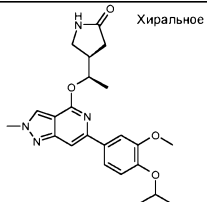
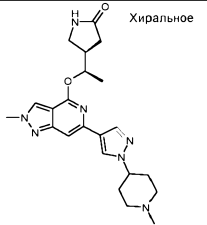
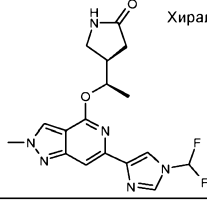
51	 Хиральное	0.3660	49.83	20.87
52	 Хиральное	0.0413	>50	>50
53	 Хиральное	0.0139	>50	34.12
54	 Хиральное	0.0892	>50	16.00
55	 Хиральное	0.0436	>50	3.07
56	 Хиральное	0.0939	>50	8.94

57	 Хиральное	0.0901	>50	31.97
58	 Хиральное	0.0366	>50	17.10
59	 Хиральное	0.1437	>50	46.20
60	 Хиральное	0.1448	34.70	9.75
61	 Хиральное	0.4749	>50	48.10
62	 Хиральное	0.0193	>50	4.78

63	 Хиральное	0.0473	>50	13.24
64	 Хиральное	0.0258	>50	21.62
65	 Хиральное	0.0211	>50	14.85
66	 Хиральное	0.0385	>50	4.44
67	 Хиральное	0.0152	>50	1.68
68	 Хиральное	0.0652	>50	22.43

69	 Хиральное	0.1973	>50	45.15
70	 Хиральное	0.0345	>50	16.99
71	 Хиральное	0.0150	>50	7.65
72	 Хиральное	0.0526	>50	19.59
73	 Хиральное	0.0224	49.10	4.17
74	 Хиральное	0.0322	>50	11.15

75	 Хиральное	0.0998	8.54	1.59
76	 Хиральное	0.0583	46.20	14.80
77	 Хиральное	0.0498	43.38	3.75
78	 Хиральное	0.0359	>50	22.04
79	 Хиральное	0.0364	>50	26.74
80	 Хиральное	0.0224	39.74	1.11

81		0.0240	48.40	5.24
82		0.0483	>50	7.78
83		0.7324	>50	25.60
84	не определено	не определено	не определено	не определено

6. Сравнение ингибирующей SYK способности и селективности SYK соединений согласно изобретению по сравнению с избранными соединениями из WO 2013/014060 и из WO 2011/092128

Чтобы обладать эффективной ингибирующей SYK способностью, следует доказать, что не единственным важным аспектом является применение ингибитора SYK в качестве лекарственного средства для лечения связанных с SYK заболеваний. Точно так же важным, как и низкое IC_{50} -значение в отношении ингибирования SYK (IC_{50} (SYK) ≤ 1 мкм), является то, что рассматриваемое соединение не оказывает нежелательных ингибирующих действий на другие киназы, что может привести к нежелательным или даже опасным побочным эффектам. Примерами таких других киназ, которые не следует ингибировать посредством предлагаемого ингибитора SYK, являются AURB, FLT3 и GSKbeta.

Следовательно, IC_{50} -значения в отношении SYK, AURB, FLT3 и GSKbeta для близких по структуре соединений, раскрытых в WO 2013/014060 и в WO 2011/092128, были определены экспериментально в соответствии с теми же самыми анализами, которые описаны в разделе 5. Измеренные IC_{50} -значения в отношении SYK, AURB, FLT3 и GSKbeta этих ближайших по структуре соединений из уровня техники представлены в табл. 2а-6с в сравнении с соответствующими определенными IC_{50} -значениями репрезентативной выборки из соединений согласно изобретению (одинаковые условия анализа).

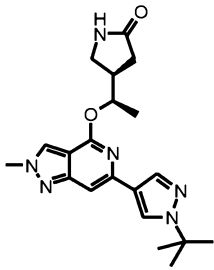
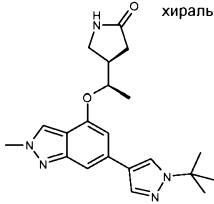
Кроме того, желательно для ингибитора SYK, который является достаточно SYK-специфическим, как описано выше, обладать определенной микросомальной стабильностью в печени человека (соответствующей $Cl < 60\% Q_h$; Q_h = печеночный кровоток). В противном случае будет трудно достичь достаточного уровня в плазме ингибитора SYK у подлежащего лечению пациента. Следовательно, также Cl -значения для структурно схожих соединений, раскрытых в WO 2013/014060 и в WO 2011/092128, были экспериментально определены в соответствии с тем же самым микросомальным тестом с печенью человека, как описано в разделе 5. Определенное экспериментальным путем Cl -значение менее чем $60\% Q_h$ рассматривают как неприемлемое в целях достижения надлежащего уровня в плазме соответствующего ингибитора SYK у подлежащего лечению пациента.

6.1. Сравнение соединений с алкил-замещенными пиразольными структурами.

Тогда как все соединения согласно изобретению (см. табл. 2а) и из WO 2013/014060 (см. табл. 2b) с алкил-замещенными пиразольными структурами имеют приемлемые IC_{50} (SYK)-значения менее чем 1 мкм, только соединения согласно изобретению (см. табл. 2а) имеют IC_{50} -значения в отношении AURB менее чем 50 мкм (по сравнению с IC_{50} -значения (AURB) существенно ниже 5 мкм для соединений из WO 2013/014060 в табл. 2b). Также IC_{50} -значения в отношении FLT3 являются выше для соединений согласно изобретению (табл. 2а) по сравнению с соединениями из WO 2013/014060 (см. табл. 2b). Следовательно, соединения согласно изобретению с алкил-замещенными пиразольными структурами не только эффективны в качестве ингибиторов SYK (как и соединения из WO 2013/014060 (см. табл. 2b)), но также не оказывают нежелательные ингибирующие действия на другие киназы, такие как AURB, FLT3 и GSK3beta (в отличие от соединений из WO 2013/014060 (см. табл. 2b)). Поэтому соединения согласно изобретению с алкил-замещенными пиразольными структурами проявляют значительно улучшенную селективность SYK по сравнению с ближайшими по структуре соединениями, раскрытыми в WO 2013/014060.

Таблица 2а

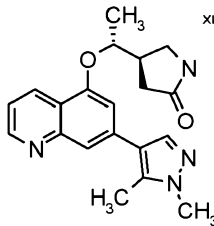
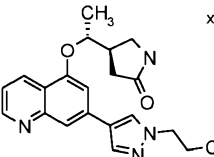
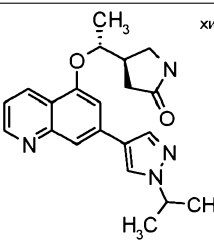
Соединения согласно изобретению с алкил-замещенными пиразольными структурами

Пр. №	Структура	IC ₅₀ в мкМ (ингибирование SYK)	IC ₅₀ в мкМ (ингибирование AURB)	IC ₅₀ в мкМ (ингибирование FLT3)	IC ₅₀ в мкМ (ингибирование GSK3beta)	Микросомальная стабильность Cl [%Q _h]
2		0.0144	>50	14.8	>10	<23
18		0.0046	>50	13.4	>10	<23

н.о. = не определено.

Таблица 2b

Соединения из WO 2013/014060 с алкил-замещенными пиразольными структурами

Пр. №	Структура	IC ₅₀ в мкМ (ингибирование SYK)	IC ₅₀ в мкМ (ингибирование AURB)	IC ₅₀ в мкМ (ингибирование FLT3)	IC ₅₀ в мкМ (ингибирование GSK3beta)	Микросомальная стабильность Cl [%Q _h]
112		0.006	2.96	1.25	>10	<23
114		0.0002	2.54	0.049	>10	26
115		0.0002	0.021	0.041	>10	<23

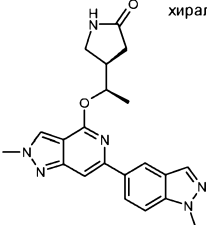
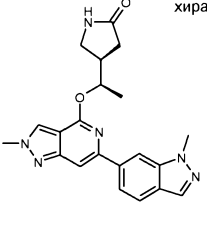
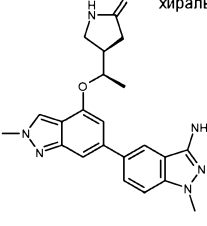
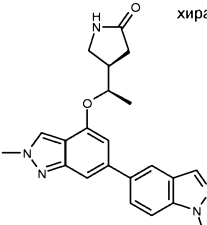
6.2. Сравнение соединений с необязательно замещенными бициклическими гетероарильными структурами.

Тогда как все соединения согласно изобретению (см. табл. 3а) и из WO 2013/014060 (см. табл. 3b) с необязательно замещенными бициклическими гетероарильными структурами имеют приемлемые IC₅₀ (SYK)-значения менее чем 1 мкМ, только соединения согласно изобретению (см. табл. 3а) имеют IC₅₀-значения в отношении AURB менее чем 30 мкМ, большинство из которых еще менее чем 50 мкМ (по сравнению с IC₅₀-значениями (AURB) главным образом ниже 1 мкМ для соединений их WO 2013/014060 в табл. 3b). Следовательно, соединения согласно изобретению с необязательно замещенными бициклическими гетероарильными структурами являются не только эффективными ингибиторами SYK (как и соединения из WO 2013/014060 (см. табл. 3b)), но также и не оказывают нежелательных ингибирующих действий на другие киназы, такие как AURB (в отличие от соединений из WO 2013/014060 (см. табл. 3b)).

Поэтому соединения согласно изобретению с необязательно замещенными бициклическими гетероарильными структурами проявляют значительно улучшенную селективность SYK по сравнению с ближайшими по структуре соединениями, раскрытыми в WO 2013/014060.

Таблица 3а

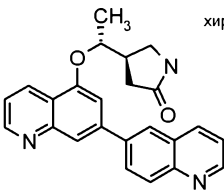
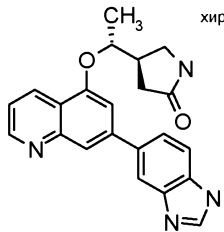
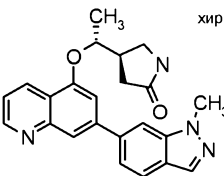
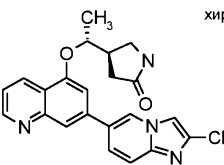
Соединения согласно изобретению с необязательно замещенными бициклическими гетероарильными структурами

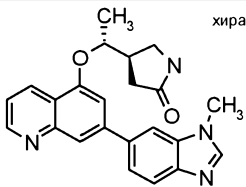
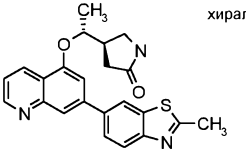
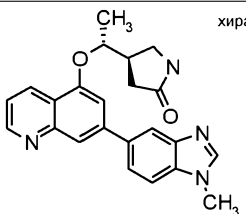
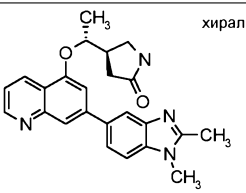
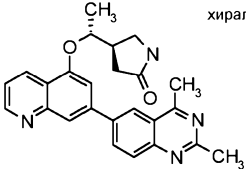
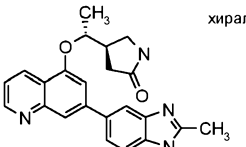
Пр. №	Структура	IC ₅₀ в мкМ (ингибирование SYK)	IC ₅₀ в мкМ (ингибирование AURB)	IC ₅₀ в мкМ (ингибирование FLT3)	IC ₅₀ в мкМ (ингибирование GSK3beta)	Микросомальная стабильность Cl [%Q _h]
62	 хиральное	0.0193	>50	4.78	>10	<23
72	 хиральное	0.0526	>50	19.6	1.45	<23
36	 хиральное	0.0172	35.22	2.39	>10	<23
28	 хиральное	0.0335	>50	3.69	>10	<23

н.о. = не определено.

Таблица 3b

Соединения WO 2013/014060 с необязательно замещенными
бициклическими гетероарильными структурами

Пр. №	Структура	IC ₅₀ в мкМ (ингибирование SYK)	IC ₅₀ в мкМ (ингибирование AURB)	IC ₅₀ в мкМ (ингибирование FLT3)	IC ₅₀ в мкМ (ингибирование GSK3beta)	Микросомальная стабильность Cl[%Q _h]
29	 хиральное	0.002	0.293	0.315	>10	44
41	 хиральное	0.001	0.308	0.505	>10	37
42	 хиральное	0.002	0.630	0.618	>10	<23
61	 хиральное	0.002	0.250	0.411	>10	<23
81		0.003	0.949	0.514	>10	<23

	 хиральное					
85	 хиральное	0.002	0.460	0.321	6.82	49
94	 хиральное	0.001	0.298	0.267	н.о.	н. о.
105	 хиральное	0.001	0.479	0.309	>10	64
107	 хиральное	0.009	1.82	1.76	>10	38
109	 хиральное	0.001	0.260	0.330	>10	41

6.3. Сравнение соединений с алкокси-замещенными фенильными структурами.

Все соединения согласно изобретению (см. табл. 4а), из WO 2011/092128 (см. табл. 4b) и из WO 2013/014060 (см. табл. 4с) с алкокси-замещенными фенильными структурами имеют приемлемые IC₅₀ (SYK)-значения менее чем 1 мкМ. Тем не менее, поскольку соединения согласно изобретению (см. табл. 4а) имеют IC₅₀-значения в отношении AURB менее чем 45 мкМ, часто еще менее чем 50 мкМ, IC₅₀-значения (AURB) из WO 2011/092128 (см. табл. 4b) и из WO 2013/014060 (см. табл. 4с) главным образом составляют ≤5 мкМ, часто еще ниже 1 мкМ, и в результате соединения согласно изобретению с алкокси-замещенными фенильными структурами имеют меньше нежелательных ингибирующих эффектов на другие киназы, такие как AURB, по сравнению с большей частью соединений из WO 2011/092128 (табл. 4b) и из WO 2013/014060 (см. табл. 4с).

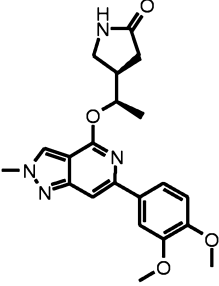
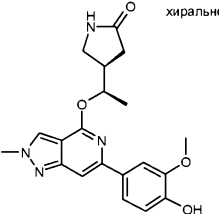
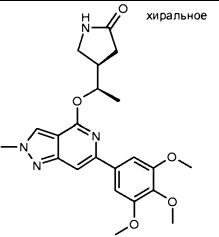
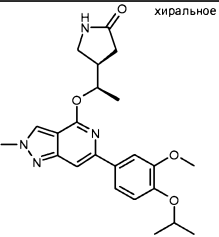
Только пример 8 из WO 2011/092128 (см. табл. 4b) также проявляет IC₅₀-значение (в отношении AURB) менее чем 50 мкМ, которое кажется сопоставимым с соединениями согласно настоящему изобретению, тем не менее пример 8 из WO 2011/092128 (см. табл. 4b) проявляет с CI=77% Q_h микросомальную стабильность в печени человека значительно ниже чем 60% Q_h, что привело бы к неадекватно низкому уровню в плазме ингибитора SYK у подлежащего лечению пациента. Также пример 2 из

WO 2013/014060 (см. табл. 4с) проявляет с IC_{50} (AURB)=16.9 мкм незначительно большее IC_{50} -значение в отношении AURB, чем другие соединения из уровня техники, тем не менее, в данном случае также недостаточной является микросомальная стабильность в печени человека с $CI=81\% Q_h$. В отличие от этого соединения согласно изобретению с алкокси-замещенными фенильными структурами (см. табл. 4а) проявляют приемлемые CI -значения менее чем $60\% Q_h$ (все $CI < 23\% Q_h$).

Поэтому соединения согласно изобретению с алкокси-замещенными фенильными структурами проявляют значительно улучшенную селективность SYK и дополнительно приемлемую микросомальную стабильность в печени человека по сравнению со всеми ближайшими по структуре соединениями, раскрытыми в WO 2013/014060 и в WO 2011/092128.

Таблица 4а

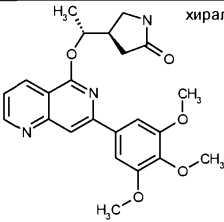
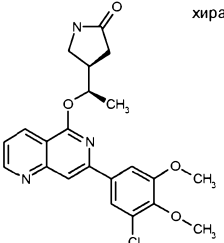
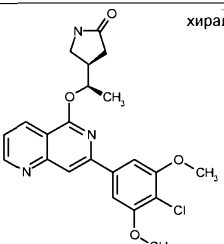
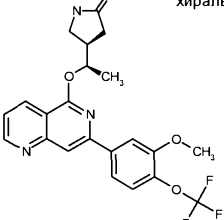
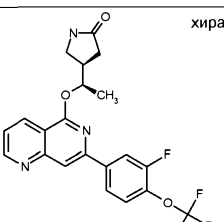
Соединения согласно изобретению с алкокси-замещенными фенильными структурами

Пр. №	Структура	IC_{50} в мкм (ингибирование SYK)	IC_{50} в мкм (ингибирование AURB-)	IC_{50} в мкм (ингибирование FLT3-)	IC_{50} в мкм (ингибирование GSK3beta-)	Микросомальная стабильность CI [% Q_h]
1		0.0160	>50	3.99	>10	<23
8		0.0274	>50	13.50	>10	<23
52		0.0413	>50	>50	>10	<23
81		0.0240	48.40	5.24	>10	<23

н.о. = не определено.

Таблица 4b

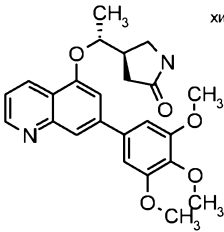
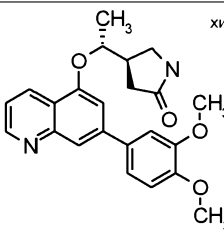
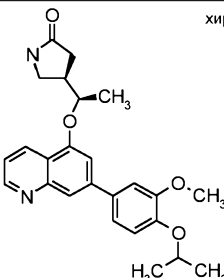
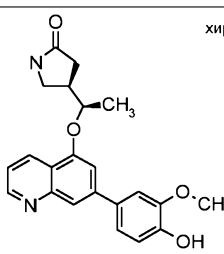
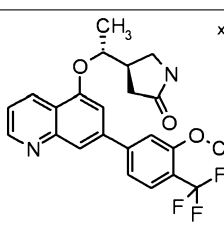
Соединения из WO 2011/092128 с алкокси-замещенными фенильными структурами

Пр. №	Структура	IC ₅₀ в мкм (ингибирование SYK)	IC ₅₀ в мкм (ингибирование AURB)	IC ₅₀ в мкм (ингибирование FLT3)	IC ₅₀ в мкм (ингибирование GSK3beta)	Микро- сомальная стабиль- ность CI [%Q _h]
35	 хиральное	0.001	5.21	1.18	>10	62
7	 хиральное	0.002	2.33	0.452	>10	79
8	 хиральное	0.012	>50	>50	>10	77
4	 хиральное	0.003	1.85	0.633	>10	33
1	 хиральное	0.009	5.09	1.53	>10	н.о.

н.о. = не определено.

Таблица 4с

Соединения из WO 2013/014060 с алкокси-замещенными фенильными структурами

Пр. №	Структура	IC ₅₀ в мкМ (ингибирование SYK)	IC ₅₀ в мкМ (ингибирование AURB)	IC ₅₀ в мкМ (ингибирование FLT3)	IC ₅₀ в мкМ (ингибирование GSK3beta-)	Микросомальная стабильность CI[%Q _h]
2	<div>  <div>хиральное</div> </div>	0.007	16.9	7.39	>10	81
8	<div>  <div>хиральное</div> </div>	0.001	0.643	0.369	>10	58
10	<div>  <div>хиральное</div> </div>	0.001	0.271	0.312	>10	57
11	<div>  <div>хиральное</div> </div>	0.002	0.752	0.738	>10	24
102	<div>  <div>хиральное</div> </div>	0.013	2.63	2.27	>10	54

6.4. Сравнение соединений с гетероцикл-замещенными или гетероцикл-аннелированными фенильными структурами.

Тогда как все соединения согласно изобретению (см. табл. 5a), из WO 2013/014060 (см. табл. 5b) с гетероцикл-замещенными или гетероцикл-аннелированными фенильными структурами имеют приемлемые IC₅₀ (SYK)-значения менее чем 1 мкМ, только соединения согласно изобретению (см. табл. 5a) имеют IC₅₀-значения в отношении AURB в основном более чем 45 мкМ, главным образом менее чем 50 мкМ (по сравнению с IC₅₀-значения (AURB) менее 1 мкМ для соединений из WO 2013/014060 в табл. 5b). Следовательно, соединения согласно изобретению с гетероцикл-замещенными или гетероцикл-аннелированными структурами являются не только эффективными ингибиторами SYK (как соединения

из WO 2013/014060 (см. табл. 5b)), а также не оказывают нежелательных ингибирующих эффектов на другие киназы, такие как AURB (в отличие от соединений из WO 2013/014060 (см. табл. 5b)).

Поэтому соединения согласно изобретению с гетероцикл-замещенными или гетероцикл-аннелированными структурами показывают значительно улучшенную селективность SYK по сравнению со структурно близкими соединениями, раскрытыми в WO 2013/014060.

Таблица 5a

Соединения согласно изобретению с гетероцикл-замещенными или гетероцикл-аннелированными структурами

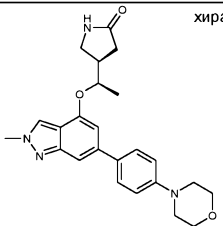
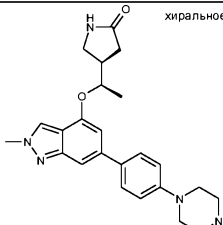
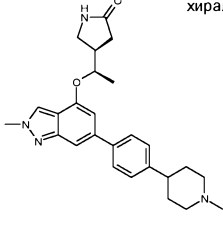
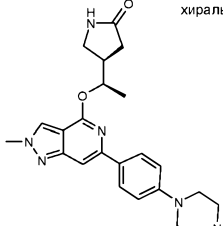
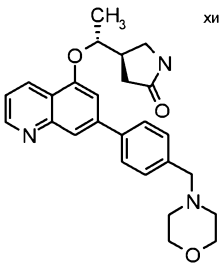
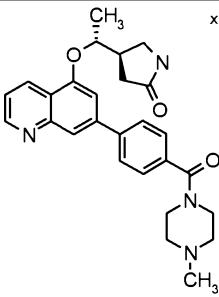
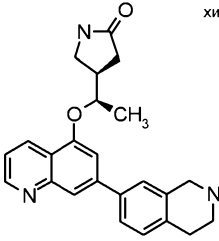
Пр. №	Структура	IC ₅₀ в мкМ (ингибирование SYK)	IC ₅₀ в мкМ (ингибирование AURB)	IC ₅₀ в мкМ (ингибирование FLT3)	IC ₅₀ в мкМ (ингибирование GSK3beta-)	Микросомальная стабильность Cl [%Q _h]
22	 хиральное	0.0128	46.90	1.17	>10	25
26	 хиральное	0.0258	>50	0.95	>10	<23
42	 хиральное	0.0167	>50	0.55	>10	<23
67	 хиральное	0.0152	>50	1.68	>10	34

Таблица 5b

Соединения из WO 2013/014060 с гетероцикл-замещенными или гетероцикл-аннелированными структурами

Пр. №	Структура	IC ₅₀ в мкм (ингибирование SYK)	IC ₅₀ в мкм (ингибирование AURB)	IC ₅₀ в мкм (ингибирование FLT3)	IC ₅₀ в мкм (ингибирование GSK3beta)	Микросомальная стабильность Cl [%Q _h]
43	<div>  <div>хиральное</div> </div>	0.001	0.144	0.157	н.о.	<23
76	<div>  <div>хиральное</div> </div>	0.002	0.075	0.169	>10	<23
101	<div>  <div>хиральное</div> </div>	0.002	1.05	0.140	>10	<23

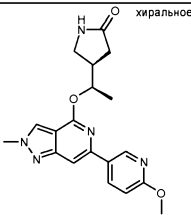
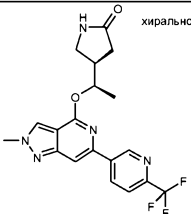
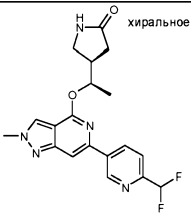
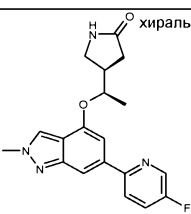
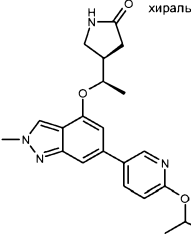
6.5. Сравнение соединений с необязательно замещенными пиридиновыми структурами.

Тогда как все соединения согласно изобретению (см. табл. 6a), из WO 2011/092128 (см. табл. 6b) и из WO 2013/014060 (см. табл. 6c) с необязательно замещенными пиридиновыми структурами имеют приемлемые IC₅₀ (SYK)-значения менее чем 1 мкм, только соединения согласно изобретению (см. табл. 6a) имеют IC₅₀-значения в отношении AURB менее чем 49 мкм, главным образом еще менее чем 50 мкм (по сравнению с IC₅₀-значениями (AURB) приблизительно в 1 мкм для соединений из WO 2011/092128 в табл. 6b и из WO 2013/014060 в табл. 6c). Следовательно, соединения согласно изобретению с необязательно замещенными пиридиновыми структурами являются не только эффективными ингибиторами SYK (как соединения из WO 2011/092128 (табл. 6b) и из WO 2013/014060 (см. табл. 6c)), а также не имеют нежелательных ингибирующих воздействий на другие киназы, такие как AURB (в отличие от соединений из WO 2011/092128 (табл. 6b) и из WO 2013/014060 (см. табл. 6c)).

Поэтому соединения согласно изобретению с необязательно замещенными пиридиновыми структурами проявляют значительно улучшенную селективность SYK по сравнению с ближайшими по структуре соединениями, раскрытыми в WO 2011/092128 или в WO 2013/014060.

Таблица 6а

Соединения согласно изобретению с необязательно замещенными
пиридиновыми структурами

Пр. №	Структура	IC ₅₀ в мкм (ингибирование SYK)	IC ₅₀ в мкм (ингибирование AURB)	IC ₅₀ в мкм (ингибирование FLT3)	IC ₅₀ в мкм (ингибирование GSK3beta)	Микросомальная стабильность CI [%Q _h]
59		0.1437	>50	46.20	>10	<23
61		0.4749	>50	48.10	>10	<23
51		0.3660	49.83	20.87	>10	<23
41		0.1638	>50	42.82	>10	<23
27		0.1382	>50	26.64	>10	<23

н.о. = не определено.

Таблица 6b

Соединение из WO 2011/092128 с необязательно замещенной пиридиновой структурой

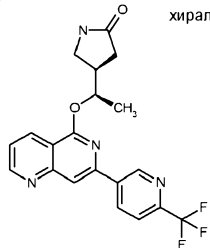
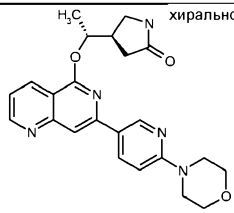
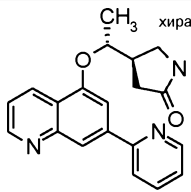
Пр. №	Структура	IC ₅₀ в мкм (ингибирование SYK)	IC ₅₀ в мкм (ингибирование AURB)	IC ₅₀ в мкм (ингибирование FLT3)	IC ₅₀ в мкм (ингибирование GSK3beta)	Микросомальная стабильность Cl [%Q _h]
3	 хиральное	0.0122	1.04	1.82	>10	24
45	 хиральное	0.0002	0.086	0.100	>10	53

Таблица 6с

Соединение из WO 2013/014060 с необязательно замещенной пиридиновой структурой

Пр. №	Структура	IC ₅₀ в мкм (ингибирование SYK)	IC ₅₀ в мкм (ингибирование AURB)	IC ₅₀ в мкм (ингибирование FLT3)	IC ₅₀ в мкм (Ингибирование GSK3beta)	Микросомальная стабильность Cl [%Q _h]
6	 хиральное	0.004	1.03	0.640	>1	24

7. Показания

Как было обнаружено, соединения формулы 1 отличаются диапазоном их применений в терапевтической области. В частности, следует упомянуть те применения, для которых соединения формулы 1 в соответствии с изобретением используют предпочтительно исходя из их фармацевтической активности в качестве ингибиторов SYK. Примеры включают респираторные болезни, аллергические заболевания, остеопороз, желудочно-кишечные заболевания или нарушения, иммунные или аутоиммунные заболевания, аллергические заболевания, воспалительные заболевания, например, воспалительные заболевания суставов, кожи и глаз, и заболевания периферической или центральной нервной системы.

Особенно следует упомянуть о профилактике и лечении заболеваний дыхательных путей или легких, связанных с повышенным слизиобразованием, воспалениями и/или обструктивными заболеваниями дыхательных путей. Примеры таковых включают астму, детскую астму, РДСВ (респираторный дистресс-синдром взрослых), острый, аллергический или хронический бронхит, аутоиммунную гемолитическую анемию, хронический обструктивный бронхит (ХОЗЛ) (включая лечение обострений, вызванных риновирусом), кашель, аллергический ринит или синусит, аллергический риноконъюнктивит, хронический ринит или синусит, альвеолит, легкие фермера, повышенную реактивность дыхательных путей, инфекционный бронхит или пневмонит, расширение бронхов, легочную артериальную гипертензию, фиброз легких, отек бронхов, отек легких, пневмонию или интерстициальную пневмонию, обусловленные различными причинами, такими как аспирация и вдыхание токсических газов или бронхит, пневмонию или интерстициальную пневмонию, обусловленные сердечной недостаточностью, облучением, химиотерапией, кистозным фиброзом или муковисцидозом, дефицитом альфа 1-антитрипсина.

Также соединения в соответствии с изобретением предпочтительно пригодны для лечения аллергических заболеваний, таких как, например, аллергический ринит, аллергический риноконъюнктивит, аллергический конъюнктивит, и контактный дерматит, крапивница/ангиоэдема и аллергический дерматит.

Также предпочтительно следует упомянуть о лечении воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Примеры таковых включают болезнь Крона и неспецифический язвенный колит.

Соединения в соответствии с изобретением также предпочтительно пригодны для лечения воспалительных заболеваний суставов, кровеносных сосудов и почек, или воспалительных заболеваний кожи и глаз. Примерами таких болезней являются ревматоидный артрит, аллергический гломерулонефрит, псориаз, синдром Кавасаки, глютенная болезнь (спру), артериосклероз и гранулематоз Вегенера, остеоартрит, системная склеродермия, анкилозирующий спондилит.

Соединения в соответствии с изобретением также предпочтительно пригодны для лечения аутоиммунных заболеваний. Примеры таковых включают гепатит (на аутоиммунной основе), эритематозную волчанку, волчаночный нефрит, системную красную волчанку, системную эритематозную волчанку, дискоидную волчанку, кожную красную волчанку (острую, подострую, хроническую), антифосфолипидный синдром, болезнь Бергера, синдром Эванса, иммунную гемолитическую анемию, ИТП (идиопатическую тромбоцитопеническую пурпuru; взрослых, новорожденных и педиатрическую), тяжелую миастению, синдром Шегрена, склеродермию, буллезный пемфигоид и обыкновенную пузырчатку.

Соединения в соответствии с изобретением предпочтительно также пригодны для лечения В-клеточных лимфом, таких как хронические лимфолейкозы и неходжкинские лимфомы, или Т-клеточные лимфомы.

Соединения в соответствии с изобретением предпочтительно также пригодны для лечения заболевания "трансплантат против хозяина".

Предпочтительно также следует упомянуть о профилактике и лечении заболеваний периферической или центральной нервной системы. Примеры таковых включают острый и хронический рассеянный склероз или наследственный боковой склероз.

Предпочтительно также следует упомянуть о профилактике и лечении остеопорозных заболеваний, таких как, например, заболевание, связанное с остеопенией, остеопороз и остеолитические заболевания.

Настоящее изобретение в частности предпочтительно относится к применению соединений формулы 1 для приготовления фармацевтической композиции для лечения заболеваний, которые выбраны из включающих астму, ХОЗЛ, аллергический ринит, респираторный дистресс-синдром взрослых, бронхит, аллергический дерматит, контактный дерматит, ИТП, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, волчаночный нефрит, и аллергический риноконъюнктивит.

Наиболее предпочтительно, соединения формулы 1 можно применять для лечения заболевания, выбранного из числа астмы, аллергического ринита, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, аллергического дерматита и ХОЗЛ.

8. Комбинации

Соединения формулы 1 можно применять сами по себе или в сочетании с другими активными веществами формулы 1 в соответствии с изобретением. Соединения формулы 1 необязательно можно также применять в сочетании с другими фармакологически активными веществами. Предпочтительно активные вещества, используемые в настоящей заявке могут быть выбраны, например из включающих бета-миметики, антихолинергические средства, кортикостероиды, PDE4-ингибиторы, LTD4-антагонисты, EGFR-ингибиторы, MRP4-ингибиторы, агонисты дофамина, H1-ангистамины, PAF-антагонисты, iNos-ингибиторы, ингибиторы HMG-CoA редуктазы (статины), ингибиторы PI3-киназы, CCR3-антагонисты, CCR2-антагонисты, CCR1-антагонисты, IKK2-ингибиторы, агонисты A2a, ингибиторы альфа-4-интегрина, CRTH2-антагонисты, гистамина 1, объединенные H1/H3-антагонисты, ингибиторы p38 киназы, метилксантины, ENaC-ингибиторы, CXCR1-антагонисты, CXCR2-антагонисты, ICE-ингибиторы, LTB4-антагонисты, 5-LO антагонисты, FLAP-антагонисты, LTB4-антагонисты; кромоглицин, диссоциированные глюкокортикоидные миметики, иммуносупрессивные средства, цитостатические средства, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НСПВС), хлорохин, гидроксихлорохин, анти-TNF-антитела, анти-GM-CSF антитела, анти-CD46-антитела, анти-IL-1-антитела, анти-IL-2-антитела, анти-IL-4-антитела, анти-IL-5-антитела, анти-IL6 антитела, антитела анти-IL6-рецептор, анти-IL-13-антитела, анти-IL 18 антитела, анти-CD30 L антитела, анти-Ox40L-антитела, анти-IL-4/IL-13-антитела, анти-IL-23 (p19) антитела, анти-IL-12/IL-23 (p40) антитела, анти-CD3 антитела, анти-CD4 антитела, анти-CD154 антитела, CD89 антитела, анти-IL-2 рецептор/CD25 антитела, анти-CD22 антитела, антитела анти-интерферон, анти-ICOS антитела, анти-ICOS антитела, анти-CD20 антитела, анти-CD40 антитела, анти-BAFF/BLyS антитела, анти-CD18 антитела, анти-CD62L антитела, анти-CD147 антитела, антитела анти-интегрина, средства, интерферирующие с LFA-1, модуляторы IL-36 пути, M-CSF/c-fms антагонисты, белки слияния CTLA-4, модуляторы mTor, ингибиторы Toll-подобных рецепторов 7 (ингибитор TLR7), ингибиторы Toll-подобных рецепторов 9 (ингибиторы TLR9), модуляторы, костимулирующие Т-клетки, такие как белки слияния CTLA-4, ингибиторы JAK, модуляторы IRF, антагонисты CX3 хемокинового рецептора (антагонисты CX3CR1), ингибиторы IRAK (в частности, ингибиторы IRAK1- и IRAK4-), модуляторы сфингозин-1-фосфата (модуляторы пути SIP), или их двойные или тройные комбинации, такие как, например, комбинации одного, двух или трех соединений, выбранных из включающих

SYK-ингибиторы формулы 1, бета-миметики, кортикостероиды, ингибиторы EGFR и PDE4-

антагонисты,

SYK-ингибиторы формулы 1, антихолинергические средства, бета-миметики, кортикостероиды, ингибиторы EGFR и PDE4-антагонисты,

SYK-ингибиторы формулы 1, ингибиторы PDE4, кортикостероиды и ингибиторы EGFR,

SYK-ингибиторы формулы 1, ингибиторы EGFR и ингибиторы PDE4,

SYK-ингибиторы формулы 1 и ингибиторы EGFR,

SYK-ингибиторы формулы 1, бета-миметики и антихолинергические средства,

SYK-ингибиторы формулы 1, антихолинергические средства, бета-миметики, кортикостероиды и ингибиторы PDE4,

SYK-ингибиторы формулы 1, антихолинергические средства, бета-миметики, кортикостероиды, ингибиторы iNOS, ингибиторы HMG-CoA редуктазы.

Комбинации из трех активных веществ, каждый раз взятые из одной из приведенных выше категорий соединений, также являются объектами изобретения.

Пригодными используемыми бета-миметиками предпочтительно являются соединения, выбранные из таких как

арфомотерол, кармотерол, формотерол,

индакатерол, сальметерол, альбутерол, бамбутерол, битолтерол, броксатерол,

карбутерол, кленбутерол, фенотерол, гексопреналин, ибутерол, изоэтарин,

изопреналин, левосальбутамол, мабутерол, мелуадрин, метапротеренол,

мильветерол, орципреналин, пирбутерол, прокатерол, репротерол, римотерол,

ритодрин, сальмефамол, сотеренол, сульфонтерол, тербуталин, тиарамид,

толубутерол, зинтерол, 6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-метокси-фенил)-1,1-

диметил-этиламино]-этил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он; 8-{2-[2-(2,4-Дифтор-

фенил)-1,1-диметил-этиламино]-1-гидрокси-этил}-6-гидрокси-4Н-

бензо[1,4]оксазин-3-он; 8-{2-[2-(3,5-дифтор-фенил)-1,1-диметил-этиламино]-1-

гидрокси-этил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он; 8-{2-[2-(4-Этокси-

фенил)-1,1-диметил-этиламино]-1-гидрокси-этил}-6-гидрокси-4Н-

бензо[1,4]оксазин-3-он; 8-{2-[2-(4-фтор-фенил)-1,1-диметил-этиламино]-1-

гидрокси-этил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он; N-(5-{2-[3-(4,4-диэтил-2-

оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-ил)-1,1-диметил-пропиламино]-1-гидрокси-

этил}-2-гидрокси-фенил)-метансульфонамид; N-(5-{2-[3-(4,4-диэтил-6-фтор-2-

оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-ил)-1,1-диметил-пропиламино]-1-гидрокси-

этил}-2-гидрокси-фенил)-метансульфонамид; N-(5-{2-[3-(4,4-диэтил-6-метокси-

2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-ил)-1,1-диметил-пропиламино]-1-гидрокси-

этил}-2-гидрокси-фенил)-метансульфонамид; N-(5-{2-[1,1-диметил-3-(2-оксо-

4,4-дипропил-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-ил)-пропиламино]-1-гидрокси-этил}-2-

гидрокси-фенил)-метансульфонамид; 8-{2-[1,1-диметил-3-(2-оксо-2,3-дигидро-

бензоимидазол-1-ил)-пропиламино]-1-гидрокси-этил}-6-гидрокси-4Н-

бензо[1,4]оксазин-3-он; 8-{2-[1,1-диметил-3-(6-метил-2-оксо-2,3-дигидро-

бензоимидазол-1-ил)-пропиламино]-1-гидрокси-этил}-6-гидрокси-4Н-

бензо[1,4]оксазин-3-он; 8-{2-[1,1-диметил-3-(2-оксо-5-трифторметил-2,3-дигидро-бензоимидазол-1-ил)-пропиламино]-1-гидрокси-этил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он; 8-{2-[1,1-диметил-3-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-бензоимидазол-1-ил)-пропиламино]-1-гидрокси-этил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он; N-[2-гидрокси-5-((1R)-1-гидрокси-2-{2-[4-(2-гидрокси-2-фенил-этиламино)-фенил]-этиламино}-этил)-фенил]-формамид; 8-гидрокси-5-((1R)-1-гидрокси-2-{2-[4-(6-метокси-бифенил-3-иламино)-фенил]-этиламино}-этил)-1Н-хинолин-2-он; 8-гидрокси-5-[(1R)-1-гидрокси-2-(6-фенэтиламино-гексиламино)-этил]-1Н-хинолин-2-он; 5-[(1R)-2-(2-{4-[4-(2-амино-2-метил-пропокси)-фениламино]-фенил}-этиламино)-1-гидрокси-этил]-8-гидрокси-1Н-хинолин-2-он; [3-(4-{6-[(2R)-2-гидрокси-2-(4-гидрокси-3-гидроксиметил-фенил)-этиламино]-гексилокси}-бутил)-5-метил-фенил]-мочевина; 4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-дихлор-бензилокси)-этокс]-гексиламино}-1-гидрокси-этил)-2-гидроксиметил-фенол; 3-(4-{6-[(2R)-2-гидрокси-2-(4-гидрокси-3-гидроксиметил-фенил)-этиламино]-гексилокси}-бутил)-бензолсульфонамид; 3-(3-{7-[(2R)-2-гидрокси-2-(4-гидрокси-3-гидроксиметил-фенил)-этиламино]-гептилокси}-пропил)-бензолсульфонамид; 4-((1R)-2-{6-[4-(3-циклопентанесульфони́л-фенил)-бутокс]-гексиламино}-1-гидрокси-этил)-2-гидроксиметил-фенол, 4-(2-{6-[2-(2,6-дихлор-бензилокси)-этокс]-гексиламино}-1-гидрокси-этил)-2-гидроксиметил-фенол; вилантерол; N-1-адамантанил-2-{3-[(2R)-2-((2R)-2-гидрокси-2-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил]этил}амино)пропил]фенил}ацетамид; 2-(3-{2-[2-гидрокси-3-метансульфониламино-фенил]-этиламино}-пропил)-фенил-N-[4-(4-гидрокси-фенил)-2-винил-пента-2,4-диенил]-ацетамид; (1R)-5-{2-[6-(2,2-дифтор-2-фенил-этокс)-гексиламино]-1-гидрокси-этил}-8-гидрокси-1Н-хинолин-2-он; (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-дифтор-4-фенилбутокс)гексил]амино}-1-гидрокси-этил)-2-(гидроксиметил)фенол; (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-дифтор-2-фенилэтокс)гексил]амино}-1-гидрокси-этил)-2-(гидроксиметил)фенол; (R,S)-4-(2-{[4,4-дифтор-6-(4-фенилбутокс)гексил]амино}-1-гидрокси-этил)-2-(гидроксиметил)фенол; (R,S)-4-(2-{[6-(4,4-дифтор-4-фенилбутокс)гексил]амино}-1-гидрокси-этил)-2-(гидроксиметил)фенол; (R,S)-5-(2-{[6-(2,2-дифтор-2-фенилэтокс)гексил]амино}-1-гидрокси-этил)-8-гидрокси-хинолин-2(1H)-он; (R,S)-[2-((6-[2,2-дифтор-2-(3-метилфенил)этокс]гексил)амино)-1-гидрокси-этил]-2-(гидроксиметил)фенол; 4-

(1R)-2-{{6-(2,2-дифтор-2-фенилэтокси)гексил}амино}-1-гидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)фенол; (R,S)-2-(гидроксиметил)-4-(1-гидрокси-2-{{4,4,5I5-тетрафтор-6-(3-фенилпропокси)гексил}амино}этил)фенол; (R,S)-[5-(2-{{6-(2,2-дифтор-2-фенилэтокси)гексил}амино}-1-гидрокси-этил)-2-гидроксифенил]формамид; (R,S)-4-[2-({6-[2-(3-бромфенил)-2,2-дифторэтокси]гексил}амино)-1-гидроксиэтил]-2-(гидроксиметил)фенол; (R, S)-N-[3-(1,1-дифтор-2-{{6-({2-гидрокси-2-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил]этил}амино)гексил}окси}этил)фенил]-мочевина; 3-[3-(1,1-дифтор-2-{{6-({2-гидрокси-2-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил]этил}амино)гексил}окси}этил)фенил]имидазолидин-2,4-дион; (R,S)-4-[2-({6-[2,2-дифтор-2-(3-метоксифенил)этокси]гексил}амино)-1-гидроксиэтил]-2-(гидроксиметил)фенол; 5-((1R)-2-{{6-(2,2-дифтор-2-фенилэтокси)гексил}амино}-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-он; 4-((1R)-2-{{4,4-дифтор-6-(4-фенилбутокси)гексил}амино}-1-гидрокси-этил)-2-(гидроксиметил)фенол; (R,S)-4-(2-{{6-(3,3-дифтор-3-фенилпропокси)гексил}амино}-1-гидрокси-этил)-2-(гидроксиметил)фенол; (R,S)-(2-{{6-(2,2-дифтор-2-фенилэтокси)-4,4-дифторгексил}амино}-1-гидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)фенол; (R,S)-4-(2-{{6-(2,2-дифтор-3-фенилпропокси)гексил}амино}-1-гидрокси-этил)-2-(гидроксиметил)фенол; 3-[2-(3-хлор-фенил)-этокси]-N-(2-диэтиламино-этил)-N-{2-[2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-бензотиазол-7-ил)-этиламино]-этил}-пропионамид; N-(2-диэтиламино-этил)-N-{2-[2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-бензотиазол-7-ил)-этиламино]-этил}-3-(2-нафталин-1-ил-этокси)-пропионамид; 7-[2-(2-{{3-[2-(2-хлор-фенил)-этиламино]-пропилсульфанил}-этиламино)-1-гидрокси-этил]-4-гидрокси-3H-бензотиазол-2-он,

необязательно в виде их рацематов, энантиомеров, диастереомеров и необязательно в форме фармакологически приемлемых солей присоединения кислоты, сольватов или гидратов.

В соответствии с изобретением соли присоединения кислоты бета-миметиков предпочтительно выбирают из числа включающих гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, гидросульфат, гидрофосфат, гидрометансульфонат, гидронитрат, гидромалеат, гидроацетат, гидроцитрат, гидрофумарат, гидротартрат, гидрооксалат, гидросукцинат, гидробензоат и гидро-н-толуолсульфонат, предпочтительно гидрохлорид, гидробромид, гидросульфат, гидрофосфат, гидрофумарат и гидрометансульфонат. Из указанных выше солей присоединения кислоты, в частности, предпочтительными в соответствии с изобретением являются соли присоединения кислоты хлористоводородной кислоты, метансульфоновой кислоты, бензойной кислоты и уксусной кислоты.

Применяемые антихолинергические средства предпочтительно представляют собой соединения, выбранные из включающих соли тиотропия, в частности бромидная соль, соли окситропия, в частности бромидная соль, соли флутропия, в частности бромидная соль, соли ипритропия, в частности бромидная соль, соли аклидиния, в частности бромидная соль, соли гликопиррония, в частности бромидная соль, соли тропия, в частности

хлоридная соль, тольтеродин, метобромид тропенолового эфира (3R)-1-фенэтил-3-(9H-ксантен-9-карбонилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан-соли; метобромид скопинового эфира 2,2-дифенил-пропионовой кислоты; метобромид скопинового эфира 2,2-дифенил-пропионовой кислоты; метобромид тропенолового эфира 2-фтор-2,2-дифенил-уксусной кислоты; метобромид тропенолового эфира 2-фтор-2,2-дифенил-уксусной кислоты; 3,3',4,4'-тетрафторбензиловой кислоты; метобромид скопинового эфира 3,3',4,4'-тетрафторбензиловой кислоты; метобромид тропенолового эфира 4,4'-дифторбензиловой кислоты; метобромид скопинового эфира 4,4'-дифторбензиловой кислоты; метобромид тропенолового эфира 3,3'-дифторбензиловой кислоты; метобромид скопинового эфира 3,3'-дифторбензиловой кислоты; метобромид тропенолового эфира 9-гидрокси-флуорен-9-карбоновой кислоты; метобромид тропенолового эфира 9-фтор-флуорен-9-карбоновой кислоты; метобромид скопинового эфира 9-гидрокси-флуорен-9-карбоновой кислоты; метобромид скопинового эфира 9-фтор-флуорен-9-карбоновой кислоты; метобромид тропенолового эфира 9-метил-флуорен-9-карбоновой кислоты; метобромид скопинового эфира 9-метил-флуорен-9-карбоновой кислоты; метобромид циклопропилтропинового эфира бензиловой кислоты; метобромид циклопропилтропинового эфира 2,2-дифенилпропионовой кислоты; метобромид циклопропилтропинового эфира 9-гидрокси-ксантен-9-карбоновой кислоты; метобромид циклопропилтропинового эфира 9-метил-флуорен-9-карбоновой кислоты; метобромид циклопропилтропинового эфира 9-метил-ксантен-9-карбоновой кислоты; метобромид циклопропилтропинового эфира 9-гидрокси-флуорен-9-карбоновой кислоты; метобромид циклопропилтропинового эфира 4,4'-дифтор бензиловой кислоты метиловый эфир; метобромид тропенолового эфира 9-гидрокси-ксантен-9-карбоновой кислоты; метобромид скопинового эфира 9-гидрокси-ксантен-9-карбоновой кислоты; метобромид тропенолового эфира 9-метил-ксантен-9-карбоновой кислоты; метобромид скопинового эфира 9-метил-ксантен-9-карбоновой кислоты; метобромид тропенолового эфира 9-этил-ксантен-9-карбоновой кислоты; метобромид тропенолового эфира 9-диформетил-ксантен-9-карбоновой кислоты; метобромид скопинового эфира 9-гидроксиметил-ксантен-9-карбоновой кислоты;

3-[2-(3-Хлор-фенил)-этокси]-N-(2-диэтиламино-этил)-N-{2-[2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-бензотиазол-7-ил)-этиламино]-этил}-пропионамид;

N-(2-Диэтиламино-этил)-N-{2-[2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-бензотиазол-7-ил)-этиламино]-этил}-3-(2-нафталин-1-ил-этокси)-пропионамид;

7-[2-(2-{3-[2-(2-Хлор-фенил)-этиламино]-пропилсульфанил}-этиламино)-1-гидрокси-этил]-4-гидрокси-3Н-бензотиазол-2-он и даротропий;

необязательно в форме их сольватов или гидратов.

В приведенных выше солях катионы тиотропия, окситропия, флуотропия, ипратропия, гликопирропия, аклидиния и троспия представляют собой фармакологически активные вещества. В качестве анионов приведенные выше соли предпочтительно могут содержать хлорид, бромид, йодид, сульфат, фосфат, метансульфонат, нитрат, малеат, ацетат, цитрат, фумарат, тартрат, оксалат, сукцинат, бензоат или н-толуолсульфонат, тогда как хлорид, бромид, йодид, сульфат, метансульфонат или н-толуолсульфонат предпочтительны в качестве противоионов. Из всех солей в особенности предпочтительны хлориды,

бромиды, йодиды и метансульфонаты.

Особое значение имеет бромид тиотропия. В случае бромид тиотропия фармацевтические комбинации в соответствии с изобретением предпочтительно содержат его в форме кристаллического моногидрата бромид тиотропия, который известен из WO 02/30928. Если же бромид тиотропия применяют в безводной форме в фармацевтических комбинациях в соответствии с изобретением, то предпочтительно использовать безводный кристаллический бромид тиотропия, который известен из WO 03/000265.

Используемые кортикостероиды в данном контексте предпочтительно представляют собой соединения, выбранные из включающих беклометазон, бетаметазон, будесонид, бутиксорт, циклесонид, дефлазакорт, дексаметазон, этипреднол, флунисолид, флутиказон, лотепреднол, мометазон, преднизолон, преднизон, рофленид, триамцинолон, типредан; прегна-1,4-диен-3,20-дион, 6-фтор-11-гидрокси-16,17-[(1-метилэтилен) бис-(окси)]-21-[[4-[(нитроокси)метил]бензоил]окси]-, (6-альфа,11-бета,16-альфа)-(9CI); 16,17-бутилендиокси-6,9-дифтор-11-гидрокси-17-(метилтио)андрост-4-ен-3-он; 6,9-дифтор-17-[(2-фуранилкарбонил)окси]-11-гидрокси-16-метил-3-оксо-андроста-1,4-диен-17-карботионовой кислоты (S)-фторометилэтер; (S)-фторометил 6,9-дифтор-17-[(2-фуранилкарбонил)окси]-11-гидрокси-16-метил-3-оксо-андроста-1,4-диен-17-карботионат; 6-альфа,9-альфа-дифтор-11-бета-гидрокси-16-альфа-метил-3-оксо-17-альфа-(2,2,3,3-тетраметилциклопропилкарбонил)окси-андроста-1,4-диен-17-бета-карботионовой кислоты цианометилэтер, каждый необязательно в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров и необязательно в форме их солей и производных, сольватов и/или гидратов.

В частности, предпочтительно стероид выбирают из числа будесонида, флутиказона, мометазона, циклесонида и (S)-фторометил-6,9-дифтор-17-[(2-фуранилкарбонил)окси]-11-гидрокси-16-метил-3-оксо-андроста-1,4-диен-17-карботионата, необязательно в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров и необязательно в форме их соли и производных, сольватов и/или гидратов.

Любая ссылка на стероид включает в себя также ссылку на их любые соли или производные, гидраты или сольваты, которые могут существовать. В качестве примеров возможных солей и производных стероидов можно назвать: соли щелочных металлов, такие, например, как натриевые или калиевые соли, сульфобензоаты, фосфаты, изоникотинаты, ацетаты, пропионаты, дигидрофосфаты, пальмитаты, пивалаты или же фуораты.

Ингибиторы PDE4, которые можно применять, представляют собой предпочтительно соединения, выбранные из числа включающих энпрофиллин,

теофиллин, рофлумиласт, арифло (циломиласт), тофимиласт, пумафентрин,

лиримиласт, апремиласт, арофиллин, атизорам, оглемиласт, тетомиласт; 5-[(N-

(2,5-дихлор-3-пиридинил)-карбоксамида]-8-метокси-хинолин (D-4418); 5-[N-(3,5-

дихлор-1-оксидо-4-пиридинил)-карбоксамида]-8-метокси-2-(трифторметил)-

хинолин (D-4396 (Sch-351591)); амид N-(3,5-дихлорпирид-4-ил)-[1-(4-

фторобензил)-5-гидрокси-индол-3-ил]глиоксиловой кислоты (AWD-12-281 (GW-

842470)); 9-[(2-фторофенил)метил]-N-метил-2-(трифторметил)-9H-пурин-6-амин

(NCS-613); 4-[(2R)-2-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-2-фенилэтил]-пиридин (CDP-840); N-[(3R)-3,4,6,7-тетрагидро-9-метил-4-оксо-1-фенилпирроло[3,2,1-jk][1,4]бензодиазепин-3-ил]-4-пиридинкарбоксамид (PD-168787); 4-[6,7-диэтокси-2,3-бис(гидроксиметил)-1-нафталинил]-1-(2-метоксиэтил)-2(1H)-пиридинон (Т-440); 2-[4-[6,7-диэтокси-2,3-бис(гидроксиметил)-1-нафталинил]-2-пиридинил]-4-(3-пиридинил)-1(2H)-фталазинон (Т-2585); (3-(3-циклопентилокси-4-метоксибензил)-6-этиламино-8-изопропил-3H-пурин (V-11294A); бета-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-пропанамид (CDC-801); имидазо[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиазин-6(5H)-он, 9-этил-2-метокси-7-метил-5-пропил- (D-22888); 5-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-3-[(3-метилфенил)метил]-, (3S,5S)-2-пиперидинон (HT-0712); 4-[1-[3,4-бис(дифторметокси)фенил]-2-(3-метил-1-оксидо-4-пиридинил)этил]-альфа, альфа-бис(трифторметил)-бензолметанол (L-826141); N-(3,5-дихлор-1-оксо-пиридин-4-ил)-4-дифторметокси-3-циклопропилметоксибензамид; (-)-n-[(4aR*,10bS*)-9-этокси-1,2,3,4,4a,10b-гексагидро-8-метокси-2-метилбензо[s][1,6]нафтиридин-6-ил]-N,N-диизопропилбензамид; (R)-(+)-1-(4-бромбензил)-4-[(3-циклопентилокси)-4-метоксифенил]-2-пирролидон; 3-(циклопентилокси-4-метоксифенил)-1-(4-N'-[N-2-циано-S-метил-изотиоуреидо]бензил)-2-пирролидон; цис[4-циано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклогексан-1-карбоновая кислота]; 2-карбометокси-4-циано-4-(3-циклопропилметокси-4-дифторметоксифенил)циклогексан-1-он; цис[4-циано-4-(3-циклопропилметокси-4-дифторметоксифенил)циклогексан-1-ол]; (R)-(+)-этил[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)пирролидин-2-илиден]ацетат; (S)-(-)-этил[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)пирролидин-2-илиден]ацетат; 9-циклопентил-5,6-дигидро-7-этил-3-(2-тиенил)-9H-пиразоло[3,4-с]-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин ; 9-циклопентил-5,6-дигидро-7-этил-3-(*mpet*-бутил)-9H-пиразоло[3,4-с]-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин,

необязательно в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров и необязательно в форме фармакологически приемлемых солей присоединения кислоты, сольватов и/или гидратов.

Под солями присоединения кислоты с фармакологически приемлемыми кислотами, с которыми можно образовывать указанные выше ингибиторы PDE4 имеют в виду, например, соли, выбранные из группы, включающей гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, гидросульфат, гидрофосфат, гидрометансульфонат, гидронитрат, гидромалеат, гидроацетат, гидробензоат, гидроцитрат, гидрофумарат, гидротартрат, гидрооксалат, гидросукцинат, гидробензоат и гидро-н-толуолсульфонат, предпочтительно гидрохлорид, гидробромид, гидросульфат, гидрофосфат, гидрофумарат и гидрометансульфонат.

Антагонисты LTD4, которые можно применять, предпочтительно представляют собой соединения, выбранные из включающих монтелукаст, пранлукаст, зафирлукаст; (E)-8-[2-[4-[4-(4-фторфенил)бутокси]фенил]этинил]-2-(1H-тетразол-5-ил)-4H-1-бензопиран-4-он (MEN-91507); 4-[6-ацетил-3-[3-(4-ацетил-3-гидрокси-2-пропилфенилтио)пропокси]-2-пропилфенокси]масляная кислота (MN-001); 1-(((R)-3-(2-(6,7-дифтор-2-хинолинил)этинил)фенил)-3-(2-(2-гидрокси-2-пропил)фенил)тио)-метилциклопропан уксусная кислота; 1-(((R)-3-(2-(2,3-дихлортиено[3,2-b]пиридин-5-ил)-этинил)фенил)-3-(2-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил)пропил)тио)метил)циклопропан уксусная кислота; 2-[2-[4-трет-бутил-2-тиазолил]-5-бензофуранил]оксиметил]фенил]уксусная кислота, необязательно в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров, необязательно в форме фармакологически приемлемых солей присоединения кислоты и необязательно в форме их солей и производных, сольватов и/или гидратов.

Под солями присоединения кислоты с фармакологически приемлемыми кислотами, которые способны образовывать антагонисты LTD4, подразумевают, например, соли, выбранные из включающих гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, гидросульфат, гидрофосфат, гидрометансульфонат, гидронитрат, гидромалеат, гидроацетат, гидробензоат, гидроцитрат, гидрофумарат, гидротартрат, гидрооксалат, гидросукцинат, гидробензоат и гидро-н-толуолсульфонат, предпочтительно гидрохлорид, гидробромид, гидросульфат, гидрофосфат, гидрофумарат и гидрометансульфонат. Под солями или производными, которые способны образовывать антагонисты LTD4, подразумевают, например, соли щелочных металлов, такие как, например, соли натрия или калия, соли щелочноземельных металлов, сульфобензоаты, фосфаты, изоникотинаты, ацетаты, пропионаты, дигидрофосфаты, пальмитаты, пивалаты или фуруаты.

Применяемые ингибиторы EGFR предпочтительно представляют собой соединения, выбранные из включающих

4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-6-[4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-6-[4-(N,N-диэтиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-6-[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин, 4-[(R)-(1-фенил-этил)амино]-6-[4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопентилокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-[4-((R)-6-метил-2-оксо-морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-[4-((R)-6-метил-2-оксо-морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-[(S)-(тетрагидрофуран-3-ил)окси]-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-[4-((R)-2-метоксиметил-6-оксо-морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-[2-((S)-6-метил-2-оксо-морфолин-4-ил)-этокси]-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-6-({4-[N-(2-метокси-этил)-N-метил-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-6-[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопентилокси-хиназолин, 4-[(R)-(1-фенил-этил)амино]-6-[4-(N,N-бис-(2-метокси-этил)-амино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметокси-хиназолин, 4-[(R)-(1-фенил-этил)амино]-6-({4-[N-(2-метокси-этил)-N-этил-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин, 4-[(R)-(1-фенил-этил)амино]-6-({4-[N-(2-метокси-этил)-N-метил-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин, 4-[(R)-(1-фенил-этил)амино]-6-({4-[N-(тетрагидропиран-4-ил)-N-метил-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин, 4-[(R)-(1-Фенил-этил)амино]-6-({4-[N-(2-метокси-этил)-N-метил-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин, 4-[(R)-(1-Фенил-этил)амино]-6-({4-[N-(тетрагидропиран-4-ил)-N-метил-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-6-[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-((R)-тетрагидрофуран-3-илокси)-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-6-[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-6-({4-[N-(2-метокси-этил)-N-метил-амино]-1-оксо-2-бутен-

1-ил}амино)-7-циклопентилокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-6-
 {[4-(N-циклопропил-N-метил-амино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-
 циклопентилокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-6-{[4-(N,N-
 диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-[(R)-(тетрагидрофуран-2-
 ил)метокси]-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-6-{[4-(N,N-
 диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-[(S)-(тетрагидрофуран-2-
 ил)метокси]-хиназолин, 4-[(3-этинил-фенил)амино]-6.7-бис-(2-метокси-этокси)-
 хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-7-[3-(морфолин-4-ил)-пропилокси]-
 6-[(винилкарбонил)амино]-хиназолин, 4-[(R)-(1-фенил-этил)амино]-6-(4-
 гидроксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин, 3-циано-4-[(3-хлор-4-
 фторофенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-
 этокси-хинолин, 4-{[3-хлор-4-(3-фтор-бензилокси)-фенил]амино}-6-(5-{[(2-
 метансульфонил-этил)амино]метил}-фуран-2-ил)хиназолин, 4-[(R)-(1-фенил-
 этил)амино]-6-{[4-((R)-6-метил-2-оксо-морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-
 ил]амино}-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-6-{[4-
 (морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-[(тетрагидрофуран-2-
 ил)метокси]-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-6-({4-[N,N-бис-(2-
 метокси-этил)-амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-[(тетрагидрофуран-2-
 ил)метокси]-хиназолин, 4-[(3-этинил-фенил)амино]-6-{[4-(5.5-диметил-2-оксо-
 морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-
 фенил)амино]-6-[2-(2.2-диметил-6-оксо-морфолин-4-ил)-этокси]-7-метокси-
 хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-[2-(2.2-диметил-6-оксо-морфолин-
 4-ил)-этокси]-7-[(R)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-
 фтор-фенил)амино]-7-[2-(2.2-диметил-6-оксо-морфолин-4-ил)-этокси]-6-[(S)-
 (тетрагидрофуран-2-ил)метокси]-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-
 {2-[4-(2-оксо-морфолин-4-ил)-пиперидин-1-ил]-этокси}-7-метокси-хиназолин, 4-
 [(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-[1-(*трет.*-бутилоксикарбонил)-пиперидин-4-
 илокси]-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(транс-4-
 амино-циклогексан-1-илокси)-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-
 фенил)амино]-6-(транс-4-метансульфониламино-циклогексан-1-илокси)-7-
 метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(тетрагидропиран-3-
 илокси)-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(1-метил-
 пиперидин-4-илокси)-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-
 {1-[(морфолин-4-ил)карбонил]-пиперидин-4-илокси}-7-метокси-хиназолин, 4-

[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-{1-[(метоксиметил)карбонил]-пиперидин-4-илокси}-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(пиперидин-3-илокси)-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-[1-(2-ацетиламино-этил)-пиперидин-4-илокси]-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-этокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)-7-гидрокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-(2-метокси-этокси)-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-{транс-4-[(диметиламино)сульфониламино]-циклогексан-1-илокси}-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-{транс-4-[(морфолин-4-ил)карбониламино]-циклогексан-1-илокси}-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-{транс-4-[(морфолин-4-ил)сульфониламино]-циклогексан-1-илокси}-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-(2-ацетиламино-этокси)-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-(2-метансульфониламино-этокси)-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-{1-[(пиперидин-1-ил)карбонил]-пиперидин-4-илокси}-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(1-аминокарбонилметил-пиперидин-4-илокси)-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(цис-4-{N-[(тетрагидропиран-4-ил)карбонил]-N-метил-амино}-циклогексан-1-илокси)-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(цис-4-{N-[(морфолин-4-ил)карбонил]-N-метил-амино}-циклогексан-1-илокси)-7-метокси-хиназолин; 4-{2-[4-(3-хлор-4-фтор-фениламино)-7-метокси-хиназолин-6-илокси]-этил}-6-метил-морфолин-2-он, 4-{4-[4-(3-хлор-2-фтор-фениламино)-7-метокси-хиназолин-6-илокси]-циклогексил}-1-метил-пиперазин-2-он, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(цис-4-{N-[(морфолин-4-ил)сульфонил]-N-метил-амино}-циклогексан-1-илокси)-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(транс-4-этансульфониламино-циклогексан-1-илокси)-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(1-метансульфонил-пиперидин-4-илокси)-7-этокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(1-метансульфонил-пиперидин-4-илокси)-7-(2-метокси-этокси)-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-[1-(2-метокси-ацетил)-пиперидин-4-илокси]-7-(2-метокси-этокси)-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(цис-4-ацетиламино-циклогексан-1-илокси)-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-этинил-фенил)амино]-6-[1-(*трет.* -

бутилоксикарбонил)-пиперидин-4-илокси]-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-этинил-фенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(цис-4-{N-[(пиперидин-1-ил)карбонил]-N-метил-амино}-циклогексан-1-илокси)-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(цис-4-{N-[(4-метил-пиперазин-1-ил)карбонил]-N-метил-амино}-циклогексан-1-илокси)-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-{цис-4-[(морфолин-4-ил)карбониламино]-циклогексан-1-илокси}-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-{1-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил]-пиперидин-4-илокси}-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]-пиперидин-4-илокси}-7-(2-метокси-этокси)-хиназолин, 4-[(3-этинил-фенил)амино]-6-(1-ацетил-пиперидин-4-илокси)-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-этинил-фенил)амино]-6-(1-метил-пиперидин-4-илокси)-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-этинил-фенил)амино]-6-(1-метансульфонил-пиперидин-4-илокси)-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(1-метил-пиперидин-4-илокси)-7-(2-метокси-этокси)-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(1-изопропилоксикарбонил-пиперидин-4-илокси)-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(цис-4-метиламино-циклогексан-1-илокси)-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-{цис-4-[N-(2-метокси-ацетил)-N-метил-амино]-циклогексан-1-илокси}-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-этинил-фенил)амино]-6-(пиперидин-4-илокси)-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-этинил-фенил)амино]-6-[1-(2-метокси-ацетил)-пиперидин-4-илокси]-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-этинил-фенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]-пиперидин-4-илокси}-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-{1-[(цис-2,6-диметил-морфолин-4-ил)карбонил]-пиперидин-4-илокси}-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-{1-[(2-метил-морфолин-4-ил)карбонил]-пиперидин-4-илокси}-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-{1-[(S,S)-(2-окса-5-аза-бицикло[2,2,1]гепт-5-ил)карбонил]-пиперидин-4-илокси}-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-{1-[(N-метил-N-2-метоксиэтил-амино)карбонил]-пиперидин-4-илокси}-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(1-этил-пиперидин-4-илокси)-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-{1-[(2-метоксиэтил)карбонил]-пиперидин-4-илокси}-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-{1-[(3-метоксипропил-амино)-карбонил]-пиперидин-4-илокси}-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-

фтор-фенил)амино]-6-[цис-4-(N-метансульфонил-N-метил-амино)-циклогексан-1-илокси]-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-[цис-4-(N-ацетил-N-метил-амино)-циклогексан-1-илокси]-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(транс-4-метиламино-циклогексан-1-илокси)-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-[транс-4-(N-метансульфонил-N-метил-амино)-циклогексан-1-илокси]-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(транс-4-диметиламино-циклогексан-1-илокси)-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(транс-4-{N-[(морфолин-4-ил)карбонил]-N-метил-амино}-циклогексан-1-илокси)-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-[2-(2,2-диметил-6-оксо-морфолин-4-ил)-этокс]-7-[(S)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(1-метансульфонил-пиперидин-4-илокси)-7-метокси-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-(1-циано-пиперидин-4-илокси)-7-метокси-хиназолин, 3-Циано-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-этокс-хинолин, [4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-6-{[4-(гомоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-[(S)-(тетрагидрофуран-3-ил)окси]-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-7-(2-{4-[(S)-(2-оксо-тетрагидрофуран-5-ил)карбонил]-пиперазин-1-ил}-этокс)-6-[(винилкарбонил)амино]-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-7-[2-((S)-6-метил-2-оксо-морфолин-4-ил)-этокс]-6-[(винилкарбонил)амино]-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-7-[4-((R)-6-метил-2-оксо-морфолин-4-ил)-бутилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-7-[4-((S)-6-метил-2-оксо-морфолин-4-ил)-бутилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-7-(2-{4-[(S)-(2-оксо-тетрагидрофуран-5-ил)карбонил]-пиперазин-1-ил}-этокс)-6-[(винилкарбонил)амино]-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-7-[2-((S)-6-метил-2-оксо-морфолин-4-ил)-этокс]-6-[(винилкарбонил)амино]-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-7-[4-((R)-6-метил-2-оксо-морфолин-4-ил)-бутилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]-хиназолин, 4-[(3-хлор-4-фтор-фенил)амино]-7-[4-((S)-6-метил-2-оксо-морфолин-4-ил)-бутилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]-хиназолин, цетуксимаб, трастузумаб, панитумумаб

(=ABX-EGF), Mab ICR-62, gefитиниб, пелитиниб, канертиниб и эрлотиниб, необязательно в виде их рацематов, энантимеров или диастереомеров, необязательно в форме их фармакологически приемлемых солей присоединения кислоты, их сольватов и/или гидратов.

Под солями присоединения кислоты с фармакологически приемлемыми кислотами, которые способны образовывать ингибиторы EGFR, подразумевают, например, соли, выбранные из включающих гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, гидросульфат, гидрофосфат, гидрометансульфонат, гидронитрат, гидромалеат, гидроацетат, гидробензоат, гидроцитрат, гидрофумарат, гидротартрат, гидрооксалат, гидросукцинат, гидробензоат и гидро-н-толуолсульфонат, предпочтительно гидрохлорид, гидробромид, гидросульфат, гидрофосфат, гидрофумарат и гидрометансульфонат.

Примеры агонистов дофамина, которые могут быть использованы, предпочтительно включают соединения, выбранные из включающих бромкриптин, каберголин, альфа-дигидроэргокриптин, лизурид, перголид, прамипексол, роксиндол, ропинирол, талипексол, тергурид и виозан. Любая ссылка на упомянутые выше агонисты дофамина в пределах объема настоящего изобретения включает в себя ссылку на любые фармакологически приемлемые соли присоединения кислоты и необязательно их гидраты, кото-

рые могут существовать. Под физиологически приемлемыми солями присоединения кислоты, которые могут образовывать вышеупомянутые агонисты дофамина, подразумевают, например, фармацевтически приемлемые соли, выбранные из солей хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, уксусной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, молочной кислоты, лимонной кислоты, винной кислоты и малеиновой кислоты.

Примеры H1-антигистаминных средств предпочтительно включают соединения, выбранные из числа включающих эпинастин, цетиризин, азеластин, фексофенадин, левокабастин, лоратадин, мизоластин, кетотифен, эмедастин, диметинден, клемастин, бамипин, дексхлорфенирамин, фенирамин, доксиламин, хлорфеноксамин, дименгидринат, дифенгидрамин, прометазин, эбастин, олопатадин, дезлоратидин и меклозин. Любая ссылка на указанные выше H1-антигистаминные средства в пределах объема настоящего изобретения включает в себя ссылку на любые их фармакологически приемлемые соли присоединения кислоты, которые могут существовать.

Примеры антагонистов PAF предпочтительно включают соединения, выбранные из числа включающих лексипафтан, 4-(2-хлорфенил)-9-метил-2-[3-(4-морфолинил)-3-пропанон-1-ил]-6H-тиено-[3,2-f]-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепины, 6-(2-хлорфенил)-8,9-дигидро-1-метил-8-[(4-морфолинил)-карбонил]-4H,7H-цикло-пента-[4,5]тиено-[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепины. Любая ссылка на указанные выше антагонисты PAF в пределах объема настоящего изобретения включает в себя ссылку на любые их фармакологически приемлемые соли присоединения кислоты, которые могут существовать.

Примеры нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НСПВС) предпочтительно включают соединения, выбранные из числа включающих ацеклофенак, ацетатаин, ацетилсалициловую кислоту, альклофенак, альминопрофен, амфенак, ампиноксикам, антолметин гуацил, аниролак, антрафенин, азапропазон, бенорилат, бермопрофен, биндарит, бромфенак, буклоксовую кислоту, буколом, буфексмак, бумадизон, бутибуфен, бутиксират, карбасалат кальция, карпрофен, трисалицилат холина магния, цефекоксид, цинметацин, цинноксикам, клидана, клобузарит, дебоксамент, дексипрофен, декскетопрофен, диклофенак, дифлунизал, дроксикам, элтенак, энфенаминовую кислоту, этерсалат, этодоллак, этофенамат, эторикоксид, феклобузон, фелбинак, фенбуфен, фенклофенак, фенпрофен, фентиазак, фепрадиол, фепразон, флорбуфен, флоктафенин, флуфенаминовую кислоту, флуфенизал, флуноксапрофен, флурбипрофен, флурбипрофенаксетил, фуруфенак, фурпрофен, глукаметацин, ибуфенак, ибупрофен, индобуфен, индометацин, индометацинфарнезил, индопрофен, изоксепак, изоксикам, кетопрофен, кеторолак, лобензарит, лоназолак, лорноксикам, локсопрофен, лумиракоксид, меклофенаминовую кислоту, меклофен, менфенаминовую кислоту, мелоксикам, мезалазин, миропрофен, мофезолак, набуметон, напроксен, нифлуминовую кислоту, олзалазин, оксапрозин, оксипинак, оксифенбутазон, парекоксид, фенилбутазон, пелубипрофен, пимепрофен, пиразолак, прироксикам, пирпрофен, пранопрофен, прифелон, приномод, проглуметацин, проквизон, протидининовую кислоту, рофекоксид, ромазарит, салициламид, салициловую кислоту, салмистеин, салнаседин, салсалат, сулиндак, судоксикам, супрофен, талнифлумат, тенитап, тенозал, теноксикам, тепоксалин, тиапрофеновую кислоту, тарамид, тилнопрофенарба-мел, тимегадин, тиноридин, тиопинак, толфенаминовую кислоту, толметин, уфенамат, валдекоксид, ксипропрофен, залтопрофен и золипрофен.

Используемые ингибиторы MRP4 предпочтительно представляют собой соединения, выбранные из включающих N-ацетилдинитрофенилхлорид, cGMP, холат, диклофенак, дегидроэпиандростерон 3-глюкуронид, дегидроэпиандростерон 3-сульфат, диазеп, динитрофенил-5-глутатион, эстрадиол 17-бета-глюкуронид, эстрадиол 3,17-дисульфат, эстрадиол 3-глюкуронид, эстрадиол 3-сульфат, эстрон-3-сульфат, флурбипрофен, фолат, N5-формил-тетрагидрофолат, гликохолат, сульфат гликолитохолевой кислоты, ибупрофен, индометацин, индопрофен, кетопрофен, сульфат литохолевой кислоты, метотрексат, MK571 ((E)-3-[[[3-[2-(7-хлор-2-хинолинил)этил]фенил]-[[3-диметиламино)-3-оксипропил]-тио]метил]тио]пропановая кислота), альфа-нафтил-бета-D-глюкуронид, нитробензилмеркаптопуририбозид, пробенецид, PSC833, силденафил, сульфинпиразон, таурохенодезоксиколат, таурохолат, тауродезоксиколат, тауролитохолат, сульфат тауролитохолевой кислоты, топотекан, треквинзин и запринаст, дипиридамола, необязательно в виде их рацематов, энантиомеров, диастереомеров и их фармакологически приемлемых солей присоединения кислоты и их гидратов.

Примеры ингибиторов JAK предпочтительно включают соединения, выбранные из тофацитиниба и руксолитиниба.

Примеры иммуносупрессивных средств предпочтительно включают соединения, выбранные из включающих мофетил микофенолата, микофенольную кислоту, азатиоприн, циклоспорин, такролимус, пимекролимус, абетимус, гусперимус и лефлуномид.

Примером цитостатика является циклофосфамид.

Более предпочтительно изобретение относится к применению ингибиторов MRP4 для приготовления фармацевтической композиции для лечения респираторных заболеваний, содержащей ингибиторы SYK формулы 1 и ингибиторы MRP4 в соответствии с изобретением, ингибиторы MRP4 предпочтительно выбирают из включающих дегидроэпиандростерон 3-сульфат, эстрадиол 3,17-дисульфат, флурбипрофен, индометацин, индопрофен, таурохолат, необязательно в виде их рацематов, энантиомеров, диастереомеров и их фармакологически приемлемых солей присоединения кислоты и их гидратов. Разделение

энантиомеров от рацематов можно осуществить, применяя способы, известные из уровня техники (например, хроматографией на хиральных фазах и т.д.).

Соли присоединения кислоты с фармакологически приемлемыми кислотами представляют собой, например, соли, выбранные из числа включающих гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды, гидросульфаты, гидрофосфаты, гидрометансульфонаты, гидронитраты, гидро maléаты, гидроацетаты, гидробензоаты, гидроцитраты, гидрофумараты, гидротартаты, гидрооксалаты, гидросукцинаты, гидробензоаты и гидро-н-толуолсульфонаты, предпочтительно гидрохлориды, гидробромиды, гидросульфаты, гидрофосфаты, гидрофумараты и гидрометансульфонаты.

Кроме того, изобретение относится к фармацевтическим препаратам, содержащим тройную комбинацию ингибиторов SYK формулы 1, ингибиторов MRP4 и другого активного вещества в соответствии с изобретением, такого как, например, антихолинергическое средство, ингибитор PDE4, стероид, антагонист LTD4 или бета-миметик и к их приготовлению, и к их применению для лечения респираторных заболеваний.

Соединения, которые можно использовать в качестве ингибиторов iNOS представляют собой соединения, выбранные из таких как: S-(2-аминоэтил)изотиомочевина, аминоксантидин, 2-аминометилпиридин, 5,6-дигидро-6-метил-4Н-1,3-тиазин-2-амин (=AMT), L-канаванин, 2-иминопиперидин, S-изопропилизотиомочевина, S-метилизотиомочевина, S-этилизотиомочевина, S-метилтиоцитруллин, S-этилтиоцитруллин, L-NA (N^o-нитро-L-аргинин), L-NAME (N^o-нитро-L-аргининметилэфир), L-NMMA (N^G-монометил-L-аргинин), L-NIO (N^o-иминоэтил-L-орнитин), L-NIL (N^o-иминоэтил-лизин), (1H-тетразол-5-ил)-амид (S)-6-ацетимидоиламино-2-аминогексановой кислоты (SC-51) (J. Med. Chem. 2002, 45, 1686-1689), N-[[3-(аминометил)фенил]метил]-этанимидамид (=1400W), (S)-4-(2-ацетимидоиламино-этилсульфанил)-2-аминомасляную кислоту (GW274150) (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 597-600), 2-[2-(4-метокси-2-пиридин-5-ил)этил]-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин (BYK191023) (Mol. Pharmacol. 2006, 69, 328-337), 2-((1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-тиазол-5-ил-бутилсульфанил)-6-трифторметил-никотинитрил (WO 2004/041794), 2-((1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-тиазол-5-ил-бутилсульфанил)-4-хлорбензонитрил (WO 2004/041794), 2-((1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-тиазол-5-ил-бутилсульфанил)-5-хлорбензонитрил (WO 2004/041794), (2S,4R)-2-амино-4-(2-хлор-5-трифторметилфенилсульфанил)-4-тиазол-5-ил-бутан-1-ол (WO 2004/041794), 2-((1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-тиазол-5-ил-бутилсульфанил)-5-хлор-никотинитрил (WO 2004/041794), 4-((S)-3-амино-4-гидрокси-1-фенил-бутилсульфанил)-6-метокси-никотинитрил (WO 02/090332), замещенный 3-фенил-3,4-дигидро-1-изохинолинамин, такой как, например, (1S,5S,6R)-7-хлор-5-метил-2-азабицикло[4.1.0]гепт-2-ен-3-иламин (ONO-1714) (Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 270, 663-667), (4R,5R)-5-этил-4-метил-тиазолидин-2-илиденамин (Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 4101), (4R,5R)-5-этил-4-метилселеназолидин-2-илиденамин (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 1361), 4-аминотетрагидробиоптерин (Curr. Drug Metabol. 2002, 3, 119-121), (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(1-{2-оксо-2-[4-(6-трифторметилпиримидин-4-илокси)пиперидин-1-ил]-этилкарбамоил}-2-пиридин-2-ил-этил)акриламид (FR260330) (Eur. J. Pharmacol. 2005, 509, 71-76), 3-(2,4-дифтор-фенил)-6-[2-(4-имидазол-1-илметилфенокси)этокси]-2-фенилпиридин (PPA250) (J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 303, 52-57), 3-{[(бензо[1,3]диоксол-5-илметил)карбамоил]метил}-4-(2-имидазол-1-ил-пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (BBS-1) (Drugs Future 2004, 29, 45-52), (R)-1-(2-имидазол-1-ил-6-метилпиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (2-бензо[1,3]диоксол-5-ил-этил)амид (BBS-2) (Drugs Future 2004, 29, 45-52) и их фармацевтические соли, пролекарства или сольваты.

Примеры ингибиторов iNOS в пределах объема настоящего изобретения могут также включать антисмысловые олигонуклеотиды, в частности такие антисмысловые олигонуклеотиды, которые связывают нуклеиновые кислоты, кодирующие iNOS. Например, в WO 01/52902 описаны антисмысловые олигонуклеотиды, в частности антисмысловые олигонуклеотиды, которые связывают нуклеиновые кислоты, кодирующие iNOS, для модулирования экспрессии iNOS. Поэтому антисмысловые олигонуклеотиды iNOS, как описано, в частности, в WO 01/52902, можно также соединять с ингибиторами PDE4 в соответствии с настоящим изобретением на основании их аналогичного действия с ингибиторами iNOS.

Пригодные ингибиторы HMG-CoA редуктазы (также называемые статины), которые предпочтительно можно применять в двойных или тройных комбинациях с соединениями формулы 1, выбирают из таких, как аторвастатин, церивастатин, флувастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин, необязательно в виде их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты, пролекарств, их сольватов или гидратов.

9. Композиции

Формами, пригодными для введения, являются, например, таблетки, капсулы, растворы, сиропы, эмульсии или порошки для ингаляции или аэрозоли. Содержание фармацевтически эффективного соединения (соединений) в каждом случае должно находиться в диапазоне от 0,1 до 90 мас.%, предпочтительно 0,5 до 50 мас.% в пересчете на композицию в целом, т.е. в количествах, которых достаточно для обеспечения диапазона доз, указанного ниже в настоящем изобретении.

Препараты можно вводить перорально в виде таблетки, в виде порошка, в виде порошка в капсуле (например, в капсуле из твердого желатина), в виде раствора или суспензии. При введении путем ингаляции комбинацию активного вещества можно вводить в виде порошка, в виде водного или водно-этанольного раствора или с использованием препарата вместе с пропеллентом.

Поэтому предпочтительно фармацевтические композиции отличаются содержанием одного или нескольких соединений формулы 1 согласно предпочтительным вариантам осуществления, приведенным выше.

В частности предпочтительно, если соединения формулы 1 вводят перорально, а также в особенности предпочтительно, если их вводят один или два раза в сутки. Пригодные таблетки можно изготовить, например, путем смешивания активного вещества (веществ) с известными наполнителями, например инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, фосфат кальция или лактоза, разрыхлителями, такими как кукурузный крахмал или альгиновая кислота, связующими веществами, такими как крахмал или желатин, смазывающими веществами, такими как стеарат магния или тальк, и/или агентами для замедления высвобождения, такими как карбоксиметилцеллюлоза, ацетат-фталат целлюлозы или поливинилацетат. Таблетки также могут содержать несколько слоев.

Таблетки с покрытием можно изготовить путем нанесения на ядра, полученные аналогично таблеткам, покрытия из вещества, обычно используемого для нанесения на таблетки, например, коллидона или шеллака, гуммиарабика, талька, диоксида титана или сахара. Для обеспечения замедленного высвобождения и предупреждения несовместимости ядро также может состоять из нескольких слоев. Аналогичным образом, покрытие таблетки может состоять из ряда слоев, обеспечивающих замедленное высвобождение, возможно, с включением инертных наполнителей, указанных выше для таблеток.

Сиропы, содержащие активные вещества или их комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении, могут дополнительно содержать подсластитель, такой как сахарин, цикламат, глицерин или сахар, и усилитель вкуса, например ароматизатор, такой как ванилин или апельсиновый экстракт. Они также могут содержать суспендирующие вспомогательные вещества или загустители, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, смачивающие агенты, такие как, например, продукты конденсации жирных спиртов с этиленоксидом, или консерванты, такие как н-гидроксibenзоаты.

Капсулы, содержащие одно или большее количество активных веществ или комбинации активных веществ, например, можно изготовить путем смешивания активных веществ с инертными носителями, такими как лактоза или сорбит, и их помещения в капсулы из желатина.

Пригодные суппозитории, например, можно изготовить путем смешивания с носителями, предназначенными для этой цели, такими как нейтральные жиры или полиэтиленгликоль или его производные.

Наполнители, которые можно использовать, включают, например, воду, фармацевтически приемлемые органические растворители, такие как парафины (например, фракции нефти), растительные масла (например, арахисовое или кунжутное масло), одно- или многоатомные спирты (например, этанол или глицерин), носители, такие как, например, порошкообразные природные минералы (например, каолины, глины, тальк, мел), порошкообразные синтетические минералы (например, высокодисперсная кремниевая кислота и силикаты), сахара (например, тростниковый сахар, лактоза и глюкоза), эмульгаторы (например, лигнин, отработанные сульфитные щелочи, метилцеллюлоза, крахмал и поливинилпирролидон) и смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк, стеариновая кислота и лаурилсульфат натрия).

Таблетки для перорального введения в дополнение к указанным носителям могут содержать добавки, такие как цитрат натрия, карбонат кальция и фосфат дикальция, вместе с различными дополнительными веществами, такими как крахмал, предпочтительно картофельный крахмал, желатин и т.п. Кроме того, для изготовления таблеток можно использовать смазывающие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. В случае водных суспензий в дополнение к указанным выше инертным наполнителям активные вещества можно объединить с различными средствами, усиливающими вкус, или красителями.

Также предпочтительно, если соединения формулы 1 вводят путем ингаляции, особенно предпочтительно, если их вводят один или два раза в сутки. Для этого соединения формулы 1 должны быть приготовлены в формах, пригодных для ингаляции. Препараты для ингаляции включают порошки для ингаляции, дозированные аэрозоли, содержащие пропеллент, или растворы для ингаляции, не содержащие пропеллент, которые необязательно содержатся в смеси с обычными физиологически приемлемыми инертными наполнителями.

В пределах объема настоящего изобретения термин "растворы для ингаляции, не содержащие пропеллент", также включает концентраты или стерильные, готовые к применению растворы для ингаляции.

Препараты, которые можно использовать в соответствии с изобретением, более подробно описаны в следующей части описания.

Порошки для ингаляции

Если активные соединения формулы 1 содержатся в смеси с физиологически приемлемыми инертными наполнителями, то в соответствии с изобретением для приготовления порошков для ингаляции можно использовать следующие физиологически приемлемые инертные наполнители: моносахариды (например, глюкоза или арабиноза), дисахариды (например, лактоза, сахароза, мальтоза), олиго- и полисахариды (например, декстран), многоатомные спирты (например, сорбит, маннит, ксилит), соли (например, хлорид натрия, карбонат кальция) или смеси этих инертных наполнителей друг с другом. Предпочтительно использовать моно- или дисахариды, но особенно предпочтительно использовать лактозу или глюкозу, предпочтительно, но не исключительно, в виде их гидратов. Для задач изобретения особенно предпочтительным инертным наполнителем является лактоза, тогда как моногидрат лактозы является наиболее предпочтительным. Методики приготовления порошков для ингаляции, предлагаемых в настоящем изобретении, путем измельчения и микронизации и заключительного смешивания компонентов известны из предшествующего уровня техники.

Аэрозоли для ингаляции, содержащие пропеллент.

Аэрозоли для ингаляции, содержащие пропеллент, который можно использовать в соответствии с изобретением, могут содержать соединения формулы 1, растворенные в пропелленте или в диспергированной форме. Пропелленты, которые можно использовать для приготовления аэрозолей для ингаляции, в контексте настоящего изобретения известны из предшествующего уровня техники. Пригодные пропелленты выбраны из числа углеводородов, таких как н-пропан, н-бутан или изобутан, и галогенированных углеводородов, предпочтительно таких, как фторированные производные метана, этана, пропана, бутана, циклопропана или циклобутана. Указанные выше пропелленты можно использовать по отдельности или в виде их смесей. Особенно предпочтительными пропеллентами являются фторированные производные алканов, выбранные из группы, включающей TG134a (1,1,1,2-тетрафторэтан), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан) и их смеси. Аэрозоли для ингаляции, содержащие пропеллент, применяющиеся в объеме применения в соответствии с изобретением, также могут содержать другие вещества, такие как сорастворители, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, смазывающие вещества и средства для регулирования значения pH. Все эти вещества известны из уровня техники.

Растворы для ингаляции, не содержащие пропеллент.

Соединения формулы 1 в соответствии с изобретением предпочтительно используют для приготовления растворов для ингаляции и суспензий для ингаляции, не содержащих пропеллент. Растворы, используемые для этой цели, включают водные или спиртовые, предпочтительно этанольные, растворы. Растворителем может быть чистая вода или смесь воды с этанолом. Значения pH растворов или суспензий устанавливают равными от 2 до 7, предпочтительно от 2 до 5 с помощью пригодных кислот. Значение pH можно регулировать с помощью кислот, выбранных из числа неорганических или органических кислот. Примеры особенно пригодных неорганических кислот включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту и/или фосфорную кислоту. Примеры особенно пригодных органических кислот включают аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, уксусную кислоту, муравьиную кислоту и/или пропионовую кислоту и т.п. Предпочтительными неорганическими кислотами являются хлористоводородная кислота и серная кислота. Также можно использовать кислоты, которые уже образовали соль присоединения кислоты с одним из активных веществ. Из органических кислот предпочтительными являются аскорбиновая кислота, фумаровая кислота и лимонная кислота. При желании, также можно использовать смеси указанных кислот, в особенности в случае кислот, которые в дополнение к подкисляющей способности обладают другими характеристиками, например могут выступать в качестве ароматизаторов, антиоксидантов или комплексообразователей, таких как, например, лимонная кислота или аскорбиновая кислота. Для регулирования значения pH в соответствии с изобретением особенно предпочтительно использовать хлористоводородную кислоту.

В растворы для ингаляции, не содержащие пропеллент, используемые для задач настоящего изобретения, можно добавить сорастворители и/или другие инертные наполнители. Предпочтительными сорастворителями являются такие, которые содержат гидроксигруппы или другие полярные группы, например спирты, в частности изопропиловый спирт, гликоли, предпочтительно пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, простой эфир гликоля, глицерин, полиоксиэтиленовые спирты и полиоксиэтиленовые эфиры жирных кислот.

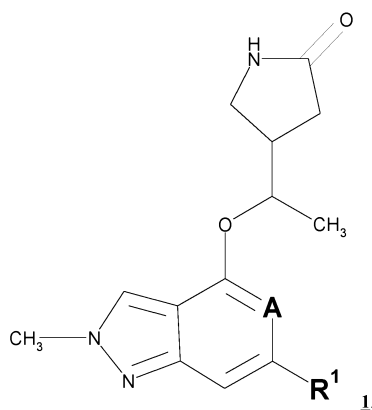
Термины "инертные наполнители" и "добавки" в данном контексте означают любое фармакологически приемлемое вещество, которое не является активным соединением, но которое можно объединить с активным соединением или соединениями в фармакологически приемлемом растворителе для улучшения качественных характеристик препарата активного соединения. Предпочтительно, если эти вещества не оказывают фармакологического воздействия или в связи с предполагаемым лечением не оказывают заметного или, по меньшей мере, нежелательного фармакологического воздействия. Инертные наполнители и добавки включают, например, поверхностно-активные вещества, такие как соевый лецитин, олеи-

новая кислота, сложные эфиры сорбита, такие как полисорбаты, поливинилпирролидон, другие стабилизаторы, комплексообразователи, антиоксиданты и/или консерванты, которые гарантируют или продлевают срок годности готового фармацевтического препарата, ароматизаторы, витамины и/или другие добавки, известные из уровня техники. Добавки также включают фармакологически приемлемые соли, такие как хлорид натрия, используемые в качестве изотонических средств. Предпочтительные инертные наполнители включают антиоксиданты, такие как, например, аскорбиновая кислота, при условии, что ее уже не использовали для регулирования значения pH, витамин А, витамин Е, токоферолы и аналогичные витамины или провитамины, находящиеся в организме человека. Консерванты можно использовать для защиты препарата от загрязнения патогенами. Пригодными консервантами являются такие, которые известны в данной области техники, предпочтительно цетилпиридинийхлорид, бензалконийхлорид или бензойная кислота, или бензоаты, такие как бензоат натрия, используемые при концентрациях, известных из предшествующего уровня техники.

Из лекарственных форм, описанных выше, делают готовые к применению упаковки лекарственного средства, предназначенного для лечения болезней дыхательных путей, внутри которых содержится описание, содержащее, например, слова респираторное заболевание, ХОЗЛ или астма, вместе с имидазол-пиримидином согласно формуле 1 и одним или большим количеством компонентов комбинации, выбранных из числа описанных выше.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы 1



в которой А выбран из группы, включающей N и CH;

R¹ выбирают из группы, включающей C₆₋₁₀арил, Het и Гетарил; который необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями Z,

при этом каждый Z представляет собой заместитель, выбранный из группы, которая включает -ОН, оксо, -CN, галоген, -C₁₋₆алкил, -O-C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃алкилен)-O-(C₁₋₃алкил), -O-Het,

где, в случае если Z выбран из группы, включающей 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил и -O-Het, этот Z может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями X,

при этом каждый X выбирают из группы, включающей галоген, -ОН, оксо, -C₁₋₄алкил, -O-C₁₋₄алкил, -C₁₋₄галогеналкил, -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het, Гетарил, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂,

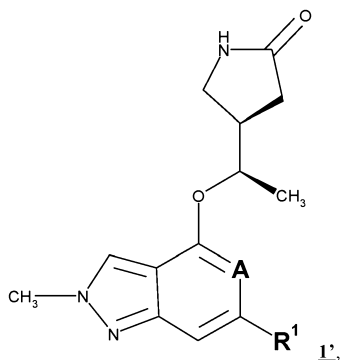
где, в случае если X выбран из группы, включающей -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het и Гетарил, этот X может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями группы, выбранной из оксо, -ОН, галогена и C₁₋₃алкила;

Het выбирают из группы, включающей 5-6-членный моноциклический гетероцикл с 1, 2, 3 или 4 гетероатомами, каждый из которых независимо друг от друга выбран из N, S и O, и 9-11-членный бициклический гетероцикл с 1, 2, 3 или 4 гетероатомами, каждый из которых независимо друг от друга выбран из N, S и O;

Гетарил выбирают из группы, включающей 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое соединение с 1, 2, 3 или 4 гетероатомами, каждый из которых независимо друг от друга выбран из N, S и O, 9-11-членное бициклическое гетероароматическое соединение с 1, 2, 3 или 4 гетероатомами, каждый из которых независимо друг от друга выбран из N, S и O,

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение формулы 1'



в которой A, Het, Гетарил и R¹ определены по п. 1,
или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение формулы 1 по п. 1 или формулы 1' по п. 2, где

R¹ выбирают из группы, включающей фенил, Het и Гетарил; который необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями Z,

при этом каждый Z представляет собой заместитель, выбранный из группы, которая включает -ОН, оксо, -CN, галоген, -C₁₋₆алкил, -O-C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃алкилен)-O-(C₁₋₃алкил), -O-Het,

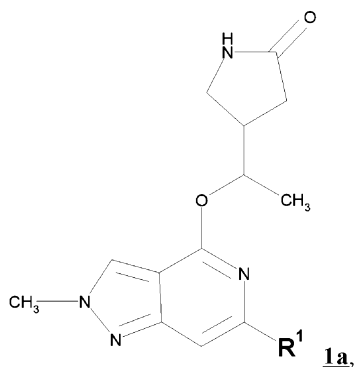
где, в случае если Z выбран из группы, включающей 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил и -O-Het, этот Z может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями X,

при этом каждый X выбирают из группы, включающей галоген, оксо, -C₁₋₄алкил, -O-C₁₋₄алкил, -C₁₋₄галогеналкил, -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het, Гетарил, -NH₂,

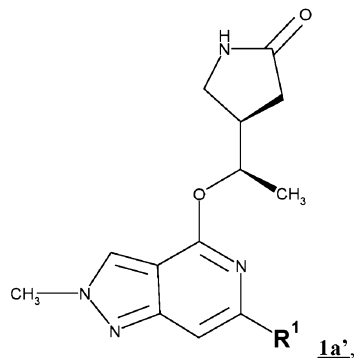
где, в случае если X выбран из группы, включающей -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het и Гетарил, этот X может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями группы, выбранной из оксо, метила, этила, н-пропила, изопропила,

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение формулы 1a по п. 1



или формулы 1a' по п. 2



где R¹ выбирают из группы, включающей фенил, Het и Гетарил; который необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями Z,

при этом каждый Z представляет собой заместитель, выбранный из группы, которая включает -ОН, оксо, -CN, галоген, -C₁₋₆алкил, -O-C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃алкилен)-O-(C₁₋₃алкил), -O-Het,

где, в случае если Z выбран из группы, включающей 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил и -O-Het, этот Z может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями

ми X,

при этом каждый X выбирают из группы, включающей галоген, оксо, $-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-C_{1-4}$ галогеналкил, $-O-(C_{1-4}$ алкилен)-Het, Het, Гетарил, $-NH_2$,

где, в случае если X выбран из группы, включающей $-O-(C_{1-4}$ алкилен)-Het, Het и Гетарил, этот X может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями группы, выбранной из оксо, метила, этила, н-пропила, изопропила,

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение формулы 1a или формулы 1a' по п.4, где

R^1 означает или моноциклическое 5-6-членное гетероароматическое соединение с 1, 2 или 3 гетероатомами, каждый из которых независимо друг от друга выбран из группы, включающей N, O и S, или 9-11-членное бициклическое гетероароматическое соединение с 1, 2, 3 или 4 гетероатомами, каждый из которых независимо друг от друга выбран из группы, включающей N, O и S;

этот R^1 -остаток присоединен к остальной части молекулы или через C-атом, или через N-атом и необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями Z,

при этом каждый Z представляет собой заместитель, выбранный из группы, которая включает -ОН, оксо, -CN, галоген, -метил, -этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил, $-CO-N(CH_3)_2$, $-CO-NHCH_3$, $-CO-NH_2$, $-(C_{1-3}$ алкилен)-O-(C_{1-3} алкил), -O-Het,

где, в случае если Z выбран из группы, включающей 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил и -O-Het, этот Z может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями X,

при этом каждый X выбирают из группы, включающей галоген, оксо, $-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-C_{1-4}$ галогеналкил, $-O-(C_{1-4}$ алкилен)-Het, Het, Гетарил, $-NH_2$,

где, в случае если X выбран из группы, включающей $-O-(C_{1-4}$ алкилен)-Het, Het и Гетарил, этот X может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями группы, выбранной из оксо, метила, этила, н-пропила, изопропила,

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение формулы 1a или формулы 1a' по п.4, где

R^1 выбирают из группы, включающей пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пирролил, имидазол, пиазол, тиофенил, фуранил, пиазолпиридинил, индазол, тиазол, имидазопиридинил и индолил;

этот R^1 -остаток присоединен к остальной части молекулы или через C-атом, или через N-атом и необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями Z,

при этом каждый Z представляет собой заместитель, выбранный из группы, которая включает -ОН, оксо, -CN, галоген, -метил, -этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, -O-метил, -O-этил, O-пропил, O-бутил, $-C_{1-3}$ галогеналкил, 3-, 4-, 5- или 6-членный циклоалкил, Het, Гетарил, $-CO-N(CH_3)_2$, $-CO-NHCH_3$, $-CO-NH_2$, $-(C_{1-3}$ алкилен)-O-(C_{1-3} алкил), -O-Het,

где, в случае если Z выбран из группы, включающей 3-, 4-, 5- или 6-членный циклоалкил, Het, Гетарил и -O-Het, этот Z может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями X,

при этом каждый X выбирают из группы, включающей галоген, оксо, $-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-C_{1-4}$ галогеналкил, $-O-(C_{1-4}$ алкилен)-Het, Het, Гетарил, $-NH_2$,

где, в случае если X выбран из группы, включающей $-O-(C_{1-4}$ алкилен)-Het, Het и Гетарил, этот X может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями группы, выбранной из оксо, метила, этила, н-пропила, изопропила,

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение формулы 1a или формулы 1a' по п.4, где

R^1 означает фенил, который необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями Z,

при этом каждый Z представляет собой заместитель, выбранный из группы, которая включает -ОН, оксо, -CN, галоген, $-C_{1-6}$ алкил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил, $-CO-N(CH_3)_2$, $-CO-NHCH_3$, $-CO-NH_2$, $-(C_{1-3}$ алкилен)-O-(C_{1-3} алкил), -O-Het,

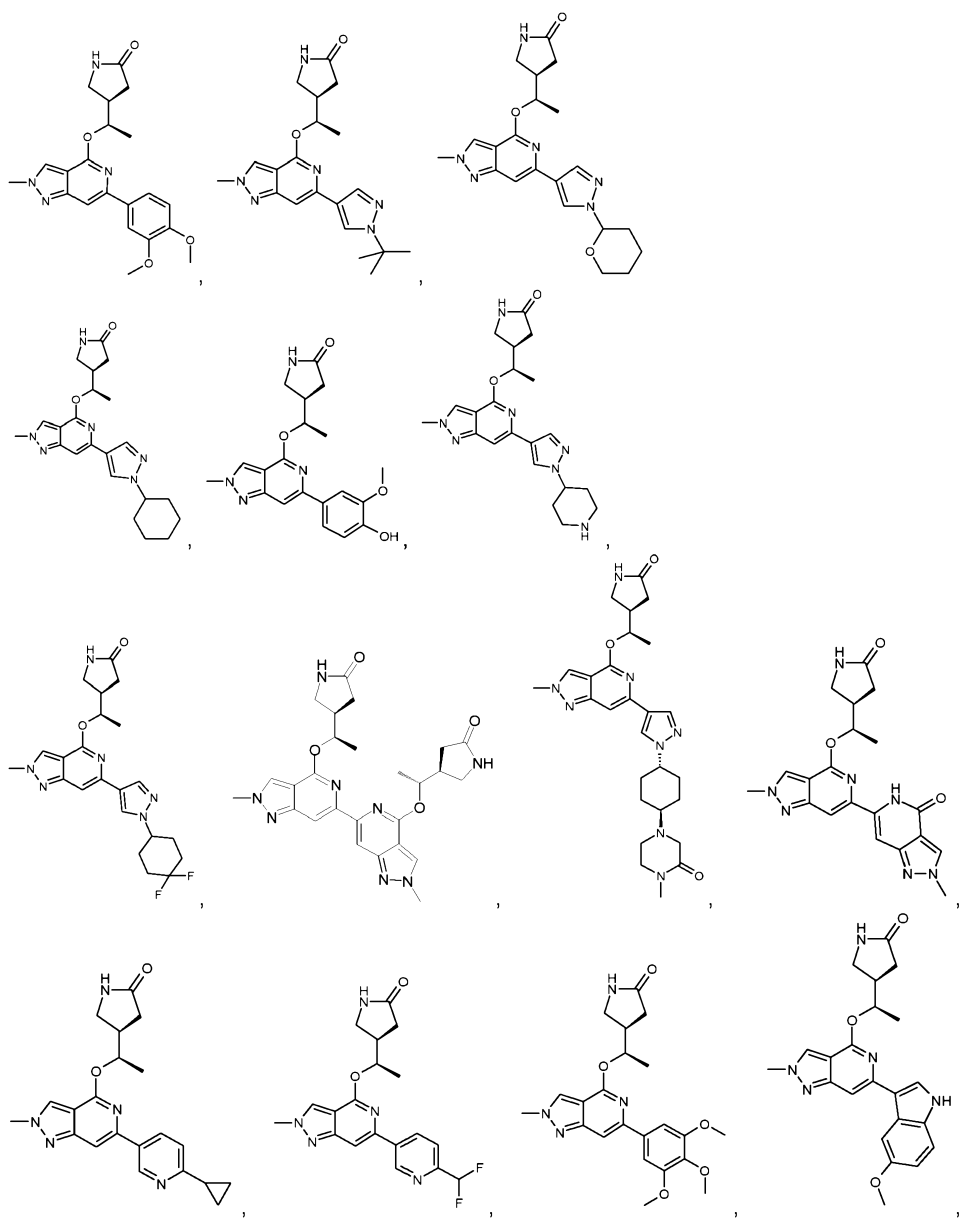
где, в случае если Z выбран из группы, включающей 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил и -O-Het, этот Z может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями X,

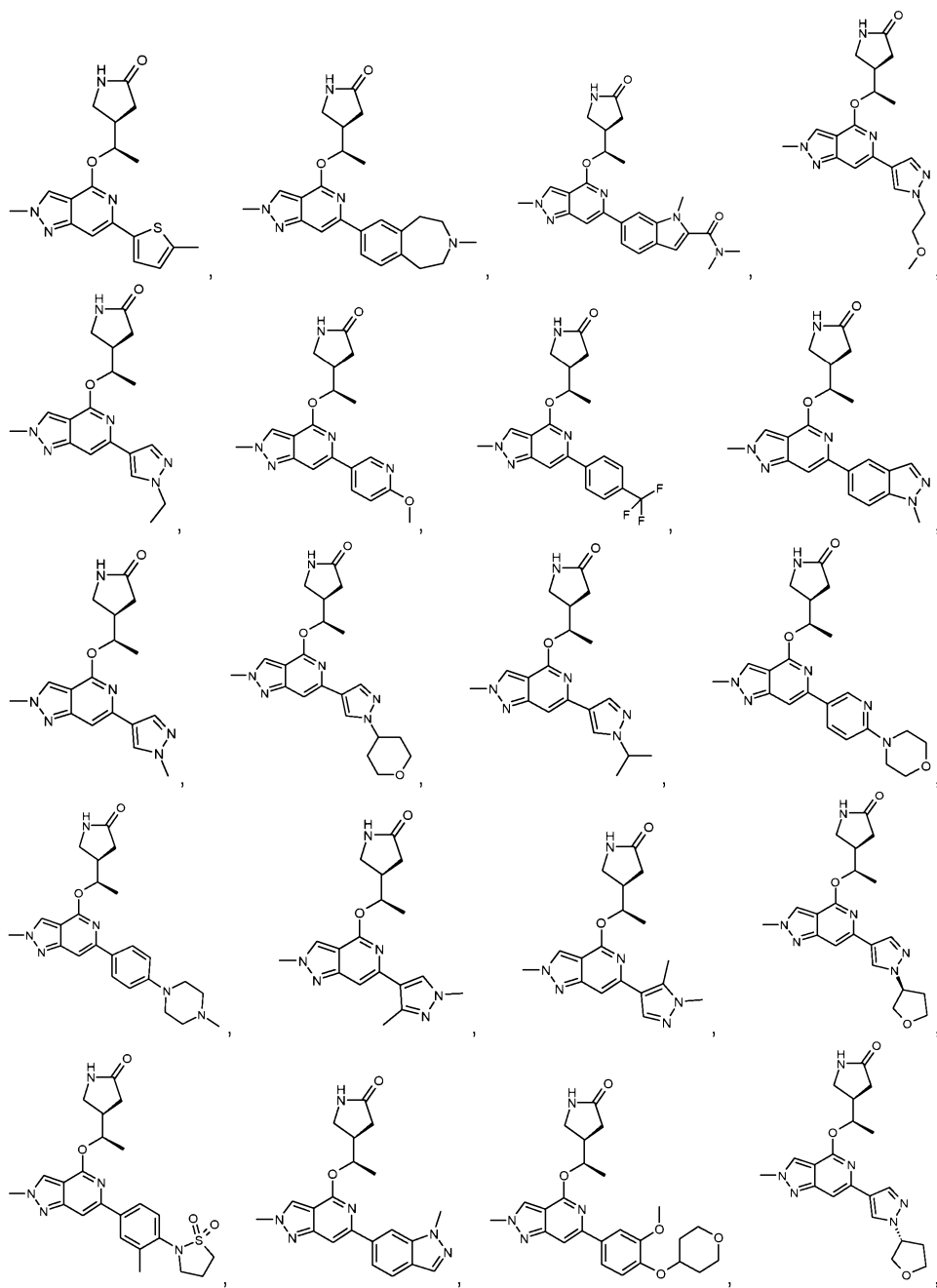
при этом каждый X выбирают из группы, включающей галоген, оксо, $-C_{1-4}$ алкил, $-O-C_{1-4}$ алкил, $-C_{1-4}$ галогеналкил, $-O-(C_{1-4}$ алкилен)-Het, Het, Гетарил, $-NH_2$,

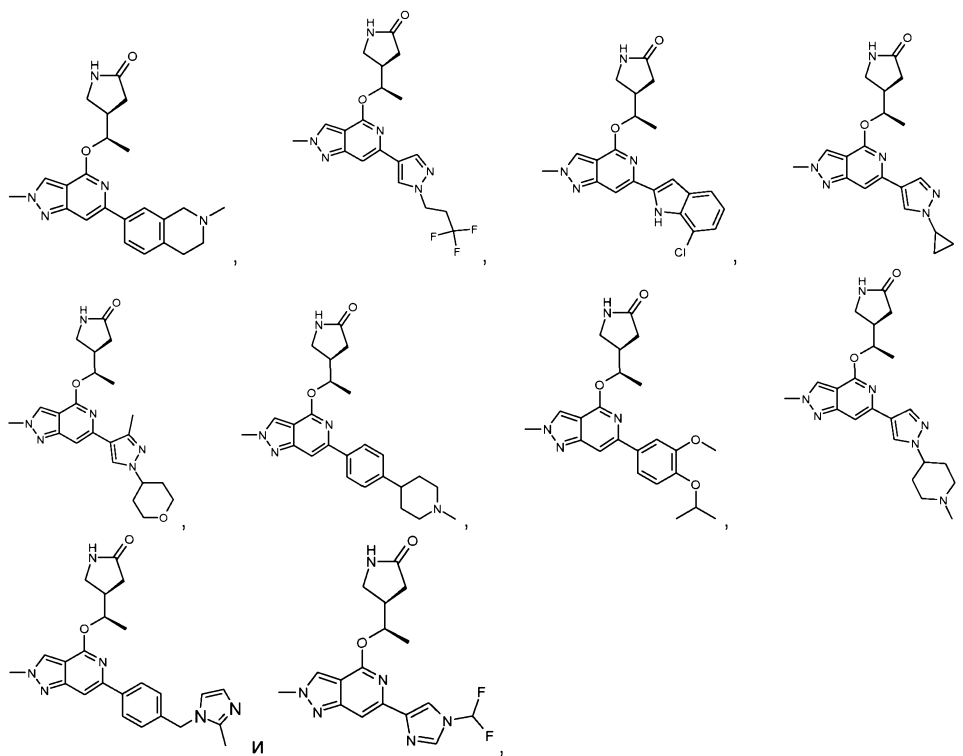
где, в случае если X выбран из группы, включающей $-O-(C_{1-4}$ алкилен)-Het, Het и Гетарил, этот X может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями группы, выбранной из оксо, метила, этила, н-пропила, изопропила,

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение формулы 1a или формулы 1a' по п.4, которое выбирают из группы, включающей

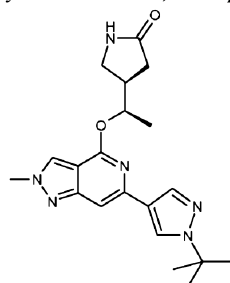






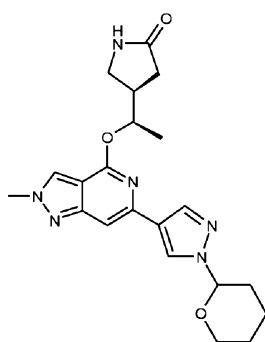
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение формулы 1a или формулы 1a' по п.4, которое представляет собой



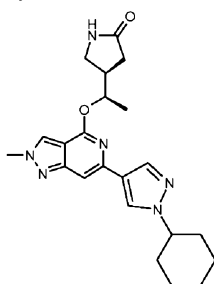
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение формулы 1a или формулы 1a' по п.4, которое представляет собой



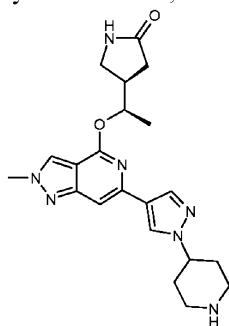
или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение формулы 1a или формулы 1a' по п.4, которое представляет собой



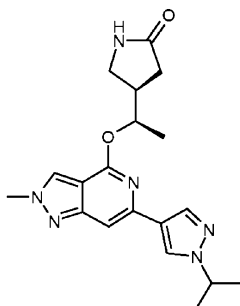
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение формулы 1a или формулы 1a' по п.4, которое представляет собой



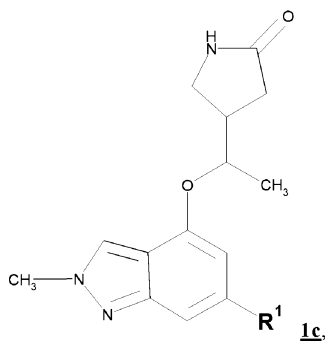
или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение формулы 1a или формулы 1a' по п.4, которое представляет собой

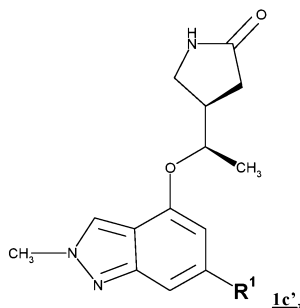


или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение формулы 1c по п.1



или формулы 1c' по п.2



в которой R¹ выбирают из группы, включающей фенил, Het и Гетарил; который необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями Z,

при этом каждый Z представляет собой заместитель, выбранный из группы, которая включает -ОН, оксо, -CN, галоген, -C₁₋₆алкил, -O-C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃алкилен)-O-(C₁₋₃алкил), -O-Het,

где, в случае если Z выбран из группы, включающей 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил и -O-Het, этот Z может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями X,

при этом каждый X выбирают из группы, включающей галоген, оксо, -C₁₋₄алкил, -O-C₁₋₄алкил, -C₁₋₄галогеналкил, -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het, -NH₂,

где, в случае если X выбран из группы, включающей -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het и Гетарил, этот X может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями группы, вы-

бранной из оксо, метила, этила, н-пропила, изопропила, или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение формулы 1с или формулы 1с' по п.14, где

R¹ означает или моноциклическое 5-6-членное гетероароматическое соединение с 1, 2 или 3 гетероатомами, каждый из которых независимо друг от друга выбран из группы, включающей N, O и S, или 9-11-членное бициклическое гетероароматическое соединение с 1, 2, 3 или 4 гетероатомами, каждый из которых независимо друг от друга выбран из группы, включающей N, O и S;

этот R¹-остаток присоединен к остальной части молекулы или через С-атом, или через N-атом и необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями Z,

при этом каждый Z представляет собой заместитель, выбранный из группы, которая включает -ОН, оксо, -CN, галоген, -метил, -этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, -O-C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, 3-7-семичленный циклоалкил, Het, Гетарил, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃алкилен)-O-(C₁₋₃алкил), -O-Het,

где, в случае если Z выбран из группы, включающей 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил и -O-Het, этот Z может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями X,

при этом каждый X выбирают из группы, включающей галоген, оксо, -C₁₋₄алкил, -O-C₁₋₄алкил, -C₁₋₄галогеналкил, -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het, -NH₂,

где, в случае если X выбран из группы, включающей -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het и Гетарил, этот X может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями группы, выбранной из оксо, метила, этила, н-пропила, изопропила,

или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение формулы 1с или формулы 1с' по п.14, где

R¹ выбирают из группы, включающей пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пирролил, имидазол, пиразол, тиазол, фуранил, пирозол, индазол, тиазол, имидазол, пиридинил и индолил;

этот R¹-остаток присоединен к остальной части молекулы или через С-атом, или через N-атом и необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями Z,

при этом каждый Z представляет собой заместитель, выбранный из группы, которая включает -ОН, оксо, -CN, галоген, -метил, -этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, -O-метил, -O-этил, О-пропил, О-бутил, -C₁₋₃галогеналкил, 3-, 4-, 5- или 6-членный циклоалкил, Het, Гетарил, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃алкилен)-O-(C₁₋₃алкил), -O-Het,

где, в случае если Z выбран из группы, включающей 3-, 4-, 5- или 6-членный циклоалкил, Het, Гетарил и -O-Het, этот Z может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями X,

при этом каждый X выбирают из группы, включающей галоген, оксо, -C₁₋₄алкил, -O-C₁₋₄алкил, -C₁₋₄галогеналкил, -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het, -NH₂,

где, в случае если X выбран из группы, включающей -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het и Гетарил, этот X может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями группы, выбранной из оксо, метила, этила, н-пропила, изопропила,

или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение формулы 1с или формулы 1с' по п.14, где

R¹ означает фенил, который необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями Z,

при этом каждый Z представляет собой заместитель, выбранный из группы, которая включает -ОН, оксо, -CN, галоген, -C₁₋₆алкил, -O-C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃алкилен)-O-(C₁₋₃алкил), -O-Het,

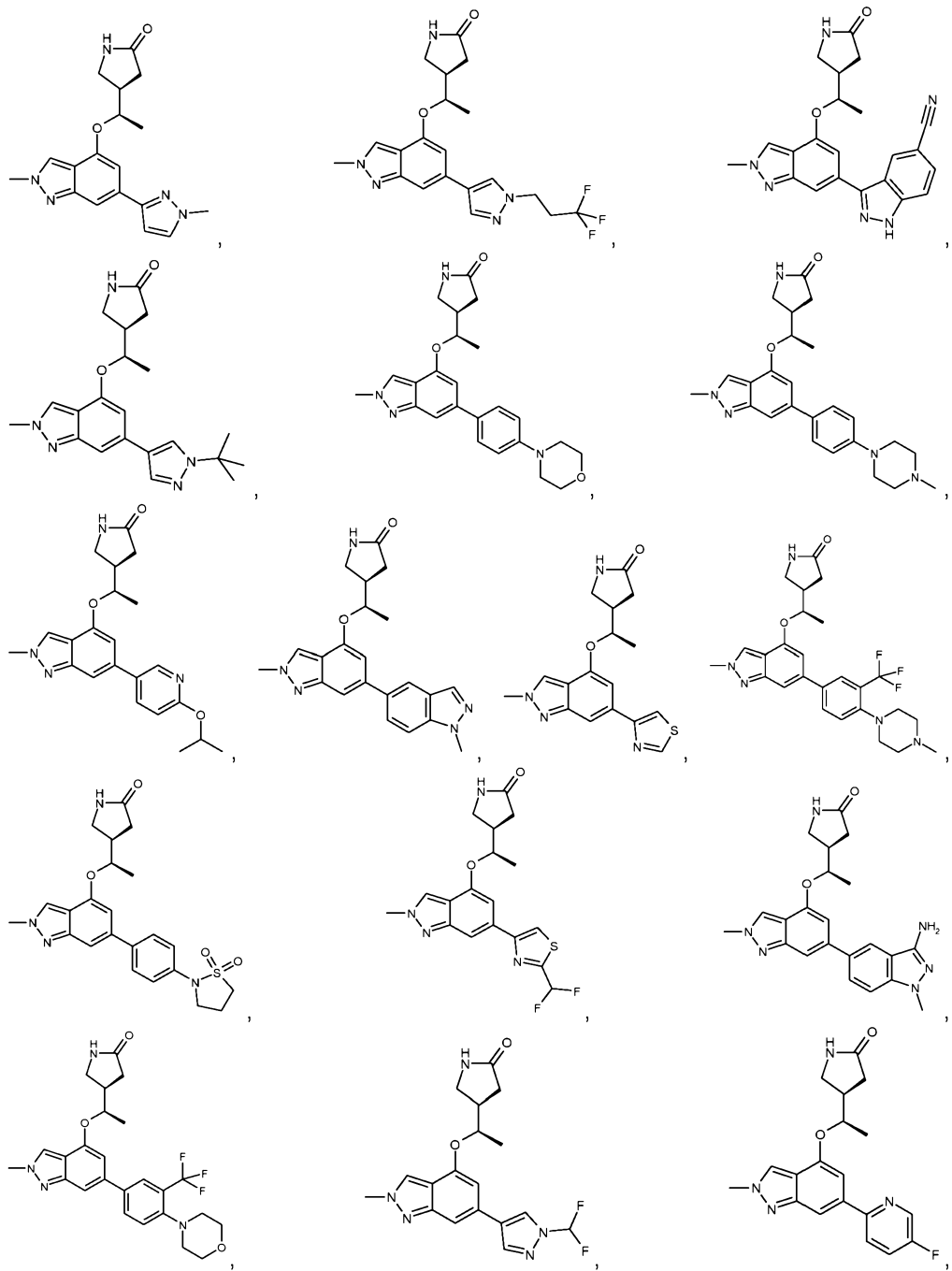
где, в случае если Z выбран из группы, включающей 3-7-членный циклоалкил, Het, Гетарил и -O-Het, этот Z может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями X,

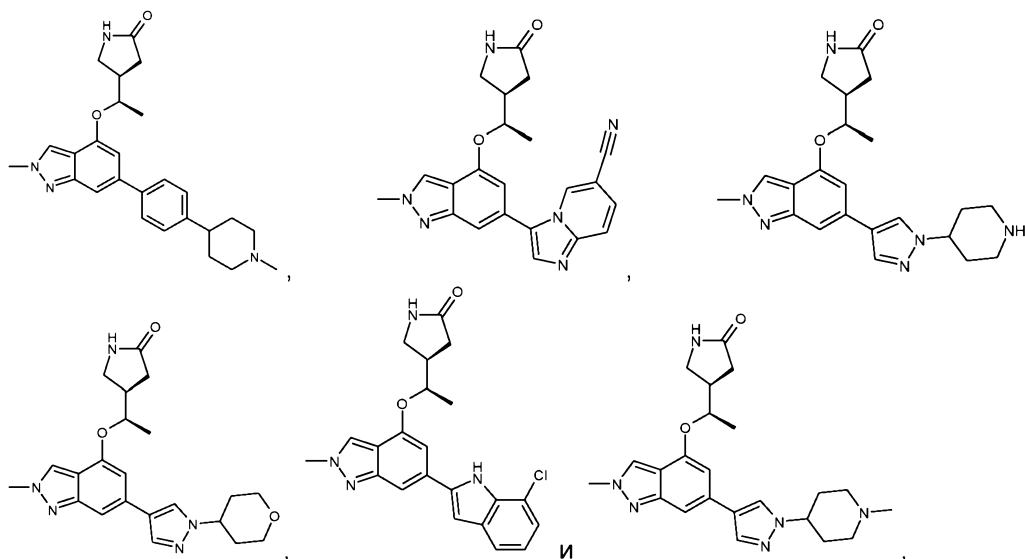
при этом каждый X выбирают из группы, включающей галоген, оксо, -C₁₋₄алкил, -O-C₁₋₄алкил, -C₁₋₄галогеналкил, -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het, -NH₂,

где, в случае если X выбран из группы, включающей -O-(C₁₋₄алкилен)-Het, Het и Гетарил, этот X может быть необязательно дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями группы, выбранной из оксо, метила, этила, н-пропила, изопропила,

или его фармацевтически приемлемая соль.

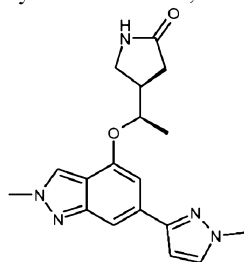
18. Соединение формулы 1с или формулы 1с' по п.14, которое выбирают из группы, включающей





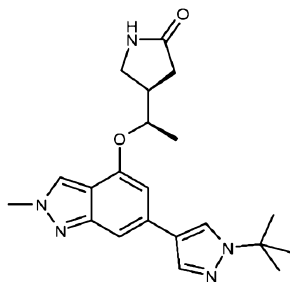
или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение формулы 1с или формулы 1с' по п.14, которое представляет собой



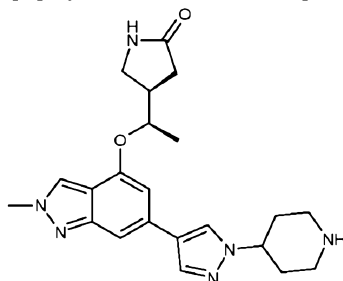
или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение формулы 1с или формулы 1с' по п.14, которое представляет собой



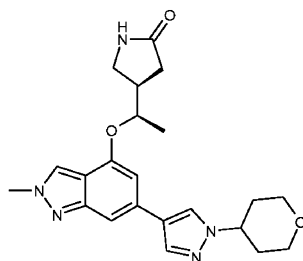
или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение формулы 1с или формулы 1с' по п.14, которое представляет собой



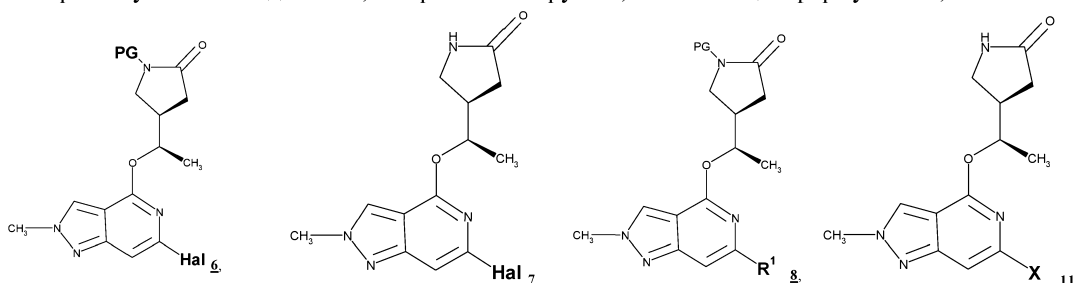
или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение формулы 1с или формулы 1с' по п.14, которое представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Промежуточное соединение, выбранное из группы, включающей формулы 6-8, 11:



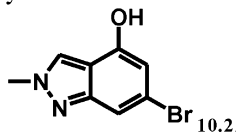
где R^1 определен, как в п.1;

Hal означает Cl или Br;

PG означает защитную группу, выбранную из группы, включающей бензил, 1-фенилэтил, 1-(4-метоксифенил)этил;

X представляет собой $-B(OH)_2$, -пинаколовый эфир бороновой кислоты, -трифторборат или $-SnBu_3$.

24. Промежуточное соединение формулы 10.2



25. Применение соединения по любому из пп.1-22 для лечения заболевания, которое можно лечить путем ингибирования фермента SYK.

26. Применение по п.25, где заболевание выбрано из группы, включающей аллергический ринит, астму, ХОЗЛ, респираторный дистресс-синдром взрослых, бронхит, В-клеточную лимфому, дерматит и контактный дерматит, аллергический дерматит, аллергический риноконъюнктивит, ревматоидный артрит, антифосфолипидный синдром, болезнь Бергера, синдром Эванса, неспецифический язвенный колит, аллергический гломерулонефрит, гранулоцитопению, синдром Гудпасчера, гепатит, пурпуру Шенлейна-Геноха, гиперсенситивный васкулит, иммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную гемолитическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, синдром Кавасаки, аллергический конъюнктивит, эритематозную волчанку, волчаночный нефрит, мантийноклеточную лимфому, нейтропению, ненаследственный боковой склероз, артериосклероз, болезнь Крона, рассеянный склероз, тяжелую миастению, остеопороз, остеолитические заболевания, остеопению, псориаз, синдром Шегрена, склеродермию, Т-клеточную лимфому, крапивницу/ангиоэдему, гранулематоз Вегенера и глютенную болезнь.

27. Применение по п.26, где заболевание выбрано из группы, включающей астму, ХОЗЛ, аллергический ринит, респираторный дистресс-синдром взрослых, бронхит, аллергический дерматит, контактный дерматит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, ревматоидный артрит, эритематозную волчанку, волчаночный нефрит и аллергический риноконъюнктивит.

28. Применение по п.27, где заболевание выбрано из группы, включающей астму, ХОЗЛ, аллергический ринит, аллергический дерматит, эритематозную волчанку, волчаночный нефрит и ревматоидный артрит.

29. Применение по п.28, где заболевание представляет собой астму.

30. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, опосредованного активностью SYK-фермента, отличающаяся тем, что она содержит одно или несколько соединений по любому из пп.1-22 и фармацевтически приемлемый наполнитель.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер, 2