

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) 024232

(13) B1

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2016.08.31**

**(21)** Номер заявки  
**201490495**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2012.08.31**

**(51)** Int. Cl. *C07D 213/75* (2006.01)  
*A61P 11/00* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)  
*C07D 213/80* (2006.01)  
*C07D 405/12* (2006.01)  
*C07D 413/12* (2006.01)  
*C07D 417/12* (2006.01)  
*A61K 31/44* (2006.01)  
*A61K 31/443* (2006.01)  
*A61K 31/4439* (2006.01)  
*A61P 27/02* (2006.01)

**(54) НОВЫЕ ЛЕГКОРАЗРУШАЮЩИЕСЯ ИНГИБИТОРЫ ROCK**

**(31)** 11179491.3

**(56)** WO-A2-2007042321  
WO-A1-2007006547

**(32)** 2011.08.31

**(33)** ЕР

**(43)** 2014.05.30

**(86)** PCT/EP2012/067017

**(87)** WO 2013/030366 2013.03.07

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
АМАКЕМ НВ (BE)

**(72)** Изобретатель:

Ален Йо, Боланд Сандро, Бурен Арно

Пьер Жан, Дефер Оливье, Лейзен

Дирк (BE)

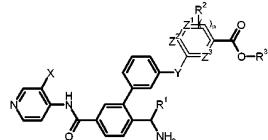
**(74)** Представитель:

Носырева Е.Л. (RU)

**024232**  
**B1**

**(57)** Изобретение относится к новым ингибиторам киназ, а именно к ингибиторам ROCK формулы I, где все заместители раскрыты в формуле изобретения, композициям, в частности к фармацевтическим препаратам, содержащим такие ингибиторы, и к применению таких ингибиторов в лечении и профилактике заболеваний. В частности, настоящее изобретение относится к новым ингибиторам ROCK, к композициям, в частности фармацевтическим препаратам, содержащим такие ингибиторы, и к применению таких ингибиторов в лечении и профилактике заболеваний. Помимо этого, настоящее изобретение относится к способам лечения и применению указанных соединений в производстве лекарственного препарата для применения при ряде терапевтических показаний, включая глазные заболевания, заболевания дыхательных путей и кишечные заболевания.

Структурная формула I



**B1**

**024232**

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к новым ингибиторам киназ, а именно к ингибиторам ROCK, к композициям, в частности фармацевтическим препаратам, содержащим такие ингибиторы, и к применению таким ингибиторам в лечении и профилактике заболеваний. В частности, настоящее изобретение относится к новым ингибиторам ROCK, к композициям, в частности фармацевтическим препаратам, содержащим такие ингибиторы, и к применению таких ингибиторов в лечении и профилактике заболеваний.

### Предпосылки настоящего изобретения

ROCK, сериновая/треониновая протеинкиназа, у людей представлена двумя изоформами ROCK I и ROCK II. ROCK I кодируется на хромосоме 18, тогда как ROCK II, также называемая Rho-киназа, расположена на хромосоме 12. Они обе имеют молекулярный вес около 160 кДа. Они имеют общую гомологию, составляющую 65%, при этом они на 95% гомологичны по своим киназным доменам. Несмотря на сходство их последовательностей, они отличаются распределениями их в тканях. Наивысшие уровни экспрессии ROCK I наблюдаются в сердце, легком и скелетных тканях, тогда как ROCK II экспрессируется, главным образом, в мозгу. Недавно полученные данные указывают, что эти две изоформы имеют частично перекрывающиеся функции, ROCK I в большей степени вовлечена в иммунологические процессы, ROCK II - в функционирование гладкой мускулатуры. Выражение "ROCK" означает ROCK I (ROK-β, p160ROCK или Rho-киназа β) и ROCK II (ROCK-α или Rho-киназа α).

Как было показано, активность ROCK усиливается ГТФазой RhoA, которая является членом семейства Rho (Ras-гомологичных) ГТФ-связывающих белков. RhoA в активном связанном с ГТФ состоянии взаимодействует с Rho-связывающим доменом (RBD) ROCK, который расположен на самоингибирующей петле на карбоксиконце. При связывании взаимодействия между доменом, оказывающим отрицательную регуляцию на ROCK, и киназным доменом нарушаются. Данный процесс позволяет киназе приобретать открытую конформацию, в которой она является полностью активной. Также возможно получить открытую конформацию при связывании липидных активаторов, таких как арахидоновая кислота, с РН-доменом в карбоксиконцевом домене киназы. Был описан другой механизм активации при апоптозе, и он включает расщепление карбоксиконца с помощью каспазы-3 и -2 (или гранзима B) для ROCK I и II соответственно.

ROCK играет важную роль в различных клеточных функциях, таких как сокращение гладкой мускулатуры, формирование актинового цитоскелета, активация тромбоцитов, отрицательная регуляция миозинфосфатазы, клеточная адгезия, миграция, пролиферация и выживание клеток, тромбин-индуцированные ответы гладкомышечных клеток аорты, гипертрофия кардиомиоцитов, сокращение бронхиальной гладкой мускулатуры, сокращение гладкой мускулатуры и переформирование цитоскелета немышечных клеток, активация регулирующих объем анионных каналов, укорочение аксонов, заживление ран, трансформация клеток и экспрессия генов. ROCK также принимает участие в некоторых сигнальных путях, которые вовлечены в патологическую реакцию, направленную против собственных тканей и аутоантигенов, и воспаление. Как было показано, ROCK участвует в активации NF-κB, важной молекулы, которая приводит к выработке TNF и других воспалительных цитокинов. Как сообщалось, ингибиторы ROCK отрицательно воздействуют на выработку TNF-альфа и IL-6 в макрофагах ТНР-1, стимулированных липополисахаридами (LPS). Следовательно, ингибиторы ROCK относятся к пригодным терапевтическим средствам для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний, а также окислительного стресса.

В заключение, ROCK представляет собой главную контрольную точку в функционировании клеток гладкой мускулатуры и ключевой компонент передачи сигнала, вовлеченный в воспалительные процессы в различных клетках воспаления, а также в фиброз и ремоделирование во многих пораженных заболеванием органах. Кроме того, ROCK вовлечена в различные заболевания и расстройства, в том числе заболевания глаз; заболевания дыхательных путей; сердечно-сосудистые заболевания и сосудистые болезни; воспалительные заболевания; неврологические нарушения и расстройства ЦНС; пролиферативные заболевания; заболевания почек; сексуальную дисфункцию; болезни крови; заболевания костей; диабет; доброкачественную гиперплазию предстательной железы, отторжение трансплантата, заболевания печени, системную красную волчанку, спазм, гипертензию, хроническое обструктивное заболевание мочевого пузыря, преждевременные роды, инфекцию, аллергию, ожирение, заболевание поджелудочной железы и СПИД.

Очевидно, ROCK является безопасной мишенью, как проиллюстрировано с помощью нокаутных моделей и большого количества академических исследований. Эти данные, полученные на КО мышах, в сочетании с постмаркетинговыми мониторинговыми исследованиями с фасудилом, умеренно сильным ингибитором ROCK, применяемым для лечения вазоспазма после субарахноидального кровоизлияния, показали, что ROCK является истинной и показательной мишенью для лекарственного средства.

Ингибиторы ROCK будут пригодны в качестве терапевтических средств для лечения расстройств, связанных с ROCK-путем. Следовательно, существует большая потребность в разработке ингибиторов ROCK, которые являются пригодными в лечении различных заболеваний или состояний, ассоциирован-

ных с активацией ROCK, особенно с учетом неподходящих способов лечения, доступных в данный момент, для большинства этих расстройств. Неограничивающим примером является глаукома.

Глаукома является нейродегенеративным заболеванием, которое является второй наиболее важной причиной необратимой слепоты. Это заболевание характеризуется повышенным внутриглазным давлением (ИОП) и развивающимся апоптозом ганглиозных клеток сетчатки, что приводит к необратимому сужению поля зрения. Современное лечение этого заболевания направлено на снижение ИОП, которое является главным, но не единственным фактором риска при глаукоме. Существует потребность в улучшенных способах лечения, поскольку современная терапия лишь контролирует, а не излечивает заболевание и, кроме того, вызывает раздражение, местные и системные побочные эффекты. К тому же, были бы очень предпочтительны дополнительные положительные эффекты, такие как противовоспалительные и регенерирующие нервы компоненты ингибиторов ROCK. Стандартные ингибиторы ROCK, такие как Y-27632, вызывают изменения в форме клеток и уменьшение стрессовых волокон, фокальных адгезии и фосфорилирования MLC в культивируемых клетках ТМ человека; они расслабляют трабекулярную сеть человека *in vitro*, расслабляют эндотелиальные клетки канала Шлемма человека *in vitro* и при локальном применении у животных вызывают значительное усиление трабекулярного оттока, что приводит к значительному снижению внутриглазного давления.

Известны несколько различных классов ингибиторов ROCK. В настоящее время внимание направлено на применения в онкологии и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. До настоящего времени значительный терапевтический потенциал ингибиторов ROCK исследовали только до определенной степени, потому что ROCK является таким сильным и распространенным биохимическим регулятором, что системное ингибирование ROCK приводит к сильным биологическим эффектам, которые рассматривают как побочные эффекты при лечении большинства таких заболеваний. Действительно, медицинское применение ингибиторов ROCK для показаний, не относящихся к кардиологическим, является затруднительным из-за ключевой роли ROCK в регуляции тонической фазы сокращения клеток гладкой мускулатуры. Системно доступные ингибиторы ROCK вызывают заметное снижение кровяного давления. Таким образом, очень необходимы ингибиторы ROCK с различными свойствами.

Для целенаправленного лечения расстройств путем регулирования функции гладкой мускулатуры, и/или воспалительных процессов, и/или ремоделирования очень желательно доставлять ингибитор ROCK к целевому органу и избегать проникновения значительных количеств данных лекарственных средств в другие органы. Таким образом, желательно местное или локальное применение. Как правило, локальное введение лекарственных средств применяли для лечения расстройств, связанных с дыхательными путями, глазами, сексуальной дисфункцией и кожей. К тому же, местная инъекция/проникновение в пораженные заболеванием ткани дополнительно расширяет возможное медицинское применение местно применяемых ингибиторов ROCK. С учетом соответствия определенным критериям такие местные применения позволяют достичь высокой концентрации лекарственного средства в целевой ткани. К тому же, включение ингибиторов ROCK в имплантанты и стенты может дополнительно расширить медицинское применение в направлении местного лечения CV (сердечно-сосудистых) заболеваний, таких как атеросклероз, ишемические болезни сердца и сердечная недостаточность.

Несмотря на то что непосредственное местное применение является предпочтительным в медицинской практике, существуют вопросы, касающиеся уровней лекарственного средства, попадающего в большой круг кровообращения. Например, лечение заболеваний дыхательных путей посредством местной доставки с помощью, к примеру, ингаляции представляет риск системного воздействия из-за больших количеств, попадающих в GI (желудочно-кишечный) тракт и/или системного всасывания через легкие. При лечении заболеваний глаз путем местной доставки в GI тракт и/или большой круг кровообращения также попадают значительные количества вследствие низкой проницаемости роговой оболочки, низкой емкости для жидкости, эффективного оттока жидкости и присутствия кровеносных сосудов в глазах и веках. В случае применений на кожу, местных инъекций и имплантируемых медицинских устройств также существует серьезный риск проникновения в большой круг кровообращения. Вследствие этого наряду с местным применением соединения должны предпочтительно обладать дополнительными свойствами для избежания существенного системного воздействия.

Легкоразрушающиеся лекарственные средства являются биологически активными соединениями, которые инактивируются сразу же после того, как попадают в большой круг кровообращения. Эта инактивация может осуществляться в печени, но предпочтительно, чтобы инактивация происходила в крови. Данные соединения сразу же после их применения местно к целевой ткани/целевому органу проявляют свое необходимое действие местно. При их попадании из этой ткани в большой круг кровообращения они очень быстро инактивируются. Таким образом, предпочтительные легкоразрушающиеся лекарственные средства являются достаточно стабильными в целевой ткани/целевом органе, проявляя необходимое биологическое действие, но являются быстро разрушающимися в крови до биологически неактивных соединений. К тому же, весьма желательно, чтобы предпочтительные легкоразрушающиеся лекарственные средства характеризовались удержанием в их биологических мишенях. Это свойство будет ограничивать количество применений в сутки, и, что весьма желательно, снизит общую нагрузку лекарственного средства и метаболитов, а кроме этого, будет значительно повышать соблюдение пациентом режима лечения.

В заключение, все еще существует потребность в создании и разработке легкоразрушающихся ингибиторов ROCK для лечения широкого спектра патологических состояний. Соединения, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые композиции являются пригодными для лечения или уменьшения тяжести ряда расстройств или состояний, ассоциированных с активацией ROCK. Более конкретно, соединения по настоящему изобретению предпочтительно применяют в предупреждении и/или лечении по меньшей мере одного заболевания или расстройства, в которое вовлечена ROCK, такого как заболевания, связанные с функцией клеток гладкой мускулатуры, воспаление, фиброз, чрезмерная клеточная пролиферация, чрезмерное развитие кровеносных сосудов, повышенная реактивность, барьерная дисфункция, нейродегенерация и ремоделирование. Например, соединения по настоящему изобретению могут применяться в предупреждении и/или лечении заболеваний и расстройств, таких как

заболевания глаз или расстройства зрения, в том числе без ограничения, ретинопатия, невропатия зрительного нерва, глаукома и дегенеративные заболевания сетчатки глаза, такие как дегенерация желтого пятна, пролиферативная витреоретинопатия, пролиферативная диабетическая ретинопатия, пигментная дистрофия сетчатки, и воспалительные заболевания глаз (такие как переднийuveит, панuveит, интермедиарныйuveит и заднийuveит), затрудненный отток жидкости при глаукоме, вызванной неудачным хирургическим вмешательством, сухой глаз, аллергический конъюнктивит, позднее помутнение капсулы, заболевания роговицы (такие как без ограничения дистрофия Фукса и кератит), нарушения заживления ран роговицы и глазная боль,

заболевания дыхательных путей, в том числе без ограничения, фиброз легких, эмфизема, хронический бронхит, астма, фиброз, воспаление легких, муковисцидоз, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD); бронхит, ринит и синдром острой дыхательной недостаточности,

заболевания глотки, носа и ушей, в том числе без ограничения, проблемы, связанные с придаточными пазухами носа, проблемы со слухом, зубная боль, тонзиллит, язва и ринит,

кожные заболевания, в том числе без ограничения, гиперкератоз, паракератоз, гипергранулез, акантоз, дискератоз, межклеточный отек и образование язв,

кишечные заболевания, в том числе без ограничения, воспалительное заболевание кишечника (IBD), колит, гастроэнтерит, непроходимость кишечника, илеит, аппендицит и болезнь Крона,

сердечно-сосудистые заболевания и сосудистые болезни, в том числе без ограничения, легочная гипертензия и сужение легочных сосудов,

воспалительные заболевания, в том числе без ограничения, контактный дерматит, атопический дерматит, псориаз, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона и язвенный колит,

неврологические нарушения, в том числе без ограничения, невропатическая боль. Соединения по настоящему изобретению, таким образом, пригодны для предупреждения нейродегенерации и стимулирования нейрогенеза при различных неврологических нарушениях,

пролиферативные заболевания, в том числе без ограничения, рак молочной железы, толстой кишки, кишечника, кожи, головы и шеи, нервных клеток, матки, почек, легкого, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы или щитовидной железы; болезнь Кастлемана; саркома; малигнома и меланома,

заболевания почек, в том числе без ограничения фиброз почек или почечная дисфункция, сексуальная дисфункция, которая, как понимают, включает как мужскую, так и женскую сексуальную дисфункцию, вызванную нарушенной реакцией, влияющей на кровеносные сосуды. Легкоразрушающиеся ингибиторы ROCK по настоящему изобретению можно также применять для лечения сексуальной дисфункции, являющейся результатом ряда причин. Например, в одном варианте осуществления легкоразрушающиеся ингибиторы ROCK можно применять для лечения сексуальной дисфункции, ассоциированной с гипогонадизмом, и, более конкретно, в тех случаях, когда гипогонадизм ассоциирован с пониженными уровнями гормонов-андrogenов. В другом варианте осуществления легкоразрушающиеся ингибиторы ROCK можно применять для лечения сексуальной дисфункции, ассоциированной с рядом причин, в том числе без ограничения, с заболеванием мочевого пузыря, гипертензией, диабетом или последствиями операции на органах таза. Кроме того, легкоразрушающиеся ингибиторы ROCK можно применять для лечения сексуальной дисфункции, ассоциированной с лечением с применением некоторых лекарственных средств, таких как лекарственные средства, применяемые для лечения гипертензии, депрессии или тревоги,

заболевания костей, в том числе без ограничения, остеопороз и остеоартрит.

К тому же, соединения по настоящему изобретению могут применяться в предупреждении и/или лечении заболеваний и расстройств, таких как доброкачественная гиперплазия предстательной железы, отторжение трансплантата, спазм, хроническое обструктивное заболевание мочевого пузыря и аллергия.

#### **Краткое описание настоящего изобретения**

Авторы неожиданно обнаружили, что соединения, описанные в данном документе, действуют как ингибиторы ROCK, в частности как легкоразрушающиеся ингибиторы ROCK. Соединения по настоящему изобретению очень быстро превращаются в функционально неактивные соединения, например, гидролазамы эфиров карбоновых кислот (ЕС 3.1.1), такими как холинэстераза или карбоксилэстераза.

зы, или белками плазмы крови, проявляющими псевдоэстеразную активность, такими как сывороточный альбумин человека. Гидролазы эфиров карбоновых кислот (EC 3.1.1) представляют собой большую группу ферментов, участвующих в расщеплении эфиров карбоновых кислот на спирты и карбоновые кислоты. В связи с этим ферменты, проявляющие эту катализическую активность, представляют потенциальный интерес в отношении создания легкоразрушающихся ингибиторов киназ. EC 3.1.1 включает следующие подклассы:

EC 3.1.1.1 карбоксилэстераза; EC 3.1.1.2 арилэстераза; EC 3.1.1.3 триацилглицероллипаза; EC 3.1.1.4 фосфолипаза A2; EC 3.1.1.5 лизофосфолипаза; EC 3.1.1.6 ацетилэстераза; EC 3.1.1.7 ацетилхолинэстераза; EC 3.1.1.8 холинэстераза; EC 3.1.1.10 тропинэстераза; EC 3.1.1.11 пектинэстераза; EC 3.1.1.13 стеринэстераза; EC 3.1.1.14 хлорофиллаза; EC 3.1.1.15 L-арабинонолактоназа; EC 3.1.1.17 глюконолактоназа; EC 3.1.1.19 уронолактоназа; EC 3.1.1.20 танназа; EC 3.1.1.21 ретинил-пальмитатэстераза; EC 3.1.1.22 гидроксибутират-димергидролаза; EC 3.1.1.23 ацилглицероллипаза; EC 3.1.1.24 3-оксоадипат-еноллактоназа; EC 3.1.1.25 1,4-лактоназа; EC 3.1.1.26 галактолипаза; EC 3.1.1.27 4-пиридоксолактоназа; EC 3.1.1.28 ацилкарнитингидролаза; EC 3.1.1.29 аминоацил-тРНК-гидролаза; EC 3.1.1.30 D-арабинонолактоназа; EC 3.1.1.31 6-фосфоглюконолактоназа; EC 3.1.1.32 фосфолипаза A1; EC 3.1.1.33 6-ацетилглюкозодеацетилаза; EC 3.1.1.34 липопротеинлипаза; EC 3.1.1.35 дигидрокумарингидролаза; EC 3.1.1.36 лимонин-D-кольцевая лактоназа; EC 3.1.1.37 стероидлактоназа; EC 3.1.1.38 триацетатлактоназа; EC 3.1.1.39 актиномицинлактоназа; EC 3.1.1.40 орселинат-депсид-гидролаза; EC 3.1.1.41 цефалоспорин-C-деацетилаза; EC 3.1.1.42 хлоргенаатгидролаза; EC 3.1.1.43 эстераза  $\alpha$ -аминокислот; EC 3.1.1.44 4-метилоксалацетатэстераза; EC 3.1.1.45 карбоксиметиленбутенолидаза; EC 3.1.1.46 дезоксилимонат-А-кольцевая лактоназа; EC 3.1.1.47 1-алкил-2-ацетилглицерофосфохолинэстераза; EC 3.1.1.48 фузаринин-C-орнитинэстераза; EC 3.1.1.49 синапинэстераза; EC 3.1.1.50 гидролаза воска-сложного эфира; EC 3.1.1.51 гидролаза форбала-сложного дизфира; EC 3.1.1.52 фосфатидилинозитолдеацетилаза; EC 3.1.1.53 сиалат-О-ацетилэстераза; EC 3.1.1.54 ацетоксибутинилбифенофендеацетилаза; EC 3.1.1.55 ацетилсалицилатдеацетилаза; EC 3.1.1.56 метилумбелиферилацетатдеацетилаза; EC 3.1.1.57 2-пирон-4,6-дикарбоксилатлактоназа; EC 3.1.1.58 N-ацетилглактозаминогликандеацетилаза; EC 3.1.1.59 эстераза ювенильного гормона; EC 3.1.1.60 бис(2-этилгексил)фталатэстераза; EC 3.1.1.61 протеин-глютамат метилэстераза; EC 3.1.1.63 11-цис-ретинил-пальмитат гидролаза; EC 3.1.1.64 полностью транс-ретинил-пальмитат гидролаза; EC 3.1.1.65 L-рамноно-1,4-лактоназа; EC 3.1.1.66 5-(3,4-диацетоксибут-1-инил)-2,2'-бифенофен деацетилаза; EC 3.1.1.67 синтаза жирного ацила-сложного этилового эфира; EC 3.1.1.68 ксилоно-1,4-лактоназа; EC 3.1.1.70 цетраксатбензилэстераза; EC 3.1.1.71 ацетилалкилглицеринацетилгидролаза; EC 3.1.1.72 ацетилксиланэстераза; EC 3.1.1.73 ферулоилэстераза; EC 3.1.1.74 кутиназ; EC 3.1.1.75 поли(3-гидроксибутират)деполимераза; EC 3.1.1.76 поли(3-гидроксиоктаноат)деполимераза; EC 3.1.1.77 ацилоксиацилгидролаза; EC 3.1.1.78 полинейридин-альдегидэстераза; EC 3.1.1.79 гормончувствительная липаза; EC 3.1.1.80 ацетиламалинэстераза; EC 3.1.1.81 подавляющая чувство кворума N-ацил-гомосеринлактоназа; EC 3.1.1.82 феофорбидаза; EC 3.1.1.83 монотерпен- $\epsilon$ -лактонгидролаза; EC 3.1.1.84 кокайнэстераза; EC 3.1.1.85 манносилглицератгидролазы.

Холинэстеразы являются ферментами, которые известны преимущественно благодаря их роли в расщеплении нейромедиатора-ацетилхолина. Ацетилхолинэстераза (EC 3.1.1.7) также известна как холинэстераза I, "истинная" холинэстераза, RBC-холинэстераза, холинэстераза эритроцитов или ацетилхолин-ацетилгидролаза. Как предполагается ее некоторыми альтернативными названиями, ацетилхолинэстераза присутствует не только в головном мозге, но также во фракции эритроцитов в крови. В дополнение к ее действию на ацетилхолин, ацетилхолинэстераза гидролизует множество сложных эфиров уксусной кислоты, а также катализирует процессы переацетилирования. Ацетилхолинэстераза обычно проявляет предпочтение в отношении субстратов с короткими цепями кислот, как например, ацетильная группа ацетилхолина. Бутирилхолинэстераза (EC 3.1.1.8) также известна как бензоилхолинэстераза, холинэстераза II, неспецифическая холинэстераза, псевдохолинэстераза, холинэстераза плазмы крови или ацилхолин-ацетилгидролаза. Находясь преимущественно в печени, бутирилхолинэстераза также присутствует в плазме крови. Как показано с помощью некоторых ее альтернативных названий, она является менее специфической, чем ацетилхолинэстераза и, как правило, будет осуществлять гидролиз субстратов с большими цепями кислот (такими как бутирильная группа бутирилхолина или бензоильная группа бензоилхолина) при большей скорости, чем ацетилхолинэстераза. В дополнение к ее действию на ацетилхолин, известно, что бутирилхолинэстераза участвует в метаболизме некоторых сложноэфирных лекарственных средств, таких как новокайн.

Карбоксилэстеразы (CES) представляют собой мультигенное семейство и демонстрируют повсеместно распространенные профили экспрессии с высокими уровнями в печени, кишечном тракте и легких. Большинство карбоксилэстераз может быть отнесено либо к семейству карбоксилэстеразы 1 (CES 1), либо к семейству карбоксилэстеразы 2 (CES2). Примечательно, что эти разные семейства CES демонстрируют отличия в распределении в тканях и субстратной специфичности. CES1 человека широко распространена во многих тканях, но в кишечном тракте встречается в малых количествах. CES1 гидролизует преимущественно сложные эфиры с относительно маленькими спиртовыми группами и большими ки-

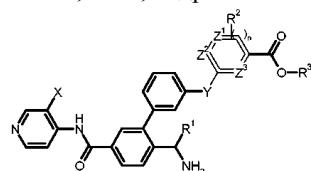
слотными группами. В качестве типичного примера, hCES1 преимущественно катализирует гидролиз сложного метилового эфира кокаина. CES2 человека встречается в основном в кишечном тракте, печени и почках. CES2 преимущественно гидролизует сложные эфиры с меньшими спиртовыми группами и большими кислотными группами. В качестве типичного примера, CES2 человека катализирует гидролиз бензоилового сложного эфира кокаина. Другое интересное наблюдение в отношении ферментов CES заключается в том, что не наблюдали карбоксилэстеразной активности в плазме крови человека. В общем, карбоксилэстеразы могут играть главную роль в биологическом преобразовании содержащих сложные эфиры лекарственных средств и ксенобиотиков.

Параоксоназа 1 (PON1) также известна как арилэстераза (ЕС 3.1.1.2) или А-эстераза. PON1 представляет собой  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимую сывороточную эстеразу класса А, которая синтезируется в печени и секретируется в кровь, где она связывается исключительно с липопротеинами высокой плотности (HDL). Более того, она способна расщеплять особый подкласс субстратов, в том числе фосфороганические соединения, ариловые сложные эфиры, лактоны и циклические карбонаты. Таким образом, заместитель  $R_2$  в соединениях по настоящему изобретению, в большинстве случаев представленных формулой I далее в данном документе, может быть выбран так, чтобы он включал заместитель, выбранный из группы ариловых сложных эфиров, лактонов и циклических карбонатов, более конкретно, из ариловых сложных эфиров и лактонов.

Сывороточный альбумин человека (HSA) представляет собой главный компонент плазмы крови, составляя приблизительно 60% всех белков плазмы. Было обнаружено, что HSA катализирует гидролиз различных соединений, таких как ацетилсалicyловая кислота, циннамоилимидазол, пара-нитрофенилацетат, фосфороганические инсектициды, сложные эфиры жирных кислот или сложные эфиры никотиновой кислоты. HSA имеет несколько неспецифических каталитических сайтов дополнительно к его основному реакционноспособному сайту. Однако каталитическая активность этих сайтов низкая, и HSA часто описывают не как "истинную" эстеразу, а как псевдоэстеразу. Несмотря на низкую каталитическую эффективность HSA, он благодаря высокой концентрации в плазме крови все-таки может вносить соизмеримый вклад в метаболизм соединений, подобных лекарственному средству, благодаря его высокой концентрации в плазме.

Если в контексте не указано иное, то пометки звездочкой, используемые в данном документе, означают позицию, в которой изображенный одно- или двухвалентный радикал присоединен к структуре, к которой он относится, и часть которой этот радикал образует.

Исходя из первого аспекта настоящее изобретение предусматривает соединение формулы I или его стереоизомер, таутомер, рацемическую смесь, соль, гидрат или сольват



I

где X представляет собой водород или галоген;

Y представляет собой  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$  или  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ;

каждый из  $Z^1$ ,  $Z^2$  и  $Z^3$  независимо выбран из группы, включающей C, N, O и S;

$R^1$  выбран из группы, включающей водород,  $\text{C}_{1-20}$ алкил и  $\text{C}_{3-15}$ циклоалкил;

$R^2$  выбран из группы, включающей водород,  $\text{C}_{1-20}$ алкил, галоген и  $\text{C}_{1-20}$ алкокси;

$R^3$  выбран из группы, включающей  $\text{C}_{1-20}$ алкил,  $\text{C}_{3-20}$ алкенил,  $\text{C}_{3-20}$ алкинил,  $\text{C}_{3-15}$ циклоалкил, арил, гетероарил и  $\text{C}_{3-19}$ гетероциклик; где указанные  $\text{C}_{1-20}$ алкил,  $\text{C}_{3-20}$ алкенил,  $\text{C}_{3-20}$ алкинил,  $\text{C}_{3-15}$ циклоалкил, арил, гетероарил и  $\text{C}_{3-19}$  гетероциклик необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо, карбонил, амино, амидо, циано, арил, гетероарил,  $\text{C}_{3-15}$ циклоалкил,  $\text{C}_{3-19}$ гетероциклик,  $\text{C}_{1-20}$  алкиламино,  $\text{C}_{1-6}$ алкил, ди( $\text{C}_{1-20}$ алкил)амино,  $\text{C}_{1-20}$ алкокси, галоген- $\text{C}_{1-20}$ алкокси, галоген- $\text{C}_{1-20}$ алкил, тиол,  $\text{C}_{1-20}$ алкилтио, карбоновую кислоту, ациламино,  $\text{C}_{1-20}$  алковые сложные эфиры, карбамат, тиоамидо, мочевину и сульфонамило; и

п равно 0 или 1.

Исходя из дополнительного аспекта настоящее изобретение предусматривает применение соединения по настоящему изобретению или композиции, содержащей такое соединение, для ингибирования активности по меньшей мере одной киназы *in vitro* или *in vivo*.

Исходя из дополнительного аспекта настоящее изобретение предусматривает применение соединения по настоящему изобретению или композиции, содержащей такое соединение, для ингибирования активности по меньшей мере одной ROCK-киназы, например изоформ ROCKII и/или ROCKI.

Исходя из дополнительного аспекта настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую и/или ветеринарную композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению.

Исходя из еще одного дополнительного аспекта настоящее изобретение предусматривает соедине-

ние по настоящему изобретению для применения в медицине человека или ветеринарной медицине.

Исходя из еще одного дополнительного аспекта настоящее изобретение предусматривает использование соединения по настоящему изобретению в производстве лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения по меньшей мере одного заболевания и/или расстройства, выбранного из группы, включающей заболевания глаз; заболевания дыхательных путей; заболевания глотки, носа и ушей; кишечные заболевания; сердечно-сосудистые заболевания и сосудистые болезни; воспалительные заболевания; неврологические нарушения и расстройства ЦНС; пролиферативные заболевания; заболевания почек; сексуальную дисфункцию; заболевания костей; доброкачественную гиперплазию предстательной железы, отторжение трансплантата, спазм, хроническое обструктивное заболевание мочевого пузыря и аллергию.

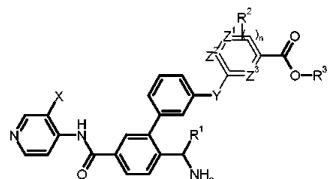
## Подробное описание настоящего изобретения

Далее настоящее изобретение будет описано дополнительно. Различные аспекты настоящего изобретения более подробно определены в нижеследующих параграфах. Каждый аспект, определенный таким образом, может быть объединен с любым другим аспектом или аспектами, если четко не указано обратное. В частности, любой признак, указанный предпочтительным или преимущественным, может быть объединен с любым другим признаком или признаками, указанными предпочтительными или преимущественными.

Если в контексте не указано иное, то пометки-звездочки, используемые в данном документе, означают позицию, в которой изображенный одно- или двухвалентный радикал присоединен к структуре, к которой он относится, и часть которой этот радикал образует.

Неопределенные (рациемическая смесь) центры асимметрии, которые могут присутствовать в соединениях по настоящему изобретению, взаимозаменяемо показаны с помощью изображения волнистых связей или прямой связи с целью наглядно представить неопределенный стерический характер связи.

Как уже упоминалось выше, в первом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения формулы I



I.

где X, Y, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и n являются такими, как определено выше, включая их стереоизомерные формы, сольваты и фармацевтически приемлемые соли присоединения.

При описании соединений по настоящему изобретению использованные выражения следует истолковывать в соответствии с нижеследующими определениями, если в контексте не указано иное.

Выражение "алкил" сам по себе или как часть другого заместителя означает полностью насыщенный углеводород формулы  $C_xH_{2x+1}$  где  $x$  является числом, большим или равным 1. В основном алкильные группы по настоящему изобретению содержат от 1 до 20 атомов углерода. Алкильные группы могут быть линейными или разветвленными, а также могут быть замещенными, как указано в данном документе. Если в данном документе после атома углерода используется нижний индекс, то нижний индекс означает число атомов углерода, которое может содержать упомянутая группа. Таким образом, например,  $C_{1-4}$ алкил означает алкил с одним-четырьмя атомами углерода. Примерами алкильных групп являются метил, этил, н-пропил, изо-пропил, бутил и его изомеры (например, н-бутил, изо-бутил и трет-бутил); пентил и его изомеры, гексил и его изомеры, гептил и его изомеры, октил и его изомеры, нонил и его изомеры; децил и его изомеры.  $C_{1-6}$ алкил включает все линейные, разветвленные или циклические алкильные группы с количеством атомов углерода от 1 до 6, и, таким образом, включает метил, этил, н-пропил, изо-пропил, бутил и его изомеры (например, н-бутил, изо-бутил и трет-бутил); пентил и его изомеры, гексил и его изомеры, циклопентил, 2-, 3- или 4-метилцикlopентил, циклопентилметилен и циклогоексил.

Выражение "необязательно замещенный алкил" означает алкильную группу, необязательно замещенную одним или несколькими заместителями (например, 1-4 заместителями, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями или 1-2 заместителями; предпочтительно одним заместителем) в любой доступной позиции присоединения. Неограничивающие примеры таких заместителей включают галоген, гидроксил, оксо, карбонил, амино, амидо, циано, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклик, алкиламино, аллокси, галогеналкокси, галогеналкил, тиол, алкилтио, карбоновую кислоту, ациламино, алкиловые сложные эфиры, карбамат, тиоамидо, мочевину, сульфонамидо и т. п. В конкретном варианте осуществления такие заместители выбраны из группы, включающей галоген, гидроксил, нитро, амино, циано, арил (в частности, фенил и галогенфенил, такой как фторфенил), гетероарил (более конкретно пиридинил), циклоалкил, гетероциклик, аллокси, алкиламино и диалкиламино. В другом конкретном варианте осуществления такие заместители выбраны из группы, включающей циано, арил, гетероарил, циклоалкил, гетеро-

циклил, диалкиламино и алкокси.

Выражение "алкиламино", как используется в данном документе, означает аминогруппу, замещенную одной или несколькими алкильными цепями. Это определение включает производные четвертичного аммония.

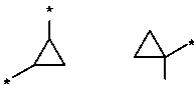
Выражение "алкенил", как используется в данном документе, если не указано иное, означает углеводородные радикалы с прямой цепью, циклические углеводородные радикалы или углеводородные радикалы с разветвленной цепью, содержащие по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Примеры алкенильных радикалов включают этенил, Е- и Z-пропенил, изопропенил, Е- и Z-бутенил, Е- и Z-изобутенил, Е- и Z-пентенил, Е- и Z-гексенил, Е,Е-, Е,З-, З,Е-, З,З-гексадиенил и т. п. Необязательно замещенный алкенил означает алкенил необязательно с одним или несколькими заместителями (например, 1, 2, 3 или 4), выбранными из тех, которые определены выше для замещенного алкила.

Выражение "алкинил", как используется в данном документе, если не указано иное, означает углеводородные радикалы с прямой цепью или разветвленной цепью, содержащие по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Примеры алкинильных радикалов включают этинил, пропинил, изопропенил, бутинил, изобутинил, пентинил, гексинил и т. п. Необязательно замещенный алкинил означает алкинил необязательно с одним или несколькими заместителями (например, 1, 2, 3 или 4), выбранными из тех, которые определены выше для замещенного алкила.

Выражение "циклоалкил", сам по себе или как часть другого заместителя, представляет собой циклическую алкильную группу, иначе говоря, одновалентную, насыщенную или ненасыщенную гидрокарбильную группу с 1, 2 или 3 циклическими структурами. Циклоалкил включает все насыщенные или частично насыщенные (содержащие 1 или 2 двойные связи) углеводородные группы, содержащие 1-3 кольца, в том числе моноциклические, бициклические или полициклические алкильные группы. Циклоалкильные группы могут содержать в кольце 3 или больше атомов углерода, и согласно настоящему изобретению, как правило, они содержат от 3 до 15 атомов. Дополнительные кольца многокольцевых циклоалкилов могут быть слиты, соединены мостиком и/или объединены посредством одного или нескольких спироатомов. Циклоалкильные группы можно также рассматривать как подмножество гомоциклических колец, описываемых далее. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, адамантанил, бицикло(2.2.1)гептанил и циклодецил, при этом циклопропил, циклопентил, циклогексил, адамантанил и бицикло(2.2.1)гептанил являются особенно предпочтительными. "Необязательно замещенный циклоалкил" означает циклоалкил необязательно с одним или несколькими заместителями (например, 1-3 заместителями, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями), выбранными из тех, которые определены выше для замещенного алкила. Если используется суффикс "ен" в сочетании с циклической группой, что далее также называется "циклоалкиленом", то это означает циклическую группу, которая определена в данном документе, с двумя одинарными связями в качестве позиций присоединения к другим группам. Циклоалкиленовые группы по настоящему изобретению предпочтительно содержат то же количество атомов углерода, что и циклоалкильные радикалы - их аналоги.

Если алкильные группы, которые рассмотрены, являются двухвалентными, т. е. с двумя одинарными связями для присоединения к двум другим группам, то их называют "алкиленовыми" группами. Неограничивающие примеры алкиленовых групп включают метилен, этилен, метилметилен, триметилен, пропилен, тетраметилен, этилэтилен, 1,2-диметилэтилен, пентаметилен и гексаметилен. Подобным образом, если алкенильные группы, определенные выше, и алкинильные группы, определенные выше, соответственно являются двухвалентными радикалами с одинарными связями для присоединения к двум другим группам, их называют "алкениленом" и "алкиниленом" соответственно.

В общем, алкиленовые группы по настоящему изобретению предпочтительно содержат то же количество атомов углерода, что и алкилы - их аналоги. При наличии алкиленовых или циклоалкиленовых бирадикалов связь с молекулярной структурой, часть которой они образуют, может осуществляться через общий атом углерода или разные атомы углерода, предпочтительно через общий атом углерода. Для иллюстрации применения обозначений с пометками-звездочками согласно настоящему изобретению  $C_3$ алкиленовая группа может представлять собой, например,  $^*-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ \*,  $^*-\text{CH}(-\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ \* или  $^*-\text{CH}_2\text{CH}(-\text{CH}_3)-$ \*. Подобным образом,  $C_3$ циклоалкиленовая группа может представлять собой



При наличии циклоалкиленовой группы она предпочтительно представляет собой  $C_3$ - $C_6$ циклоалкиленовую группу, более предпочтительно  $C_3$ циклоалкиленовую (т. е. циклопропиленовую группу), причем ее связь со структурой, часть которой она образует, осуществляется через общий атом углерода. Циклоалкиленовые и алкиленовые бирадикалы в соединениях по настоящему изобретению могут быть, но предпочтительно не являются, замещенными.

Выражения "гетероциклик" или "гетероцикло", как используется в данном документе, сами по себе или как часть другой группы означают неароматические, полностью насыщенные или частично ненасы-

щенные циклические группы (например, 3-13-членные моноциклические, 7-17-членные бициклические или 10-20-членные трициклические кольцевые системы или содержащие в общем 3-10 атомов в кольце), которые имеют по меньшей мере один гетероатом по меньшей мере в одном кольце, содержащем атомы углерода. Каждое кольцо гетероциклической группы, содержащей гетероатом, может иметь 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из атомов азота, атомов кислорода и/или атомов серы, где гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены, а гетероатомы азота необязательно могут быть кватернизованы.

Гетероциклическая группа может быть присоединена к любому гетероатому или атому углерода кольца или кольцевой системы, где позволяет валентность. Кольца многокольцевых гетероциклов могут быть слиты, соединены мостиками и/или объединены посредством одного или нескольких спироатомов. Необязательно замещенный гетероциклик означает гетероциклик необязательно с одним или несколькими заместителями (например, 1-4 заместителями или, например, 1, 2, 3 или 4), выбранными из тех, которые определены для замещенного арила.

Примерные гетероциклические группы включают пиперидинил, азетидинил, имидазолинил, имидазолидинил, изоксазолинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, пиперидил, сукциниimidил, 3Н-индолил, изоиндолинил, хроменил, изохроманил, ксантиенил, 2Н-пирролил, 1-пирролинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, пирролидинил, 4Н-хинолизинил, 4aН-карбазолил, 2-оксопиперазинил, пиперазинил, гомопиперазинил, 2-пиразолинил, 3-пиразолинил, пиридинил, дигидро-2Н-пиридинил, 4Н-пиридинил, 3,4-дигидро-2Н-пиридинил, фталазинил, оксетанил, тиетанил, 3-диоксоланил, 1,3-диоксанил, 2,5-диоксимидазолидинил, 2,2,4-пиперидонил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролодинил, 2-оксоазепинил, индолинил, тетрагидропиридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил-сульфоксид, тиоморфолинил сульфон, 1,3-диоксоланил, 1,4-оксатианил, 1,4-дитианил, 1,3,5-триоксанил, 6Н-1,2,5-тиадиазинил, 2Н-1,5,2-дитиазинил, 2Н-оксоцинил, 1Н-пирролизинил, тетрагидро-1,1-диокситиенил, N-формилпиперазинил и морфолинил.

Выражение "арил", как используется в данном документе, означает полиненасыщенную, ароматическую гидрокарбильную группу с одним кольцом (т. е. фенил) или множеством ароматических колец, слитых вместе (например, нафталин или антрацен) или связанных ковалентно, как правило, содержащую 6-10 атомов; где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Ароматическое кольцо может необязательно включать от одного до трех дополнительных колец (либо циклоалкил, гетеропиклик, либо гетероарил), слитых с ним. Арил также рассматривают, как включающий частично гидрогенизованные производные карбоциклических систем, перечисленных в данном документе. Неограничивающие примеры арила включают фенил, бифенилил, бифениленил, 5- или 6-тетралинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-азуленил, 1- или 2-нафтил, 1-, 2- или 3-инденил, 1-, 2- или 9-антрил, 1- 2-, 3-, 4-или 5-аценафтиленил, 3-, 4- или 5-аценафтенил, 1-, 2-, 3-, 4- или 10-фенантрил, 1- или 2-пенталенил, 1-, 2-, 3- или 4-флуоренил, 4- или 5-инданил, 5-, 6-, 7- или 8-тетрагидроафтил, 1,2,3,4-тетрагидроафтил, 1,4-дигидроафтил, дibenzo[a,d]циклогептенил и 1-, 2-, 3-, 4- или 5-пиренил.

Арильное кольцо необязательно может быть замещено одним или несколькими заместителями. "Необязательно замещенный арил" означает арил необязательно с одним или несколькими заместителями (например, 1-5 заместителями, например, 1, 2, 3 или 4) в любой доступной позиции присоединения. Неограничивающие примеры таких заместителей выбраны из галогена, гидроксила, оксо, нитро, амино, гидразина, аминокарбонила, азидо, циано, алкила, циклоалкила, алкенила, алкинила, циклоалкилалкила, алкиламино, алcoxси,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , арила, гетероарила, аралкила, галогеналкила, галогеналкокси, алcoxси-карбонила, алкиламинокарбонила, гетероарилалкила, алкилсульфонамида, гетеропиклика, алкилкарбониламиналкила, арилокси, алкилкарбонила, арилкарбонила, аминокарбонила, алкилсульфоксида,  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ , алкилтио, карбоксила и т. п., где  $\text{R}^a$  представляет собой алкил или циклоалкил.

При замещении атома углерода в арильной группе на гетероатом полученное в результате кольцо называют в данном документе гетероарильным кольцом.

Выражение "гетероарил", как используется в данном документе, сам по себе или как часть другой группы, означает без ограничения ароматические кольца с 5-12 атомами углерода или кольцевые системы, содержащие 1-3 кольца, которые слиты вместе или ковалентно связаны, как правило, содержащие 5-8 атомов; по меньшей мере одно из них является ароматическим, при этом один или несколько атомов углерода в одном или нескольких из этих колец могут быть замещены атомами кислорода, азота или серы, где гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены, а гетероатомы азота необязательно могут быть кватернизованы. Такие кольца могут быть слиты с арильным, циклоалкильным, гетероарильным или гетеропиклильным кольцом. Неограничивающие примеры такого гетероарила включают пирролил, фуранил, тиофенил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, оксатриазолил, тиатриазолил, пиридинил, пиридинил, пиридинил, оксазинил, диоксинаил, тиазинил, триазинил, имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолил, тиено[3,2-*b*]фуранил, тиено[3,2-*b*]тиофенил, тиено[2,3-*d*][1,3]тиазолил, тиено[2,3-*d*]имидазолил, тетразоло[1,5-*a*]пиридинил, индолил, индолизинил, изоиндолил, бензофуранил, бензопирианил, 1(4Н)-бензопирианил, 1(2Н)-бензопирианил, 3,4-дигидро-1(2Н)-бензопирианил, изобензофуранил, бензотиофенил,

изобензотиофенил, индазолил, бензимидазолил, 1,3-бензоксазолил, 1,2-бензоксазолил, 2,1-бензоксазолил, 1,3-бензотиазолил, 1,2-бензоизотиазолил, 2,1-бензоизотиазолил, бензотриазолил, 1,2,3-бензоксдиазолил, 2,1,3-бензоксдиазолил, 1,2,3-бензотиадиазолил, 2,1,3-бензотиадиазолил, тиенопиридинил, пуринил, имидазо[1,2-а]пиридинил, 6-оксо-пиридин-1(6Н)-ил, 2-оксопиридин-1(2Н)-ил, 6-оксо-пиридин-1(6Н)-ил, 2-оксопиридин-1(2Н)-ил, 1,3-бензодиоксолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил, 7-азаиндолил, 6-азаиндолил, 5-азаиндолил, 4-азаиндолил.

Выражение "пирролил" (также называемый азолилом), как используется в данном документе, включает пиррол-1-ил, пиррол-2-ил и пиррол-3-ил. Выражение "фуранил" (также называемый "фурилом"), как используется в данном документе, включает фуран-2-ил и фуран-3-ил (также называемые фуран-2-илом и фуран-3-илом). Выражение "тиофенил" (также называемый "тиенилом"), как используется в данном документе, включает тиофен-2-ил и тиофен-3-ил (также называемые тиен-2-илом и тиен-3-илом). Выражение "пиразолил" (также называемый 1Н-пиразолилом и 1,2-диазолилом), как используется в данном документе, включает пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил и пиразол-5-ил. Выражение "имидазолил", как используется в данном документе, включает имидазол-1-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил и имидазол-5-ил. Выражение "оксазолил" (также называемый 1,3-оксазолилом), как используется в данном документе, включает оксазол-2-ил; оксазол-4-ил и оксазол-5-ил. Выражение "изоксазолил" (также называемый 1,2-оксазолилом), как используется в данном документе, включает изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил и изоксазол-5-ил. Выражение "тиазолил" (также называемый 1,3-тиазолилом), как используется в данном документе, включает тиазол-2-ил, тиазол-4-ил и тиазол-5-ил (также называемые 2-тиазолилом, 4-тиазолилом и 5-тиазолилом). Выражение "изотиазолил" (также называемый 1,2-тиазолилом), как используется в данном документе, включает изотиазол-3-ил, изотиазол-4-ил и изотиазол-5-ил. Выражение "триазолил", как используется в данном документе, включает 1Н-триазолил и 4Н-1,2,4-триазолил, "1Н-триазолил" включает 1Н-1,2,3-триазол-1-ил, 1Н-1,2,3-триазол-4-ил, 1Н-1,2,3-триазол-5-ил, 1Н-1,2,4-триазол-1-ил, 1Н-1,2,4-триазол-3-ил и 1Н-1,2,4-триазол-5-ил. "4Н-1,2,4-триазолил" включает 4Н-1,2,4-триазол-4-ил и 4Н-1,2,4-триазол-3-ил. Выражение "оксациазолил", как используется в данном документе, включает 1,2,3-оксациазол-4-ил, 1,2,3-оксациазол-5-ил, 1,2,4-оксациазол-3-ил, 1,2,4-оксациазол-5-ил, 1,2,5-оксациазол-3-ил и 1,3,4-оксациазол-2-ил. Выражение "тиадиазолил", как используется в данном документе, включает 1,2,3-тиадиазол-4-ил, 1,2,3-тиадиазол-5-ил, 1,2,4-тиадиазол-3-ил, 1,2,4-тиадиазол-5-ил, 1,2,5-тиадиазол-3-ил (также называемый фураназ-3-илом) и 1,3,4-тиадиазол-2-ил. Выражение "тетразолил", как используется в данном документе, включает 1Н-тетразол-1-ил, 1Н-тетразол-5-ил, 2Н-тетразол-2-ил и 2Н-тетразол-5-ил. Выражение "оксатриазолил", как используется в данном документе, включает 1,2,3,4-оксатриазол-5-ил и 1,2,3,5-оксатриазол-4-ил. Выражение "тиатриазолил", как используется в данном документе, включает 1,2,3,4-тиатриазол-5-ил и 1,2,3,5-тиатриазол-4-ил. Выражение "пиридинил" (также называемый "пиридином"), как используется в данном документе, включает пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил (также называемые 2-пиридилом, 3-пиридилом и 4-пиридилом). Выражение "пирамидил", как используется в данном документе, включает пирамид-2-ил, пирамид-4-ил, пирамид-5-ил и пирамид-6-ил. Выражение "пиразинил", как используется в данном документе, включает пиразин-2-ил и пиразин-3-ил. Выражение "пиридазинил", как используется в данном документе, включает пиридазин-3-ил и пиридазин-4-ил. Выражение "оксазинил" (также называемый "1,4-оксазинилом"), как используется в данном документе, включает 1,4-оксазин-4-ил и 1,4-оксазин-5-ил. Выражение "диоксинил" (также называемый "1,4-диоксинилом"), как используется в данном документе, включает 1,4-диоксин-2-ил и 1,4-диоксин-3-ил. Выражение "тиазинил" (также называемый "1,4-тиазинилом"), как используется в данном документе, включает 1,4-тиазин-2-ил, 1,4-тиазин-3-ил, 1,4-тиазин-4-ил, 1,4-тиазин-5-ил и 1,4-тиазин-6-ил. Выражение "триазинил", как используется в данном документе, включает 1,3,5-триазин-2-ил, 1,2,4-триазин-3-ил, 1,2,4-триазин-5-ил, 1,2,4-триазин-6-ил, 1,2,3-триазин-4-ил и 1,2,3-триазин-5-ил. Выражение "имидаzo[2,1-b][1,3]тиазолил", как используется в данном документе, включает имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-2-ил, имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-3-ил, имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил и имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-6-ил. Выражение "тиено[3,2-b]фуранил", как используется в данном документе, включает тиено[3,2-b]фуран-2-ил, тиено[3,2-b]фуран-3-ил, тиено[3,2-b]фуран-4-ил и тиено[3,2-b]фуран-5-ил. Выражение "тиено[3,2-b]тиофенил", как используется в данном документе, включает тиено[3,2-b]тиен-2-ил, тиено[3,2-b]тиен-3-ил, тиено[3,2-b]тиен-5-ил и тиено[3,2-b]тиен-6-ил. Выражение "тиено[2,3-d][1,3]тиазолил", как используется в данном документе, включает тиено[2,3-d][1,3]тиазол-2-ил, тиено[2,3-d][1,3]тиазол-5-ил и тиено[2,3-d][1,3]тиазол-6-ил. Выражение "тиено[2,3-d]имидаzoил", как используется в данном документе, включает тиено[2,3-d]имидаzoил-2-ил, тиено[2,3-d]имидаzoил-4-ил и тиено[2,3-d]имидаzoил-5-ил. Выражение "тетразоло[1,5-а]пиридинил", как используется в данном документе, включает тетразоло[1,5-а]пиридин-5-ил, тетразоло[1,5-а]пиридин-6-ил, тетразоло[1,5-а]пиридин-7-ил и тетразоло[1,5-а]пиридин-8-ил. Выражение "индолил", как используется в данном документе, включает индол-1-ил, индол-2-ил, индол-3-ил, индол-4-ил, индол-5-ил, индол-6-ил и индол-7-ил. Выражение "индолизинил", как используется в данном документе, включает индолизин-1-ил, индолизин-2-ил, индолизин-3-ил, индолизин-5-ил, индолизин-6-ил, индолизин-7-ил и индолизин-8-ил. Выражение "изоиндолил", как используется в данном документе, включает изоиндол-1-ил, изоиндол-2-ил, изоиндол-3-ил, изоиндол-4-ил, изоиндол-5-ил, изоиндол-6-ил и изоиндол-7-ил. Выражение "бензофу-



Например, неограничивающими примерами гетероарила могут быть 2- или 3-фурил, 2- или 3-тиенил, 1-, 2- или 3-пирролил, 1-, 2-, 4- или 5-имидаэолил, 1-, 3-, 4- или 5-изоксазолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 3-, 4- или 5-изотиазолил, 2-, 4- или 5-тиазолил, 1,2,3-триазол-1-, -4- или -5-ил, 1,2,4-триазол-1-, -3-, -4- или -5-ил, 1Н-тетразол-1- или -5-ил, 2Н-тетразол-2- или -5-ил, 1,2,3-оксадиазол-4- или -5-ил, 1,2,4-оксадиазол-3- или -5-ил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,3-тиадиазол-4- или -5-ил, 1,2,4-тиадиазол-3- или -5-ил, 1,2,5-тиадиазол-3- или -4-ил, 1,3,4-тиадиазолил, 1- или 5-тетразолил, 2-, 3- или 4-пиридил, 3- или 4-пиридинил, 2-, 4-, 5- или 6-пириимидил, 2-, 3-, 4-, 5- 6-2Н-тиопирианил, 2-, 3- или 4-4Н-тиопирианил, 4-азаиндол-1-, 2-, 3-, 5- или 7-ил, 5-азаиндол-1-, или 2-, 3-, 4-, 6-, или 7-ил, 6-азаиндол-1-, 2-, 3-, 4-, 5- или 7-ил, 7-азаиндол-1-, 2-, 3-, 4-, 5- или 6-ил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензофурил, 1-, 3-, 4- или 5-изобензофурил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиенил, 1-, 3-, 4- или 5-изобензотиенил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил, 2- или 3-пиридинил, 1,4-оксазин-2- или -3-ил, 1,4-диоксин-2- или -3-ил, 1,4-тиазин-2- или -3-ил, 1,2,3-тиазинил, 1,2,4-тиазинил, 1,3,5-тиазин-2-, -4- или -6-ил, тиено[2,3-б]фуран-2-, -3-, -4- или -5-ил, бензимидазол-1-ил, -2-ил, -4-ил, -5-ил, -6-ил или -7-ил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензопиразолил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоксазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоксазолил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиазолил, 1,3-бензотиазол-2-ил, -4-ил, -5-ил, -6-ил или -7-ил, 1,3-бензодиоксол-4-ил, -5-ил, -6-ил или -7-ил, бензотриазол-1-ил, -4-ил, -5-ил, -6-ил или -7-ил, 1-, 2-тиантренил, 3-, 4- или 5-изобензофуранил, 1-, 2-, 3-, 4- или 9-ксантенил, 1-, 2-, 3- или 4-феноксатианил, 2-, 3-пиридинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-индолизинил, 2-, 3-, 4- или 5-изоиндолил, 1Н-индазол-1-ил, -3-ил, -4-ил, -5-ил, -6-ил или -7-ил, 2Н-индазол-2-ил, -3-ил, -4-ил, -5-ил, -6-ил или -7-ил, имидазо[2,1-б][1,3]тиазол-2-ил, имидазо[2,1-б][1,3]тиазол-3-ил, имидазо[2,1-б][1,3]тиазол-5-ил или имидазо[2,1-б][1,3]тиазол-6-ил, имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил, имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил, имидазо[1,2-а]пиридин-4-ил, имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил, имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил или имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил, тетразоло[1,5-а]пиридин-5-ил, тетразоло[1,5-а]пиридин-6-ил, тетразоло[1,5-а]пиридин-7-ил или тетразоло[1,5-а]пиридин-8-ил, 2-, 6-, 7- или 8-пуринил, 4-, 5- или 6-фталазинил, 2-, 3- или 4-нафтиридинил, 2-, 5- или 6-хиноксалинил, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хиназолинил, 1-, 2-, 3- или 4-хинолизинил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолинил(хинолил), 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хиназолил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолинил(изохинолил), 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-циннолинил, 2-, 4-, 6- или 7-птеридинил, 1-, 2-, 3-, 4- или 9-карбазолил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-карболинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-фенантридинил, 1-, 2-, 3- или 4-акридинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-перимидинил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-(1,7)фенантролинил, 1- или 2-феназинил, 1-, 2-, 3-, 4- или 10-фенотиазинил, 3- или 4-фуразанил, 1-, 2-, 3-, 4- или 10-феноксазинил или их дополнительно замещенные производные.

"Необязательно замещенный гетероарил" означает гетероарил необязательно с одним или несколькими заместителями (например 1-4 заместителями, например, 1, 2, 3 или 4), выбранными из тех, которые определены выше для замещенного арила.

Выражение "оксо", как используется в данном документе, означает группу =O.

Выражение "алкокси" или "алкилокси", как используется в данном документе, означает радикал с формулой -OR<sup>b</sup>, где R<sup>b</sup> представляет собой алкил. Предпочтительно алкокси представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси. Неограничивающие примеры подходящих алкокси включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси и гексилокси. При замещении атома кислорода в алкоксигруппе на серу полученный в результате радикал называют тиоалкокси. "Галогеналкокси" представляет собой алкоксигруппу, где один или несколько атомов водорода в алкильной группе замещены галогеном. Неограничивающие примеры подходящих галогеналкокси включают фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, 1,1,2,2-тетрафторэтокси, 2-фторэтокси, 2-хлорэтокси, 2,2-дифторэтокси, 2,2,2-трихлорэтокси; трихлорметокси, 2-бромэтокси, пентафторэтил, 3,3,3-трихлорпропокси, 4,4,4-трихлорбутокси.

Выражение "арилокси", как используется в данном документе, означает группу -O-арил, где арил определен выше.

Выражение "арилкарбонил" или "ароил", как используется в данном документе, означает группу -C(O)-арил, где арил определен выше.

Выражение "гетероциклик-алкил", сам по себе или как часть других заместителей, означает группу с одной из вышеупомянутых гетероциклических групп, присоединенных к одной из вышеупомянутых алкильных групп, т. е. к группе -R<sup>d</sup>-R<sup>c</sup>, где R<sup>d</sup> представляет собой алкилен или алкилен, замещенный алкильной группой, а R<sup>c</sup> представляет собой гетероциклическую группу.

Выражение "карбокси", или "карбоксил", или "гидроксикарбонил", сам по себе или как часть другого заместителя, означает группу -CO<sub>2</sub>H. Таким образом, карбоксиалкил представляет собой алкильную группу, определенную выше, с по меньшей мере одним заместителем, который представляет собой -CO<sub>2</sub>H.

Выражение "алкоксикарбонил", сам по себе или как часть другого заместителя, означает карбоксильную группу, связанную с алкильным радикалом, т. е. с образованием -C(=O)OR<sup>e</sup>, где R<sup>e</sup> является таким, как определено выше для алкила.

Выражение "алкилкарбонилокси", сам по себе или как часть другого заместителя, означает -O-C(=O)R<sup>e</sup>, где R<sup>e</sup> является таким, как определено выше для алкила.

Выражение "алкилкарбониламино", сам по себе или как часть другого заместителя, означает группу формулы  $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}$  или  $-\text{NR}'(\text{C}=\text{O})\text{R}$ , где каждый из R и R' независимо являются алкилом или замещенным алкилом.

Выражение "тиокарбонил", сам по себе или как часть другого заместителя, означает группу  $-\text{C}(=\text{S})-$ .

Выражение "алкокси", сам по себе или как часть другого заместителя, означает группу, включающую атом кислорода, присоединенный к одной необязательно замещенной прямой или разветвленной алкильной группе, циклоалкильной группе, аралкилу или циклоалкилалкильной группе. Неограничивающие примеры подходящих алкоксигрупп включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изо-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, гексанокси и т. п.

Выражение "галоген" или "галогенид" в качестве группы или части группы является обобщающим для фтора, хлора, брома или йода.

Выражение "галогеналкил" отдельно или в сочетании означает алкильный радикал с определенным выше значением, где один или несколько атомов водорода замещены галогеном, определенным выше. Неограничивающие примеры таких галогеналкильных радикалов включают хлорметил, 1-бромэтил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 1,1,1-трифторэтил и т. п.

Выражение "галогенарил" отдельно или в сочетании означает арильный радикал с определенным выше значением, где один или несколько атомов водорода замещены галогеном, определенным выше.

Выражение "галогеналкокси" отдельно или в сочетании означает группу формулы  $-\text{O-алкил}$ , где алкильная группа замещена 1, 2 или 3 атомами галогена. Например, "галогенокси" включает  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCF}_2$ ,  $-\text{OCN}_2\text{F}$ ,  $-\text{O-CF}_2\text{-CF}_3$ ,  $-\text{O-CH}_2\text{-CF}_3$ ,  $-\text{O-CH}_2\text{-CHF}_2$  и  $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{F}$ .

Используемое во всем описании настоящего изобретения выражение "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода на атоме, указанном в фразе с применением "замещенный", замещен на выбранное из указанной группы при условии, что главная валентность указанного атома не превышена, и что замена приводит к химически стабильному соединению, т. е. соединению, которое является достаточно устойчивым, для того чтобы его можно было выделить с подходящей степенью чистоты из реакционной смеси и составить в терапевтическое средство.

Использующиеся в данном документе выражения, такие как "алкил, арил или циклоалкил, при этом каждый является необязательно замещенным" или "алкил, арил или циклоалкил, необязательно замещенный", означают необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил и необязательно замещенный циклоалкил.

Как описано в данном документе, некоторые из соединений по настоящему изобретению могут содержать один или несколько асимметричных атомов углерода, которые выступают в качестве хиральных центров, что может приводить к различным оптическим формам (например, энантиомерам или диастереоизомерам). Настоящее изобретение включает все такие оптические формы во всех возможных конфигурациях, а также их смеси.

В общем, специалисту в данной области будет понятно из вышеприведенного, что соединения по настоящему изобретению могут существовать в форме различных изомеров и/или таутомеров, в том числе без ограничения геометрических изомеров, конформационных изомеров, E/Z-изомеров, стереохимических изомеров (т. е. энантиомеров и диастереоизомеров) и изомеров, которые соответствуют наличию таких же заместителей в различных положениях в кольцах, присутствующих в соединениях по настоящему изобретению. Все такие возможные изомеры, таутомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения.

Используемое во всем описании настоящего изобретения выражение "соединения по настоящему изобретению" или похожее выражение понимают как включающее соединения общей формулы I и любую их подгруппу. Это выражение также означает соединения, отображенные в примерах, их производные, N-оксиды, соли, сольваты, гидраты, стереоизомерные формы, рацемические смеси, таутомерные формы, оптические изомеры, аналоги, пролекарственные средства, сложные эфиры и метаболиты, а также их аналоги с кватернизованными атомами азота. N-оксидные формы указанных соединений понимают как включающие соединения, где один или несколько атомов азота окислены до так называемого N-оксида.

Как используется в данном описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа также включают ссылки на множественное число, если в контексте четко не указано иное. Как пример, "соединение" означает одно соединение или более одного соединения.

Описанные выше выражения и другие, используемые в данном описании, хорошо понятны специалистам в данной области.

В следующем варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединения формулы I, как описано выше в данном документе, где  $\text{R}^1$  выбран из группы, включающей водород,  $\text{C}_1$ -алкил и  $\text{C}_{3-6}$ -циклоалкил; в частности представляет собой водород.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединения формулы I, где

X представляет собой водород или галоген; в частности галоген; более конкретно, фтор;

Y представляет собой  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$  или  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ ;

каждый из  $Z^1$ ,  $Z^2$  и  $Z^3$  независимо выбран из группы, включающей С, N, O и S; в частности из группы, включающей С и N; более конкретно, каждый из  $Z^1$ ,  $Z^2$  и  $Z^3$  представляет собой С;

$R^1$  выбран из группы, включающей водород,  $C_{1-20}$ алкил и  $C_{3-15}$ циклоалкил; в частности представляет собой водород;

$R^2$  выбран из группы, включающей водород,  $C_{1-20}$ алкил, галоген и  $C_{1-20}$ алкокси;

$R^3$  выбран из группы, включающей  $C_{1-20}$ алкил,  $C_{3-20}$ алкенил,  $C_{3-20}$ алкинил,  $C_{3-15}$ циклоалкил, арил, гетероарил и  $C_{3-19}$ гетероциклик; где указанные  $C_{1-20}$ алкил,  $C_{3-20}$ алкенил,  $C_{3-20}$ алкинил,  $C_{3-15}$ циклоалкил, арил, гетероарил и  $C_{3-19}$ гетероциклик необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо, карбонил, амино, амидо, циано, арил, гетероарил,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-15}$ циклоалкил,  $C_{3-19}$ гетероциклик,  $C_{1-20}$ алкокси, галоген- $C_{1-20}$ алкил, тиол,  $C_{1-20}$ алкилтио, карбоновую кислоту, ациламино,  $C_{1-20}$ алкиловые сложные эфиры, карбамат, тиоамидо, мочевину и сульфонамило; и

$n=0$  или 1; в частности  $n=1$ .

В следующем варианте осуществления настоящего изобретение предусматривает соединения формулы I, как описано выше в данном документе, где

$R^2$  выбран из группы, включающей водород,  $C_{1-20}$ алкил и галоген; в частности из группы, включающей водород,  $C_{1-6}$ алкил и галоген; более конкретно, из группы, включающей водород, метил и фтор;

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретение предусматривает соединения формулы I, как описано выше в данном документе, где

$R^3$  выбран из группы, включающей  $C_{1-20}$ алкил,  $C_{3-20}$ алкенил,  $C_{3-20}$ алкинил,  $C_{3-15}$ циклоалкил, арил, гетероарил и  $C_{3-19}$ гетероциклик; где указанные  $C_{1-20}$ алкил,  $C_{3-20}$ алкенил и  $C_{3-20}$ алкинил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо, карбонил, амино, амидо, циано, арил, гетероарил,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-15}$ циклоалкил,  $C_{3-19}$ гетероциклик,  $C_{1-20}$ алкиламино, ди( $C_{1-20}$ алкил)амино,  $C_{1-20}$ алкокси, галоген- $C_{1-20}$ алкокси, галоген- $C_{1-20}$ алкил, тиол,  $C_{1-20}$ алкилтио, карбоновую кислоту, ациламино,  $C_{1-20}$ алкиловые сложные эфиры, карбамат, тиоамидо, мочевину и сульфонамило;

в частности,  $R^3$  выбран из группы, включающей  $C_{1-20}$ алкил,  $C_{3-20}$ алкенил,  $C_{3-20}$ алкинил,  $C_{3-15}$ циклоалкил, арил, гетероарил и  $C_{3-19}$ гетероциклик; где указанный  $C_{1-20}$ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо, карбонил, амино, амидо, циано, арил, гетероарил,  $C_{3-15}$ циклоалкил,  $C_{3-19}$ гетероциклик,  $C_{1-20}$ алкиламино, ди( $C_{1-20}$ алкил)амино,  $C_{1-20}$ алкокси, галоген- $C_{1-20}$ алкокси, галоген- $C_{1-20}$ алкил, тиол,  $C_{1-20}$ алкилтио, карбоновую кислоту, ациламино,  $C_{1-20}$ алкиловые сложные эфиры, карбамат, тиоамидо, мочевину и сульфонамило.

В следующем варианте осуществления настоящего изобретение предусматривает соединения формулы I, как описано выше в данном документе, где

$R^3$  выбран из группы, включающей  $C_{1-20}$ алкил,  $C_{3-20}$ алкенил,  $C_{3-20}$ алкинил и арил; где указанные  $C_{1-20}$ алкил,  $C_{3-20}$ алкенил,  $C_{3-20}$ алкинил и арил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо, карбонил, амино, амидо, циано, арил, гетероарил,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-15}$ циклоалкил,  $C_{3-19}$ гетероциклик,  $C_{1-20}$ алкиламино, ди( $C_{1-20}$ алкил)амино,  $C_{1-20}$ алкокси, галоген- $C_{1-20}$ алкокси, галоген- $C_{1-20}$ алкил, тиол,  $C_{1-20}$ алкилтио, карбоновую кислоту, ациламино,  $C_{1-20}$ алкиловые сложные эфиры, карбамат, тиоамидо, мочевину и сульфонамило; в частности,  $R^3$  выбран из группы, включающей  $C_{1-20}$ алкил,  $C_{3-20}$ алкенил,  $C_{3-20}$ алкинил и арил; где указанный  $C_{1-20}$ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо, карбонил, амино, амидо, циано, арил, гетероарил,  $C_{3-15}$ циклоалкил,  $C_{3-19}$ гетероциклик,  $C_{1-20}$ алкиламино, ди( $C_{1-20}$ алкил)амино,  $C_{1-20}$ алкокси, галоген- $C_{1-20}$ алкокси, галоген- $C_{1-20}$ алкил, тиол,  $C_{1-20}$ алкилтио, карбоновую кислоту, ациламино,  $C_{1-20}$ алкиловые сложные эфиры, карбамат, тиоамидо, мочевину и сульфонамило.

В конкретном варианте осуществления настоящего изобретение предусматривает соединения формулы I, как описано выше в данном документе, где указанные один или несколько необязательных заместителей для  $R^3$  выбраны из группы, включающей галоген, гидроксил, нитро, амино, циано, арил, гетероарил,  $C_{3-15}$ циклоалкил,  $C_{3-19}$ гетероциклик,  $C_{1-20}$ алкиламино, ди( $C_{1-20}$ алкил)амино,  $C_{1-20}$ алкокси и галоген- $C_{1-20}$ алкил; в частности из группы, включающей циано,  $C_{3-15}$ циклоалкил,  $C_{3-19}$ гетероциклик,  $C_{1-20}$ алкокси, ди( $C_{1-20}$ алкил)амино, арил и гетероарил; более конкретно, из циано,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{3-6}$ гетероциклила,  $C_{1-6}$ алкокси, ди( $C_{1-6}$ алкил)амино, арила и гетероарила.

Целью настоящего изобретения также является обеспечение таких соединений формулы I, где применяется одно или несколько из следующих ограничений:

Х представляет собой галоген; в частности фтор;

Y представляет собой  $-C(=O)-NH-$ ;

каждый из  $Z^1$ ,  $Z^2$  и  $Z^3$  независимо выбран из С и N;

$Z^1$ ,  $Z^2$  и  $Z^3$  представляют собой С;

$R^1$  представляет собой водород;

$R^2$  выбран из группы, включающей водород,  $C_{1-20}$ алкил и галоген; в частности из водорода, С1.

алкила и галогена; более конкретно, из водорода, метила и фтора;

$R^2$  представляет собой водород;

$R^2$  представляет собой фтор;

$R^3$  выбран из группы, включающей  $C_{1-20}$ алкил,  $C_{3-20}$ алкенил,  $C_{3-20}$  алкинил,  $C_{3-15}$ циклоалкил, арил, гетероарил и  $C_{3-19}$ гетероциклик; где указанные  $C_{1-20}$ алкил,  $C_{3-20}$ алкенил и  $C_{3-20}$ алкинил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо, карбонил, амино, амидо, циано, арил, гетероарил,  $C_{3-15}$ циклоалкил,  $C_{3-19}$ гетероциклик,  $C_{1-20}$ алкиламино, ди( $C_{1-20}$ алкил)амино,  $C_{1-20}$ алкокси, галоген- $C_{1-20}$ алкокси, галоген- $C_{1-20}$ алкил, тиол,  $C_{1-20}$ алкилтио, карбоновую кислоту, ациламино,  $C_{1-20}$ алкиловые сложные эфиры, карбамат, тиоамидо, мочевину и сульфонамило; в частности  $R^3$  выбран из группы, включающей  $C_{1-20}$  алкил,  $C_{3-20}$ алкенил,  $C_{3-20}$ алкинил,  $C_{3-15}$ циклоалкил, арил, гетероарил и  $C_{3-19}$ гетероциклик; где указанный  $C_{1-20}$ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо, карбонил, амино, амидо, циано, арил, гетероарил,  $C_{3-15}$ циклоалкил,  $C_{3-19}$ гетероциклик,  $C_{1-20}$ алкиламино, ди( $C_{1-20}$ алкил)амино,  $C_{1-20}$ алкокси, галоген- $C_{1-20}$ алкокси, галоген- $C_{1-20}$  алкил, тиол,  $C_{1-20}$ алкилтио, карбоновую кислоту, ациламино,  $C_{1-20}$ алкиловые сложные эфиры, карбамат, тиоамидо, мочевину и сульфонамило.

$R^3$  выбран из группы, включающей  $C_{1-20}$ алкил,  $C_{3-20}$ алкенил,  $C_{3-20}$  алкинил и арил; где указанные  $C_{1-20}$ алкил,  $C_{3-20}$ алкенил,  $C_{3-20}$ алкинил и арил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо, карбонил, амино, амидо, циано, арил, гетероарил,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-15}$ циклоалкил,  $C_{3-19}$  гетероциклик,  $C_{1-20}$ алкиламино, ди( $C_{1-20}$ алкил)амино,  $C_{1-20}$ алкокси, галоген- $C_{1-20}$ алкокси, галоген- $C_{1-20}$ алкил, тиол,  $C_{1-20}$ алкилтио, карбоновую кислоту, ациламино,  $C_{1-20}$ алкиловые сложные эфиры, карбамат, тиоамидо, мочевину и сульфонамило; в частности  $R^3$  выбран из группы, включающей  $C_{1-20}$ алкил,  $C_{3-20}$ алкенил,  $C_{3-20}$ алкинил и арил; где указанный  $C_{1-20}$ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо, карбонил, амино, амидо, циано, арил, гетероарил,  $C_{3-15}$ циклоалкил,  $C_{3-19}$  гетероциклик,  $C_{1-20}$ алкиламино, ди( $C_{1-20}$ алкил)амино,  $C_{1-20}$ алкокси, галоген- $C_{1-20}$ алкокси, галоген- $C_{1-20}$ алкил, тиол,  $C_{1-20}$ алкилтио, карбоновую кислоту, ациламино,  $C_{1-20}$ алкиловые сложные эфиры, карбамат, тиоамидо, мочевину и сульфонамило.

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо, карбонил, амино, амидо, циано, арил, гетероарил,  $C_{3-15}$ циклоалкил,  $C_{3-19}$ гетероциклик,  $C_{1-20}$ алкиламино, ди( $C_{1-20}$ алкил)амино,  $C_{1-20}$ алкокси, галоген- $C_{1-20}$ алкокси, галоген- $C_{1-20}$ алкил, тиол,  $C_{1-20}$ алкилтио, карбоновую кислоту, ациламино,  $C_{1-20}$ алкиловые сложные эфиры, карбамат, тиоамидо, мочевину и сульфонамило;

указанные один или несколько необязательных заместителей для  $R^3$  выбраны из группы, включающей галоген, гидроксил, нитро, амино, циано, арил, гетероарил,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-15}$ циклоалкил,  $C_{3-19}$ гетероциклик,  $C_{1-20}$ алкиламино, ди( $C_{1-20}$ алкил)амино,  $C_{1-20}$ алкокси и галоген- $C_{1-20}$ алкил; в частности из группы, включающей циано,  $C_{3-15}$ циклоалкил,  $C_{3-19}$ гетероциклик,  $C_{1-20}$ алкокси, ди( $C_{1-20}$ алкил)амино, арил и гетероарил; более конкретно, из циано,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{3-6}$ гетероциклила,  $C_{1-6}$ алкокси, ди( $C_{1-6}$ алкил)амино, арила и гетероарила;

указанные один или несколько необязательных заместителей для  $R^3$  выбраны из группы, включающей циано,  $C_{3-6}$ циклоалкил, пирролидинил, тетрагидрофуранил,  $C_{1-6}$ алкокси, ди( $C_{1-6}$ алкил)амино, фенил и пиридинил;

$n=1$ .

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со схемами реакций, представленными в примерах далее в данном документе, но специалист в данной области поймет, что эти примеры являются исключительно иллюстративными для настоящего изобретения, и что соединения по настоящему изобретению могут быть получены любым из нескольких общепринятых способов синтеза, широко применяемых специалистами в области органической химии.

В предпочтительном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению пригодны в качестве ингибиторов киназ либо *in vitro*, либо *in vivo*, более конкретно, для ингибирования по меньшей мере одной ROCK-киназы, выбранной из ROCKI и ROCKII, в частности, в качестве легкоразрушающихся ингибиторов ROCK. Соответственно настоящее изобретение предусматривает соединения, которые определены в данном документе, или композицию, содержащую указанное (указанные) соединение (соединения), для применения в качестве медикамента.

Настоящее изобретение также предусматривает применение соединения, которое определено выше в данном документе, или применение композиции, содержащей указанное соединение, в качестве медикамента для людей или животных, в частности для предупреждения и/или лечения по меньшей мере одного заболевания или расстройства, в которое вовлечена ROCK, такого как заболевания, связанные с функцией клеток гладкой мускулатуры, воспалением, фиброзом, чрезмерной клеточной пролиферацией, чрезмерным развитием кровеносных сосудов, повышенной реактивностью, барьерной дисфункцией, нейродегенерацией и ремоделированием.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретение предусматривает применение

соединения, которое определено выше в данном документе, или применение композиции, содержащей указанное соединение, в предупреждении и/или лечении по меньшей мере одного заболевания или расстройства, выбранного из группы, включающей заболевания глаз; заболевания дыхательных путей; заболевания глотки, носа и ушей; кишечные заболевания; сердечно-сосудистые заболевания и сосудистые болезни; воспалительные заболевания; неврологические нарушения и расстройства ЦНС; пролиферативные заболевания; заболевания почек; сексуальную дисфункцию; заболевания костей; доброкачественную гиперплазию предстательной железы, отторжение трансплантата, спазм, гипертензию, хроническое обструктивное заболевание мочевого пузыря и аллергию.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретение предусматривает применение соединения, которое определено выше в данном документе, или применение композиции, содержащей указанное соединение, в предупреждении и/или лечении заболеваний глаз, в том числе без ограничения ретинопатии, невропатии зрительного нерва, глаукомы и дегенеративных заболеваний сетчатки глаза, таких как дегенерация желтого пятна, пигментная дистрофия сетчатки, и воспалительных заболеваний глаз (таких как переднийuveит, панuveит, интермедиарныйuveит и заднийuveит), заболеваний роговицы (таких как без ограничения дистрофия Фукса и кератит), нарушений заживления ран роговицы и глазной боли, и/или для предупреждения, лечения и/или облегчения ассоциированных с ними осложнений и/или симптомов.

В другом варианте осуществления настоящего изобретение предусматривает применение соединения, которое определено выше в данном документе, или применение композиции, содержащей указанное соединение, в предупреждении и/или лечении заболеваний дыхательных путей, в том числе без ограничения, фиброза легких, эмфиземы, хронического бронхита, астмы, фиброза, воспаления легких, муковисцидоза, хронического обструктивного заболевания легких (COPD); бронхита, ринита и синдрома острой дыхательной недостаточности, и/или для предупреждения, лечения и/или облегчения ассоциированных с ними осложнений и/или симптомов.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретение предусматривает применение соединения, которое определено выше в данном документе, или применение композиции, содержащей указанное соединение, в предупреждении и/или лечении сердечно-сосудистых заболеваний и сосудистых болезней, в том числе без ограничения, легочной гипертензии и сужения легочных сосудов, и/или для предупреждения, лечения и/или облегчения ассоциированных с ними осложнений и/или симптомов.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретение предусматривает применение соединения, которое определено выше в данном документе, или применение композиции, содержащей указанное соединение, в предупреждении и/или лечении заболеваний глотки, носа и ушей, в том числе без ограничения проблем, связанных с придаточными пазухами носа, проблем со слухом, зубной боли, тонзиллита, язвы и ринита.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретение предусматривает применение соединения, которое определено выше в данном документе, или применение композиции, содержащей указанное соединение, в предупреждении и/или лечении кожных заболеваний, в том числе без ограничения, гиперкератоза, паракератоза, гипергранулема, акантоза, дискератоза, межклеточного отека и образования язв.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретение предусматривает применение соединения, которое определено выше в данном документе, или применение композиции, содержащей указанное соединение, в предупреждении и/или лечении кишечных заболеваний, в том числе без ограничения, воспалительного заболевания кишечника (IBD), язвенного колита, гастроэнтерита, непроходимости кишечника, илеита, аппендицита и болезни Крона.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретение предусматривает применение соединения, которое определено выше в данном документе, или применение композиции, содержащей указанное соединение, в предупреждении и/или лечении воспалительных заболеваний, в том числе без ограничения, контактного дерматита, атопического дерматита, псориаза, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона и язвенного колита, и/или для предупреждения, лечения и/или облегчения ассоциированных с ними осложнений, и/или симптомов, и/или воспалительных реакций.

В другом варианте осуществления настоящего изобретение предусматривает применение соединения, которое определено выше в данном документе, или применение композиции, содержащей указанное соединение, в предупреждении, лечении и/или контроле неврологических нарушений и расстройств ЦНС, в том числе без ограничения, невропатической боли. Соединения по настоящему изобретению, таким образом, пригодны для предупреждения нейродегенерации и стимулирования нейрогенеза при различных неврологических нарушениях и/или для предупреждения, лечения и/или облегчения ассоциированных с ними осложнений и/или симптомов.

В другом варианте осуществления настоящего изобретение предусматривает применение соединения, которое определено выше в данном документе, или применение композиции, содержащей указанное соединение, в предупреждении и/или лечении пролиферативных заболеваний, таких как без ограничения, рак молочной железы, толстой кишки, кишечника, кожи, головы и шеи, нервных клеток, матки, по-

чек, легкого, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы или щитовидной железы; болезнь Кастлемана; саркома; малигнома; и меланома; и/или для предупреждения, лечения и/или облегчения ассоциированных с ними осложнений, и/или симптомов, и/или воспалительных реакций.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает применение соединения, которое определено выше в данном документе, или применение композиции, содержащей указанное соединение, в предупреждении и/или лечении заболеваний почек, в том числе без ограничения, фиброза почек или почечной дисфункции; и/или для предупреждения, лечения и/или облегчения ассоциированных с ними осложнений, и/или симптомов, и/или воспалительных реакций.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает применение соединения, которое определено выше в данном документе, или применение композиции, содержащей указанное соединение, в предупреждении и/или лечении сексуальной дисфункции, в том числе без ограничения, гипогонадизма, заболеваний мочевого пузыря, гипертензии, диабета или последствий операции на органах таза; и/или для лечения сексуальной дисфункции, ассоциированной с лечением с применением некоторых лекарственных средств, таких как лекарственные средства, применяемые для лечения гипертензии, депрессии или тревоги.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает применение соединения, которое определено выше в данном документе, или применение композиции, содержащей указанное соединение, в предупреждении и/или лечении заболеваний костей, в том числе без ограничения, остеопороза и остеоартрита; и/или для предупреждения, лечения и/или облегчения ассоциированных с ними осложнений, и/или симптомов, и/или воспалительных реакций.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает применение соединения, которое определено выше в данном документе, или применение композиции, содержащей указанное соединение, в предупреждении и/или лечении заболеваний и расстройств, таких как доброкачественная гиперплазия предстательной железы, отторжение трансплантата, спазм, хроническое обструктивное заболевание мочевого пузыря и аллергия, и/или для предупреждения, лечения и/или облегчения ассоциированных с ними осложнений и/или симптомов.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает применение соединения, которое определено выше в данном документе, или применение композиции, содержащей указанное соединение, в предупреждении и/или лечении заболеваний глаз.

#### Способ лечения.

Настоящее изобретение также предусматривает способ предупреждения и/или лечения по меньшей мере одного заболевания или расстройства, выбранного из группы, включающей заболевания глаз; заболевания дыхательных путей; сердечно-сосудистые заболевания и сосудистые болезни; воспалительные заболевания; неврологические нарушения и расстройства ЦНС; пролиферативные заболевания; заболевания почек; сексуальную дисфункцию; заболевания костей; доброкачественную гиперплазию предстательной железы; отторжение трансплантата; спазм; гипертензию; хроническое обструктивное заболевание мочевого пузыря и аллергию; причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или композиции, которые определены в данном документе.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ предупреждения и/или лечения заболеваний глаз, в том числе без ограничения, ретинопатии, невропатии зрительного нерва, глаукомы и дегенеративных заболеваний сетчатки глаза, таких как дегенерация желтого пятна, пигментная дистрофия сетчатки, и воспалительных заболеваний глаз (таких как переднийuveит, панuveит, интермедиарныйuveит и заднийuveит), заболеваний роговицы (таких как, без ограничения, дистрофия Фукса и кератит); причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или композиции, которые определены в данном документе.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ предупреждения и/или лечения заболеваний дыхательных путей, в том числе, без ограничения, фиброза легких, эмфиземы, хронического бронхита, астмы, фиброза, воспаления легких, муковисцидоза, хронического обструктивного заболевания легких (COPD), бронхита, ринита и синдрома острой дыхательной недостаточности; причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или композиции, которые определены в данном документе.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ предупреждения и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний и сосудистых болезней, в том числе, без ограничения, легочной гипертензии и сужения легочных сосудов; причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или композиции, которые определены в данном документе.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ предупреждения и/или лечения воспалительных заболеваний, в том числе, без ограничения, контактного дерматита, атопического дерматита, псориаза, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита, воспалительного заболевания кишечника, болезни

Крона и язвенного колита; причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или композиции, которые определены в данном документе.

В другом варианте осуществления настоящего изобретение предусматривает способ предупреждения и/или лечения неврологических нарушений и расстройств ЦНС, в том числе, без ограничения, невропатической боли. Соединения по настоящему изобретению, таким образом, пригодны для предупреждения нейродегенерации и стимулирования нейрогенеза при различных неврологических нарушениях; причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или композиции, которые определены в данном документе.

В другом варианте осуществления настоящего изобретение предусматривает способ предупреждения и/или лечения пролиферативных заболеваний, таких как, без ограничения, рак молочной железы, толстой кишки, кишечника, кожи, головы и шеи, нервных клеток, матки, почек, легкого, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы или щитовидной железы; болезни Кастлемана; лейкоза; саркомы; лимфомы; малигномы и меланомы; причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или композиции, которые определены в данном документе.

В другом варианте осуществления настоящего изобретение предусматривает способ предупреждения и/или лечения заболеваний почек, в том числе, без ограничения, фиброза почек или почечной дисфункции; причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или композиции, которые определены в данном документе.

В другом варианте осуществления настоящего изобретение предусматривает способ предупреждения и/или лечения сексуальной дисфункции, в том числе, без ограничения, гипогонадизма, заболеваний мочевого пузыря, гипертензии, диабета или последствий операции на органах таза; и/или для лечения сексуальной дисфункции, ассоциированной с лечением с применением некоторых лекарственных средств, таких как лекарственные средства, применяемые для лечения гипертензии, депрессии или тревоги; причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или композиции, которые определены в данном документе.

В другом варианте осуществления настоящего изобретение предусматривает способ предупреждения и/или лечения заболеваний костей, в том числе, без ограничения, остеопороза и остеоартрита; причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или композиции, которые определены в данном документе.

В другом варианте осуществления настоящего изобретение предусматривает способ предупреждения и/или лечения заболеваний и расстройств, таких как доброкачественная гиперплазия предстательной железы, отторжение трансплантата, спазм, хроническое обструктивное заболевание мочевого пузыря и аллергия; причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или композиции, которые определены в данном документе.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретение предусматривает способ предупреждения и/или лечения глаукомы, астмы, сексуальной дисфункции или COPD; причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или композиции, которые определены в данном документе.

В настоящем изобретении особое предпочтение отдается соединениям формулы I или любой их подгруппе, которые в описанном ниже анализе ингибиции в отношении ROCK ингибируют ROCK со значением IC<sub>50</sub> менее 10 мкМ, предпочтительно менее 1 мкМ, даже более предпочтительно менее 0,1 мкМ.

Указанное ингибирирование может осуществляться *in vitro* и/или *in vivo*, и если оно осуществляется *in vivo*, то оно предпочтительно осуществляется селективно, как определено выше.

Выражение "ROCK-опосредованное состояние" или "заболевание", как используется в данном документе, означает любое заболевание или другое вредоносное состояние, в котором, как известно, участвует ROCK. Выражение "ROCK-опосредованное состояние" или "заболевание" также означает те заболевания или состояния, которые можно облегчить посредством лечения с помощью ингибитора ROCK. Соответственно другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к лечению или уменьшению тяжести одного или нескольких заболеваний, в которых, как известно, участвует ROCK.

Для фармацевтического применения соединения по настоящему изобретению могут применяться в виде свободной кислоты или основания, и/или в форме фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты и/или основания (например, полученной с нетоксичными органическими или неорганическими кислотами или основаниями), в форме гидрата, сольваты и/или комплекса, и/или в форме либо пролекарственного средства, либо предшественника лекарственного средства, такого как сложный эфир. Как используется в данном документе, и если не указано иное, выражение "сольват" включает любую комбинацию, которую можно получить с помощью соединения по настоящему изобретению с подходящим неорганическим растворителем (например, гидраты) или органическим растворителем.

Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению, т. е. в форме растворимых в воде, масле или диспергируемых продуктов, включают обычные нетоксичные соли, которые

получают, например, из неорганических или органических кислот или оснований. Примеры таких солей присоединения кислот включают ацетат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, хлоргидрат, бромгидрат, йодгидрат, 2-гидрокситетансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафтиалинсульфонат, никотинат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, тозилат и ундеканоат.

Как правило, для фармацевтического применения соединения по настоящему изобретению могут быть составлены в виде фармацевтического препарата или фармацевтической композиции, содержащих по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель и/или вспомогательное средство и необязательно одно или несколько дополнительных фармацевтически активных соединений.

В качестве неограничивающих примеров, такой состав может быть в форме, подходящей для перорального введения, для парентерального введения (такого как внутримышечная или подкожная инъекция или внутривенное вливание), для локального введения (в том числе глазного), для введения с помощью ингаляции, с помощью накожного пластиря, с помощью имплантата, с помощью суппозитория и т. д. Такие подходящие формы для введения, которые могут быть твердыми, полужидкими или жидкими в зависимости от способа введения, а также способы и носители, разбавители и наполнители, используемые при их получении, будут очевидны специалисту в данной области.

Некоторые предпочтительные, но не ограничивающие примеры таких препаратов включают таблетки, пилюли, порошки, пастилки, пакеты-саше, крахмальные капсулы, крепкие настои, суспензии, эмульсии, растворы, сиропы, аэрозоли, мази, кремы, лосьоны, мягкие и твердые желатиновые капсулы, суппозитории, глазные капли, стерильные растворы для инъекций и стерильные фасованные порошки (которые обычно перед использованием ресусцинируют) для струйного введения и/или для непрерывного введения, которые могут быть составлены с носителями, наполнителями и разбавителями, подходящими непосредственно для этих составов, таких как лактоза, декстроза, сахароза, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакантовая камедь, желатин, силикат кальция, микрокристаллическая целлюлоза, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, целлюлоза, (стерильная) вода, метилцеллюлоза, метил- и пропилгидроксибензоаты, тальк, стеарат магния, пищевые масла, растительные масла и минеральные масла или их подходящие смеси. Составы могут необязательно содержать другие фармацевтически активные вещества (которые могут приводить или не приводить к синергическому эффекту с соединениями по настоящему изобретению) и другие вещества, которые обычно используют в фармацевтических составах, такие как смазывающие средства, увлажняющие средства, эмульгирующие и суспенцирующие средства, диспергирующие средства, дезинтегранты, объемообразующие средства, заполнители, консерванты, подсластители, ароматизаторы, регуляторы расхода, средства, способствующие высвобождению, и т. д. Композиции также могут быть составлены так, чтобы обеспечивать быстрое, продолжительное или отсроченное высвобождение активного соединения(соединений), содержащегося(содержащихся) в них, например, с использованием липосом или гидрофильных полимерных матриц, в основе которых лежат натуральные гели или синтетические полимеры. Для того чтобы повысить растворимость и/или стабильность соединений в фармацевтической композиции по настоящему изобретению, может быть предпочтительным применение  $\alpha$ -,  $\beta$ - или  $\gamma$ -циклогексстринов или их производных.

Кроме того, сорасторовители, такие как спирты, могут улучшать растворимость и/или стабильность соединений. При получении водных композиций добавление солей соединений по настоящему изобретению может быть целесообразным вследствие их повышенной растворимости в воде.

При лечении боли соединения по настоящему изобретению могут применяться местно. Для местного введения соединения могут преимущественно применяться в форме спрея, мази или трансдермального пластиря или в другой подходящей форме для местного, трансдермального и/или интранадермального введения.

Растворы, гели, таблетки и т. п. для офтальмического применения зачастую получают с использованием физиологического раствора, геля или наполнителя в качестве основной среды. Предпочтительно, чтобы офтальмические составы были получены с комфорным pH при использовании подходящей буферной системы.

Более конкретно, композиции могут быть составлены в фармацевтический состав, содержащий терапевтически эффективное количество частиц, состоящих из твердой дисперсии соединений по настоящему изобретению и одного или нескольких фармацевтически приемлемых растворимых в воде полимеров.

Выражение "твёрдая дисперсия" означает систему в твёрдом состоянии (в отличие от жидкого или газообразного состояния), содержащую по меньшей мере два компонента, где один компонент диспергирован более или менее равномерно в другом компоненте или компонентах. Если указанная дисперсия компонентов является такой, что вся система химически и физически однородна или гомогенна или же состоит из одной фазы, как определено по термодинамике, такую твёрдую дисперсию называют "твёрдой дисперсией".

дым раствором". Твердые растворы являются предпочтительными физическими системами, так как компоненты в них обычно легко биодоступны для организмов, которым их вводят.

Кроме того, удобно составлять соединения в форме наночастиц, которые имеют модификатор поверхности, адсорбированный на их поверхности в количестве, достаточном для сохранения эффективного среднего размера частиц менее 1000 нм. Подходящие модификаторы поверхности предпочтительно могут быть выбраны из известных органических и неорганических фармацевтических наполнителей. Такие наполнители включают разные полимеры, низкомолекулярные олигомеры, природные вещества и поверхностно-активные вещества. Предпочтительные модификаторы поверхности включают неионные и анионные поверхностно-активные вещества.

Еще один представляющий интерес способ составления соединений по настоящему изобретению предусматривает фармацевтическую композицию, в которой соединения включают в гидрофильные полимеры, и эту смесь наносят в качестве пленки-покрытия на множество маленьких гранул, таким образом получая композицию с хорошей биодоступностью, которую просто производить и которая является подходящей для получения фармацевтических лекарственных форм для перорального введения. Существует множество материалов, подходящих для применения в качестве ядер для гранул, если только указанные материалы фармацевтически приемлемы и имеют соответствующие размеры и прочность. Примерами таких материалов являются полимеры, неорганические вещества, органические вещества, сахарины и их производные.

Лекарственные препараты могут быть получены по сути известным способом, который обычно включает смешивание по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, и, если необходимо, совместно с другими фармацевтически активными соединениями, при необходимости в асептических условиях. Фармацевтические препараты по настоящему изобретению предпочтительно находятся в стандартной лекарственной форме и могут быть соответственно упакованы, например, в коробку, блистерную упаковку, флакон, со-суд, пакет-саше, ампулу или в любой другой подходящий держатель или контейнер для одной дозы или множества доз (которые могут быть соответствующим образом маркированы); необязательно с одной или несколькими информационными листами, содержащими информацию о продукте и/или инструкции по применению. Соединения можно вводить разными путями, в том числе пероральным, ректальным, глазным, трансдермальным, под кожным, внутримышечным или интраназальным путями, главным образом, в зависимости от конкретного применяемого препарата и состояния, которое необходимо вылечить или предупредить, и при этом пероральное и внутривенное введение, как правило, является предпочтительным. По меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению будет, как правило, вводиться в "эффективном количестве", под которым подразумевают любое количество соединения формулы I или любой его подгруппы, которое при соответствующем введении является достаточным, для того чтобы достичь необходимого терапевтического или профилактического эффекта у индивидуума, которому его вводят. Обычно в зависимости от состояния, которое необходимо предупредить или вылечить и пути введения такое эффективное количество будет обычно составлять от 0,001 до 1000 мг на килограмм массы тела пациента в сутки, чаще от 0,1 до 500 мг, как например от 1 до 250 мг, например приблизительно 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 или 250 мг на килограмм массы тела пациента в сутки, и его можно вводить в качестве однократной суточной дозы, разделенной на одно или несколько введений дозы в сутки, или, по сути, непрерывно. Количество(количества), которое необходимо ввести, путь введения и дополнительная схема лечения могут определяться лечащим врачом в зависимости от факторов, таких как возраст, пол и общее состояние пациента, а также от природы и тяжести заболевания/симптомов, которые подлежат лечению. Опять же, ссылаются на патентные документы US-A-6372778, US-A-6369086, US-A-6369087 и US-A-6372733 и на дополнительный вышеупомянутый прототип, а также на общепринятые справочники, такие как последнее издание Remington's Pharmaceutical Sciences.

В соответствии со способом согласно настоящему изобретению указанную фармацевтическую композицию можно вводить отдельно в различные моменты времени в ходе курса терапии или одновременно в разделенной или одной объединенной форме. Следовательно, следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все такие схемы одновременного или чередующегося лечения, а выражение "введение" следует истолковывать соответствующим образом.

С целью получения формы для перорального применения композиции по настоящему изобретению можно смешать с подходящими добавками, такими как наполнители, стабилизаторы или инертные разбавители, и привести с помощью обычных способов в соответствующие формы для введения, такие как таблетки, таблетки, покрытые оболочкой, твердые капсулы, водные, спиртовые или масляные растворы. Примерами подходящих инертных носителей являются гуммиарабик, окись магния, карбонат магния, фосфат калия, лактоза, глюкоза или крахмал, в частности кукурузный крахмал. В данном случае препарат может быть выполнен как в виде сухих, так и в виде влажных гранул. Подходящие масляные наполнители или растворители представляют собой растительные или животные масла, такие как подсолнечное масло или рыбий жир. Подходящие растворители для водных или спиртовых растворов представляют собой воду, этанол, растворы сахаров или их смеси. Полиэтиленгликоли и полипропиленгликоли также являются подходящими в качестве дополнительных вспомогательных средств применительно к

другим формам для введения. В виде таблеток с быстрым высвобождением эти композиции могут содержать микрокристаллическую целлюлозу, дикальция фосфат, крахмал, стеарат магния и лактозу и/или другие наполнители, связующие вещества, модифицирующие средства, разрыхлители, разбавители и скользящие вещества, известные в данной области техники.

При введении с помощью назального аэрозоля или ингаляции эти композиции могут быть получены в соответствии с хорошо известными в области фармацевтических составов методиками и могут быть получены в виде растворов в солевом растворе с применением бензинового спирта или других подходящих консервантов, стимуляторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других солюбилизирующих или диспергирующих средств, известных в данной области техники. Подходящими фармацевтическими составами для введения в форме аэрозолей или спреев являются, например, растворы, супензии или эмульсии соединений по настоящему изобретению или их физиологически приемлемых солей в фармацевтически приемлемом растворителе, таком как этанол или вода, или в смеси таких растворителей. При необходимости состав может дополнительно содержать также другие фармацевтические вспомогательные средства, такие как поверхностно-активные вещества, эмульгаторы и стабилизаторы, а также газ-вытеснитель.

Для подкожного введения соединение согласно настоящему изобретению, если необходимо с традиционно используемыми для этого веществами, такими как солюбилизаторы, эмульгаторы или дополнительные вспомогательные вещества, вводят в раствор, супензию или эмульсию. Соединение по настоящему изобретению может также быть лиофилизированным, и полученные лиофилизаты можно также применять, например, для изготовления препаратов для инъекций или вливаний. Пригодными растворителями являются, например, вода, физиологический раствор или спирты, например этанол, пропанол, глицерин, к тому же также сахарные растворы, такие как глюкозный раствор или раствор маннита, или, в качестве альтернативы, смеси различных упомянутых растворов. Растворы или супензии для инъекций могут быть составлены в соответствии с известным уровнем техники с использованием нетоксичных пригодных для парентерального введения растворителей или растворов, таких как маннит, 1,3-бутандиол, вода, раствор Рингера или изотонический раствор хлорида натрия, или пригодных диспергирующих или смачивающих и супендирующих средств, таких как стерильные, легкие, нелетучие масла, в том числе синтетические моно- или диглицериды, и жирные кислоты, в том числе олеиновая кислота.

В случае ректального введения в форме суппозиториев эти составы могут быть получены путем смешивания соединений согласно настоящему изобретению с подходящим нераздражающим наполнителем, таким как какао-масло, синтетические сложные эфиры глицерина или полиэтиленгликоли, которые являются твердыми при обычных температурах, но превращаются в жидкость и/или разжижаются в полости прямой кишки с высвобождением лекарственного средства.

В предпочтительных вариантах осуществления соединения и композиции по настоящему изобретению применяют местно, к примеру локально, или как в абсорбируемых, так и в неабсорбируемых формах выпуска.

Композиции представляют ценность в сфере ветеринарии, которая в контексте данного документа включает не только профилактику и/или лечение заболеваний у животных, но также для экономически важных животных, таких как крупный рогатый скот, свиньи, овцы, цыплята, рыбы и т. д. включает увеличение роста и/или массы животного и/или количества и/или качества мяса или других продуктов, получаемых из животного. Таким образом, в дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к композиции для применения в ветеринарии, которые содержат по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению и по меньшей мере один подходящий носитель (т. е. носитель, подходящий для применения в ветеринарии). Настоящее изобретение также относится к применению соединения по настоящему изобретению в получении такой композиции.

Настоящее изобретение далее будет проиллюстрировано с помощью следующих примеров синтеза и биологических примеров, которые никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения.

Примеры.

А. Физико-химические свойства соединений.

А.1. Чистота соединения.

Если не указано иное, чистоту соединений подтверждали с помощью жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (LC/MS).

А.2. Определение конфигурации.

Систему Кана-Ингольда-Прелога применяли для определения абсолютной конфигурации хирального центра, где четыре группы на асимметрическом углероде занимают места согласно ряду правил последовательности. Приведена ссылка на Cahn; Ingold; Prelog Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1966, 5, 385-415.

А.3. Стереохимия.

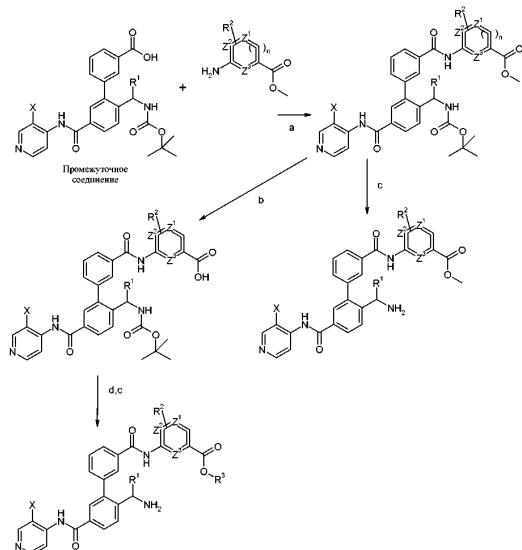
Специалисту в данной области известно, что конкретные энантиомеры (или диастереоизомеры) могут быть получены различными способами, такими как, без ограничения, хиральное разделение (например, соли, полученные с оптически активными кислотами или основаниями, можно применять для получения диастереоизомерных солей, что может облегчить разделение оптически активных изомеров соединений формулы I или любой их подгруппы), асимметрический синтез или препаративная хиральная хро-

матография. В случаях, когда это удобно, стереоизомеры могут быть получены, начиная с коммерческих материалов с известной конфигурацией (такие соединения включают, например, аминокислоты).

В. Синтез соединений.

В. 1. Соединения по настоящему изобретению.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены согласно следующим общим методикам.



Реакция а.

К раствору карбоновой кислоты (1 экв.) в органическом растворителе, таком как DMF, при необходимости добавляли при комнатной температуре соответствующий связывающий реагент (такой как TBTU (1,5 экв.)/ HOBr (0,3 экв.)) и DIEA (3-10 экв.). Через 5 мин добавляли соответствующий анилин (1,5 экв.), и смесь помешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Затем растворитель удаляли в условиях вакуума, и остаток разводили в EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После выпаривания растворителя остаток очищали фланш-хроматографией с элюированием, например DCM/EtOAc (100/0-50/50), с получением ожидаемого продукта в виде белого порошка.

Реакция б.

К суспензии соответствующего метилового сложного эфира в ацетонитриле/воде 2/1 по каплям добавляли раствор 1,6M LiOH в воде. Смесь помешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Затем добавляли раствор 0,5M HCl в воде до pH 4 и смесь экстрагировали EtOAc (x3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Растворитель удаляли в условиях вакуума с получением ожидаемого продукта в виде белого порошка. Соединение, как правило, применяли на следующем этапе без дополнительной очистки.

Реакция с.

Раствор или суспензию Вос-защищенного амина в DCM (или диоксане, или диэтиловом эфире) барботировали HCl (газ) при комнатной температуре в течение 5-10 мин. Смесь помешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Полученный осадок фильтровали, промывали эфиром (x3) и высушивали в условиях вакуума с получением соли ожидаемого продукта и HCl в виде белого порошка.

Реакция д.

К раствору карбоновой кислоты (1 экв.) в органическом растворителе, таком как DMF, при необходимости добавляли при комнатной температуре соответствующий связывающий реагент (такой как TBTU (1,5 экв.)/ HOBr (0,3 экв.)) и DIEA (3-10 экв.). Через 5 мин добавляли спирт (R<sup>3</sup>-OH; 6 экв.), и смесь помешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Позже растворитель удаляли в условиях вакуума, и остаток разводили в EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После выпаривания растворителя остаток очищали фланш-хроматографией с элюированием, например DCM/EtOAc (100/0-50/50), с получением ожидаемого продукта в виде белого порошка.

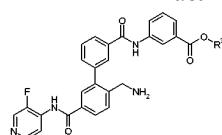
Аналогично, можно использовать аминогетероциклические исходные материалы (примеры 50-52).

В случае если Y=-NHC(O)-, соединения по настоящему изобретению можно получать подобным образом из соответствующего анилинового промежуточного соединения и соответствующей карбоновой кислоты.

Получение необходимого(необходимых) промежуточного(промежуточных) соединения(соединений) известно специалисту в данной области техники, например, из РСТ заявки WO 2011/107608 A1.

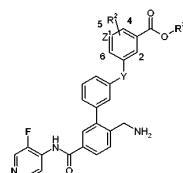
В таблицах, которые изложены ниже, типичные соединения по настоящему изобретению изложены в табличной форме. В данной таблице изложены произвольно присвоенный номер соединения и информация о его структуре.

Таблица 1



№	R <sup>3</sup>
1	-Me
2	-nPr
3	
4	
5	
6	
7	-iPr
8	-nBu
9	-secBu
10	
11	
12	
13	
14	
№	R <sup>3</sup>
15	
16	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OMe
17	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
18	-CH <sub>2</sub> -CN
19	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>
20	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NEt <sub>2</sub>
21	
22	-Ph
23	-Bn
24	

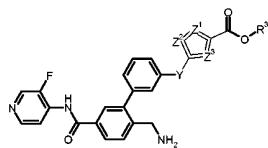
Таблица 2



№	Y	Z <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>				R <sup>3</sup>
			2	4	5	6	
25	-C(O)NH-	C			-F		-Me
26	-C(O)NH-	C	-F				-Me
27	-C(O)NH-	C		-F			-nPr
28	-C(O)NH-	C			-F		-Me
29	-C(O)NH-	C			-F		-nPr
30	-C(O)NH-	C			-F		
31	-C(O)NH-	C			-F		
32	-C(O)NH-	N	-H				-Me
33	-C(O)NH-	C		-Me			-Me
34	-C(O)NH-	C		-Me			-nPr
35	-NHC(O)-	C	-H				-Me
36	-NHC(O)-	C	-H				-nPr
37	-NHC(O)-	C			-F		-Me
38	-NHC(O)-	C			-F		

39	-NHC(O)-	C			-F	
40	-NHC(O)-	C			-F	
41	-NHC(O)-	C			-F	
42	-NHC(O)-	C			-F	-iPr
43	-NHC(O)-	C			-F	
44	-NHC(O)-	C			-F	
45	-NHC(O)-	C			-F	-Ph
46	-NHC(O)-	C			-F	
47	-NHC(O)-	C			-F	-CH <sub>2</sub> CN
48	-NHC(O)-	C	-H			
49	-NHC(O)-	C	-H			-CH <sub>2</sub> -OMe

Таблица 3



<b>Nº</b>	<b>Y</b>	<b>Z<sup>1</sup></b>	<b>Z<sup>2</sup></b>	<b>Z<sup>3</sup></b>	<b>R<sup>3</sup></b>
50	-C(O)NH-	CH	N	S	-Me
51	-C(O)NH-	N	N	O	-Et
52	-C(O)NH-	CH	CH	O	-Me

### С. In vitro и in vivo анализы.

#### С. 1. Скрининг ингибирующей активности в отношении ROCK.

С. 1.1. Ингибиование киназ (ROCKI или ROCKII).

Целенаправленную активность в отношении ROCK измеряли в биохимическом анализе с использованием следующих реагентов: основного реакционного буфера; 20 мМ HEPES (pH 7,5), 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ EGTA, 0,02% Brij35, 0,02мг/мл BSA, 0,1мМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 2 мМ DTT, 1% DMSO. Необходимые кофакторы добавляли отдельно в каждую реакционную смесь с киназой. Процедура проведения реакции включала сперва приготовление пептидного субстрата в свежеприготовленном реакционном буфере. Затем необходимые кофакторы добавляли в субстратный раствор. ROCK (1 нМ конечная концентрация) затем вносили в субстратный раствор. После аккуратного смешивания растворы тестовых соединений в DMSO добавляли к ферменту. Субстратную смесь <sup>33</sup>P-ATР (конечная специфическая активность 0,01 мКи/мкл) затем вносили в реакционную смесь для начала реакции. Реакционную смесь с киназой инкубировали в течение 120 мин при комнатной температуре. Реакционные смеси затем наносили пятнами на ионообменную бумагу P81 (Whatman № 3698-915). Фильтры интенсивно промывали в 0,1%-ной фосфорной кислоте. Затем выполняли радиометрический подсчет, а впоследствии определяли значения IC<sub>50</sub>.

При оценивании в таких условиях соединения по настоящему изобретению ингибировали ROCK2 с  $IC_{50} < 100$  нМ.

### С. 1.2. Анализ фосфорилирования легкой цепи миозина.

Использовали линию клеток гладкой мускулатуры крысы A7r5. Эндогенная экспрессия ROCK приводит к конститутивному фосфорилированию регуляторной легкой цепи миозина по T18/S19. Клетки A7r5 высевали в DMEM, дополненную 10% FCS, в многолуночные планшеты для клеточных культур.

После истощения сыворотки в течение ночи клетки инкубировали с соединениями в не содержащей сыворотку среде.

Количественную оценку фосфорилирования MLC-T18/S19 осуществляли в 96-луночных планшетах с помощью ELISA с использованием специфичного к фосфо-MLC-T18/819 антитела и вторичного детектирующего антитела. Исходные данные преобразовывали в процент субстратного фосфорилирования относительно контролей с высокими показателями, которые принимали за 100%. Значения EC<sub>50</sub> определяли с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5.01 с применением аппроксимации кривой нелинейной регрессии с переменным наклоном.

При оценивании в таких условиях соединения по настоящему изобретению показывают значения  $EC_{50}$  менее 10 мкМ. Предпочтительные соединения показывают значения  $EC_{50}$  менее 1 мкМ.

## С.2. Фармакологическое исследование

## С.2. Фармакологическое исследование.

### С.2.1 Анализ на стабильность в плазме крови человека (и/или животных)

С.2.1. Анализ на стабильность в плазме крови человека (и/или животных). Соединения инкубировали в концентрации 1 мкМ в плазме крови человека или животного (крысы, мышей, собаки, обезьяны, карликовой свиньи или кролика). Образцы отбирали в определенные моменты времени и след соединения определяли с помощью LC-MS/MS после осаждения белков. Период полу-распада выражали в минутах.

Соединения по настоящему изобретению (примеры 1-10, 12-24, 26-31, 40, 41, 43-48) имеют период полураспада  $\leq 60$  мин в плазме крови человека.

Плазма крови человека или крысы (или другого вида) может быть заменена цельной кровью при сохранении того же протокола.

## С 2.2 Анализ на стабильность во внутриглазной жидкости кроликов

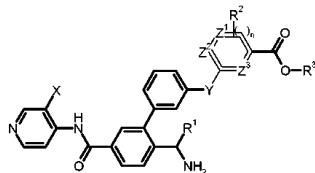
С.2.2. Анализ на стабильность во внутрглазной жидкости кроликов. Соединения инкубировали в концентрации 1 мкМ во внутрглазной жидкости (АН) кроликов. Образцы отбирали в определенные моменты времени и след соединения определяли с помощью LC-MS/MS после осаждения белков. Значения периода полураспада для соединений по настоящему изобретению представлены в табл. 4.

Таблица 4

№ соед.	t <sub>1/2</sub> в АН кролика (мин.)
1	> 60
2	> 60
6	> 60
7	> 60
8	> 60
9	> 60
16	> 60
18	> 60
23	> 60
24	> 60
27	> 60
28	> 60
29	> 60
31	> 60
32	> 60
33	> 60
34	> 60
35	> 60
37	> 60
38	> 60
39	> 60
40	> 60
41	> 60
42	> 60
43	> 60
44	> 60
48	> 60
49	> 60

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы I или его соль



I

где X представляет собой водород или галоген;

Y представляет собой -NH-C(=O)- или -C(=O)-NH-;

каждый из Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> и Z<sup>3</sup> независимо выбран из группы, включающей С, N, O и S;R<sup>1</sup> выбран из группы, включающей водород, C<sub>1-6</sub>алкил и C<sub>3-6</sub>циклоалкил;R<sup>2</sup> выбран из группы, включающей водород, C<sub>1-6</sub>алкил, галоген и C<sub>1-6</sub>алкокси;R<sup>3</sup> выбран из группы, включающей C<sub>1-20</sub>алкил, C<sub>3-20</sub>алкенил, C<sub>3-20</sub>алкинил, C<sub>3-15</sub>циклоалкил, арил, гетероарил и C<sub>3-19</sub>гетероциклик; где указанные C<sub>1-20</sub>алкил, C<sub>3-20</sub>алкенил, C<sub>3-20</sub>алкинил, C<sub>3-15</sub>циклоалкил, арил, гетероарил и C<sub>3-19</sub>гетероциклик необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо, карбонил, амино, амида, циано, арил, гетероарил, C<sub>3-15</sub>циклоалкил, C<sub>3-19</sub>гетероциклик, C<sub>1-20</sub>алкиламино, ди(C<sub>1-20</sub>алкил)амино, C<sub>1-20</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-20</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-20</sub>алкил, тиол, C<sub>1-20</sub>алкилтио, карбоновую кислоту, ациламино, C<sub>1-20</sub>алкиловые сложные эфиры, карбамат, тиоамида, мочевину и сульфонамида;

где арил представляет собой полиненасыщенную ароматическую гидрокарбильную группу, содержащую от 6 до 10 атомов углерода;

гетероарил представляет собой ароматическую кольцевую систему с 5-12 атомами углерода, содержащую 1-3 кольца, и в которой 1-4 атома углерода заменены кислородом, азотом или серой;

гетероциклик представляет собой неароматическую полностью насыщенную или частично ненасыщенную циклическую группу, содержащую 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы; и n=0 или 1.

2. Соединение формулы I по п.1, где R<sup>1</sup> представляет собой водород.3. Соединение формулы I по п.1 или 2, где X представляет собой галоген; каждый из Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> и Z<sup>3</sup> независимо выбран из С и N.4. Соединение формулы I по п.1, где R<sup>2</sup> выбран из группы, включающей водород, C<sub>1-6</sub>алкил и галоген.5. Соединение формулы I по п.1, где R<sup>3</sup> выбран из группы, включающей C<sub>1-20</sub>алкил, C<sub>3-20</sub>алкенил, C<sub>3-20</sub>алкинил и арил; где указанные C<sub>1-20</sub>алкил, C<sub>3-20</sub>алкенил, C<sub>3-20</sub>алкинил и арил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо, карбонил, амино, амида, циано, арил, гетероарил, C<sub>3-15</sub>циклоалкил, C<sub>3-19</sub>гетероциклик, C<sub>1-20</sub>алкиламино, ди(C<sub>1-20</sub>алкил)амино, C<sub>1-20</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-20</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-20</sub>алкил, тиол, C<sub>1-20</sub>алкилтио, карбоновую кислоту, ациламино, C<sub>1-20</sub>алкиловые сложные эфиры, карбамат, тиоамида, мочевину и сульфонамида.

6. Соединение формулы I по любому из предыдущих пунктов, где применяются одно или несколько из следующих ограничений:

X представляет собой галоген;

Y представляет собой  $-C(=O)-NH-$ ;

каждый из  $Z^1$ ,  $Z^2$  и  $Z^3$  независимо выбран из С и N;

$Z^1$ ,  $Z^2$  и  $Z^3$  представляют собой С;

$R^1$  представляет собой водород;

$R^2$  выбран из группы, включающей водород,  $C_{1-6}$ алкил и галоген;

$R^2$  представляет собой водород;

$R^2$  представляет собой фтор;

$R^3$  выбран из группы, включающей  $C_{1-20}$ алкил,  $C_{3-20}$ алкенил,  $C_{3-15}$ циклоалкил, арил, гетероарил и  $C_{3-19}$ гетероциклик; где указанный  $C_{1-20}$ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо, карбонил, амино, амидо, циано, арил, гетероарил,  $C_{3-15}$ циклоалкил,  $C_{3-19}$ гетероциклик,  $C_{1-20}$ алкиламино, ди( $C_{1-20}$ алкил)амино,  $C_{1-20}$ алкокси, галоген- $C_{1-20}$ алкокси, галоген- $C_{1-20}$ алкил, тиол,  $C_{1-20}$ алкилтио, карбоновую кислоту, ациламино,  $C_{1-20}$ алкиловые сложные эфиры, карбамат, тиоамидо, мочевину и сульфонамило;

$R^3$  выбран из группы, включающей  $C_{1-20}$ алкил,  $C_{3-20}$ алкенил,  $C_{3-20}$ алкинил и арил; где указанный  $C_{1-20}$ алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо, карбонил, амино, амидо, циано, арил, гетероарил,  $C_{3-15}$ циклоалкил,  $C_{3-19}$ гетероциклик,  $C_{1-20}$ алкиламино, ди( $C_{1-20}$ алкил)амино,  $C_{1-20}$ алкокси, галоген- $C_{1-20}$ алкокси, галоген- $C_{1-20}$ алкил, тиол,  $C_{1-20}$ алкилтио, карбоновую кислоту, ациламино,  $C_{1-20}$ алкиловые сложные эфиры, карбамат, тиоамидо, мочевину и сульфонамило;

$R^3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо, карбонил, амино, амидо, циано, арил, гетероарил,  $C_{3-15}$ циклоалкил,  $C_{3-19}$ гетероциклик,  $C_{1-20}$ алкиламино, ди( $C_{1-20}$ алкил)амино,  $C_{1-20}$ алкокси, галоген- $C_{1-20}$ алкокси, галоген- $C_{1-20}$ алкил, тиол,  $C_{1-20}$ алкилтио, карбоновую кислоту, ациламино,  $C_{1-20}$ алкиловые сложные эфиры, карбамат, тиоамидо, мочевину и сульфонамило;

указанные один или несколько необязательных заместителей для  $R^3$  выбраны из группы, включающей галоген, гидроксил, нитро, амино, циано, арил, гетероарил,  $C_{3-15}$ циклоалкил,  $C_{3-19}$ гетероциклик,  $C_{1-20}$ алкиламино, ди( $C_{1-20}$ алкил)амино,  $C_{1-20}$ алкокси и галоген- $C_{1-20}$ алкил;

указанные один или несколько необязательных заместителей для  $R^3$  выбраны из группы, включающей циано,  $C_{3-6}$ циклоалкил, пирролидинил, тетрагидрофуранил,  $C_{1-6}$ алкокси, ди( $C_{1-6}$ алкил)амино, фенил и пиридинил;

$n=1$ .

7. Применение соединения по любому из пп.1-6 в качестве медикамента для ингибиования ROCK-киназы.

8. Применение соединения по любому из пп.1-6 для предупреждения и/или лечения по меньшей мере одного заболевания или расстройства, выбранного из группы, включающей заболевания глаз, заболевания дыхательных путей и кишечные заболевания.

9. Применение по п.8, отличающееся тем, что заболевание глаз выбрано из группы, включающей ретинопатию, невропатию зрительного нерва, глаукому и дегенеративные заболевания сетчатки глаза, пигментную дистрофию сетчатки, воспалительные заболевания глаз, нейродегенерацию, заболевания роговицы, нарушения заживления ран роговицы и глазную боль.

10. Применение соединения по любому из пп.1-6 для ингибиования активности ROCK-киназы *in vitro* или *in vivo*.

11. Композиция для ингибиования активности ROCK-киназы, содержащая соединение по любому из пп.1-6 и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель и/или вспомогательное средство.

12. Применение композиции по п.11 для ингибиования активности ROCK-киназы *in vitro* или *in vivo*.

13. Способ предупреждения и/или лечения по меньшей мере одного заболевания или расстройства, выбранного из группы, включающей заболевания глаз, заболевания дыхательных путей и кишечные заболевания; причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по пп.1-6.

