

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **033978**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.12.16

(21) Номер заявки
201890695

(22) Дата подачи заявки
2016.09.02

(51) Int. Cl. **C07D 403/12** (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(54) **ПИРАЗОЛИЛЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОАРИЛЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

(31) **62/217,269**

(32) **2015.09.11**

(33) **US**

(43) **2018.09.28**

(86) **PCT/EP2016/070729**

(87) **WO 2017/042100 2017.03.16**

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

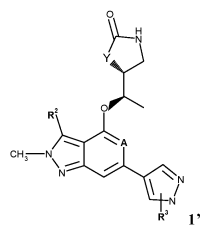
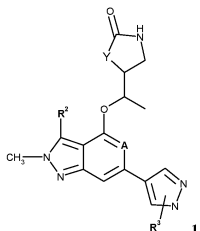
(56) **WO-A1-2015140051
WO-A1-2015017610**

THOMA GEBHARD ET AL.: "Orally bioavailable Syk inhibitors with activity in a rat PK/PD model", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 25, no. 20, 18 August 2016 (2016-08-18), pages 4642-4647, XP029285842, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2015.08.037, cited in the application, table 2

(72) Изобретатель:
**Хоффманн Маттиас, Даманн Георг,
Гнамм Кристиан (DE), Фэндрик
Дэниел (US), Скотт Джон, Маккарти
Клайв (GB)**

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

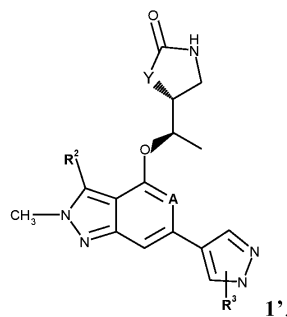
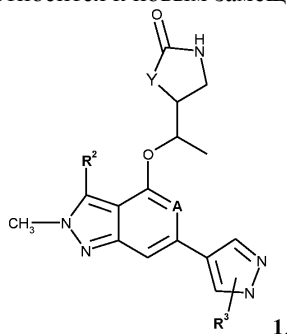
(57) Изобретение относится к новым замещенным гетероарилам формулы 1 или формулы 1':



в которой А означает или N, или CH; R² выбирают из группы, включающей -C₁₋₃алкил, -C₁₋₃галоалкил, F, Br, Cl; Y выбирают из -O- или -CH₂- и R³ определен, как в п.1 формулы изобретения, и к их фармацевтически приемлемым солям, а также к применению указанных выше соединений для лечения заболеваний, таких как астма, ХОЗЛ, аллергический ринит, аллергический дерматит, эритематозная волчанка, волчаночный нефрит и ревматоидный артрит.

B1**033978****033978****B1**

Изобретение относится к новым замещенным гетероарилам формулы 1 или формулы 1'



в которой А означает или N, или CH;

Y означает или -O-, или -CH₂-;

R³ представляет собой заместитель в орто- или в мета-положении пиразолильного кольца формулы 1 и выбран из группы, включающей линейный или разветвленный -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галоалкил, -C₃₋₆циклоалкил, -C₁₋₄алкилен-C₃₋₆циклоалкил, 5- или 6-членный моноциклический гетероцикл с одним, двумя или тремя гетероатомами, каждый из которых независимо выбран из O, S или N, от девяти-до 10-членный бициклический гетероцикл с одним, двумя или тремя гетероатомами, каждый из которых независимо выбран из O, S или N;

R³ необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый независимо друг от друга выбран из группы, включающей галоген (F), -C₁₋₃алкил, оксо, -CN;

R² выбирают из группы, включающей -C₁₋₃алкил, -C₁₋₃галоалкил, F, Br, Cl,

и к фармацевтически приемлемым солям указанных соединений.

1. Предпосылки к созданию изобретения

1.1. Ингибиторы SYK.

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

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

Ввиду своей центральной функции в различных путях сигнальной трансдукции SYK рассматривали в качестве терапевтической мишени для различных заболеваний, таких как, например, аллергический ринит, астма, аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, остеопения, остеопороз, ХОЗЛ и различные лейкомии и лимфомы (Wong et al.; Expert Opin. Investig. Drugs (2004), 13(7), 743-762; Ulanova et al.; Expert Opin. Ther. Target (2005), 9(5); 901-921; Singh и Masuda. Annual Reports в Medicinal Chemistry (2007), vol. 42; 379-391; Bajpai et al.; Expert Opin. Investig. Drugs (2008), vol. 15 (5); 641-659; Masuda and Schmitz; PPT (2008), vol. 21; 461-467; Riccaboni et al, Drug Discovery Today (2010), vol. 00 (0); 517-530; Efremov and Luarenti, Expert Opin Investig Drugs. (2011), 20(5):623-36).

Аллергический ринит и астма представляют собой заболевания, связанные с аллергическими реакциями и воспалительными процессами и вовлекающие различные типы клеток, такие как, например, тучные клетки, эозинофилы, Т-клетки и дендритные клетки. После того как произошло воздействие аллергенов, активируются высокоаффинные иммуноглобулиновые рецепторы для IgE (FcεRI) и IgG

(FcγR1) и вызывают высвобождение провоспалительных медиаторов и бронхоконстрикторов. Таким образом, ингибитор киназной активности SYK должен обладать способностью ингибировать эти стадии.

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

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

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

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

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

Буллезный пемфигоид (Ujiie et al. *Journal of Dermatology*, 2010; 37:194-204) является хроническим, аутоиммунным, субэпидермальным заболеванием кожи с образованием пузырей, которое редко затрагивает слизистые оболочки. Буллезный пемфигоид характеризуется наличием антител иммуноглобулина G (IgG), специфических к полудесмосомальным буллезным пемфигоидным антигенам BP230 (BPAg1) и BP180 (BPAg2). Пузырчатка обыкновенная (Venugopal et al. *Dermatol. Clin.* 2011; 29:373-80) представляет собой хроническое заболевание кожи с образованием пузырей, причем поражения кожи редко сопровождаются зудом, но которые часто являются болезненными. Пузырчатка обыкновенная - это аутоиммунное заболевание, вызываемое антителами IgG, направленными как на десмоглеин 1, так и на десмоглеин 3, приводящее к потере сцепления между кератиноцитами в эпидермисе. Оно отличается появлением обширных вялых волдырей и эрозий слизистых оболочек. При обоих заболеваниях, антитела IgG связываются с рецептором Fc гамма (Fcγ) и активируют Fcγ и передают нисходящие сигналы через киназу SYK. Таким образом, ингибитор активности киназы SYK, который блокирует передачу нисходящих сигналов от Fcγ, может быть использован с терапевтической целью для лечения пациентов с буллезным

пемфигоидом и пузырчаткой обыкновенной.

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

1.2. Известный уровень техники.

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

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

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

Также в качестве ингибиторов SYK известны хинолоны. К примеру, как в WO 2006/038041, так и в WO 2013/014060 раскрыты хинолиновые соединения, которые замещены в 5- и 7-положении, тем не менее, образец замещения, в частности, в 7-положении полностью отличается от такового соединений формулы 1 в соответствии с настоящим изобретением.

Кроме того, также были поданы (еще не опубликованы) PCT/EP2015/055228, PCT/EP2015/055237 и PCT/EP2015/055242. В настоящем изобретении также раскрыты отличающиеся пиразолилзамещенные гетероарилы, которые все не замещены в 3-положении соединений.

К тому же, в заявке WO 2015/017610 также раскрыты пиразолилзамещенные гетероарилы, которые имеют модификации ядра по сравнению с соединениями в соответствии с настоящим изобретением.

Кроме этого, было опубликовано онлайн Thoma et al. "Orally bioavailable SYK inhibitors with activity in a rat PK/PD model", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.08037> (статья в прессе), в которой раскрыты ингибиторы SYK с подобными бензо- и пиридопиримидиновыми/изотиазольными структурами. Тем не менее, наиболее перспективное соединение № 5 с удовлетворительными ингибирующими SYK способностями не было разработано в связи с тем, что соединение № 5 также ингибировало Аугора В (AURB), что серьезно ухудшало SYK-селективность соединения № 5.

Следовательно, задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить эффективные ингибиторы SYK с превосходными ингибирующими SYK способностями, которые также проявляют достаточную SYK-селективность.

Неожиданным образом было обнаружено, что соединения формул 1 и 1' в соответствии с настоящим изобретением особенно пригодны для лечения болезней дыхательных путей, аллергических заболеваний, остеопороза, желудочно-кишечных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний и заболеваний периферической или центральной нервной системы, в частности для лечения астмы, аллергического ринита, ревматоидного артрита, аллергического дерматита, эритематозной волчанки (СКВ) и ХОЗЛ, в особенности потому, что все эти соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, одновременно проявляют следующие необходимые способности:

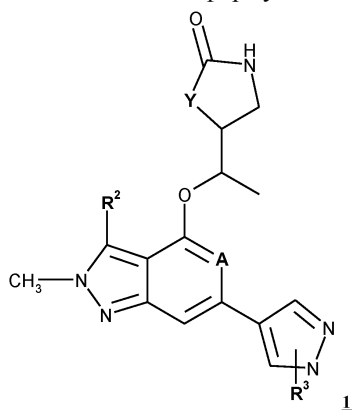
высокое ингибирование SYK (отражено посредством "низких" значений IC_{50} в отношении ингибирования SYK (IC_{50} -значение <10 нмоль в "анализе на ингибирование SYK" и $EC_{50} < 150$ нмоль в "CD63-анализе");

превосходная SYK-селективность, что означает очень низкое ингибирование других киназ, таких как Аугора В (отражено посредством "высоких" IC_{50} -значений в отношении ингибирования AURB), как FLT-3 (отражено посредством "высоких" IC_{50} -значений в отношении ингибирования FLT-3), как GSK3β (отражено посредством "высоких" IC_{50} -значений в отношении ингибирования GSK3β) и т.д.;

хорошая метаболическая стабильность, которая может быть измерена низким процентом Q_h в гепатоцитах человека ($\%Q_h < 20$).

2. Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению формулы 1



в которой А означает или N, или CH;

Y означает или -O-, или CH₂;

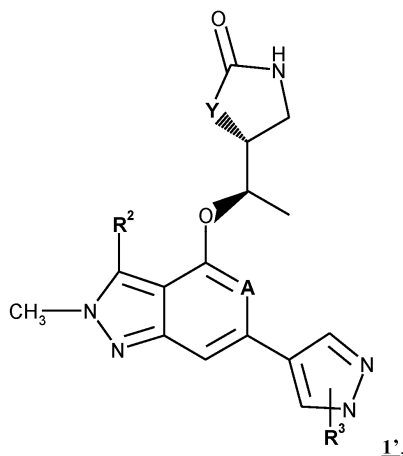
R³ представляет собой заместитель в орто- или в мета-положении пиразолильного кольца формулы 1 и выбран из группы, включающей линейный или разветвленный -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галоалкил, -C₃₋₆циклоалкил, -C₁₋₄алкилен-C₃₋₆циклоалкил, 5- или 6-членный моноциклический гетероцикл с одним, двумя или тремя гетероатомами, каждый из которых независимо выбран из O, S или N, 9-10-членный бициклический гетероцикл с одним, двумя или тремя гетероатомами, каждый из которых независимо выбран из O, S или N;

R³ необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый независимо друг от друга выбран из группы, включающей галоген (F), -C₁₋₃алкил, оксо, -CN;

R² выбирают из группы, включающей -C₁₋₃алкил, -C₁₋₃галоалкил, F, Br, Cl,

и к его фармацевтически приемлемым солям.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы 1'



в которой А, Y, R² и R³ имеют указанные выше определения, и его фармацевтически приемлемая соль.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы 1', в которой

А означает или N, или CH;

Y означает или -O-, или CH₂;

R³ представляет собой заместитель в орто- или в мета-положении пиразолильного кольца формулы 1 и выбран из группы, включающей метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, -C₁₋₆фторалкил, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, -C₁₋₂алкилен-C₃₋₆циклопропил, -C₁₋₂алкилен-C₃₋₆циклобутил, -C₁₋₂алкилен-C₃₋₆циклопентил, 5- или 6-членный моноциклический гетероцикл с 1 атомом кислорода, 9-10-членный бициклический гетероцикл с 1 или 2 гетероатомами, каждый из которых независимо выбран из O, S или N;

R³ необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый независимо друг от друга выбран из группы, включающей F, Cl, Br, метил, этил, -CN;

R² выбирают из группы, включающей метил, этил, изопропил, -CF₃, F, Br, Cl,

и к его фармацевтически приемлемым солям.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанным выше соединениям формулы 1 или формулы 1', в которой

A означает или N, или CH;

Y означает или -O-, или -CH₂-;

R³ представляет собой заместитель в орто- или в мета-положении пиразолильного кольца формулы 1 и выбран из группы, включающей метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, -(CH₂)₂-CF₃, -CH₂-CH₂F, циклопропил, циклобутил, циклопентил, -метилен-С₃₋₆циклопропил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, гексагидрофуранопиранил;

R³ необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый независимо друг от друга выбран из группы, включающей F, Cl, Br, метил, этил, -CN;

R² выбирают из группы, включающей метил и F,

и к фармацевтически приемлемым солям указанных выше соединений.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанным выше соединениям формулы 1 или формулы 1', в которой R² означает метил, и к фармацевтически приемлемым солям указанных выше соединений.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанным выше соединениям формулы 1 или формулы 1', в которой R² означает F, и к фармацевтически приемлемым солям указанных выше соединений.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанным выше соединениям формулы 1 или формулы 1', в которой R³ является заместителем в мета-положении пиразолильного кольца формулы 1, и к фармацевтически приемлемым солям указанных выше соединений.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанным выше соединениям формулы 1 или формулы 1', в которой R³ является заместителем в орто-положении пиразолильного кольца формулы 1, и к фармацевтически приемлемым солям указанных выше соединений.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанным выше соединениям формулы 1 или формулы 1', в которой R³ замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый независимо друг от друга выбран из группы, включающей F, метил и -CN, и к фармацевтически приемлемым солям указанных выше соединений.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанным выше соединениям формулы 1 или формулы 1', в которой

A означает или N, или CH;

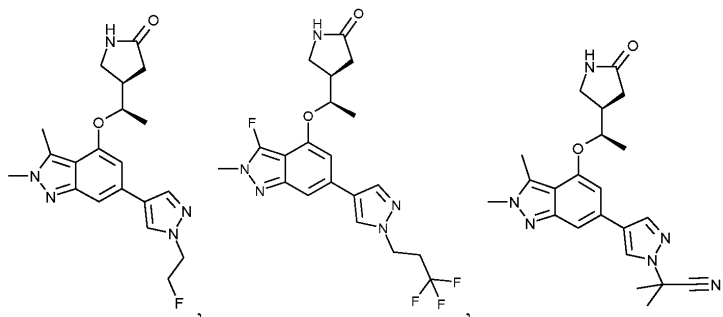
Y означает -CH₂-;

R³ представляет собой заместитель в орто- или в мета-положении пиразолильного кольца формулы 1 и выбран из группы, включающей метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, -(CH₂)₂-CF₃, -CH₂-CH₂F;

R³ необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый независимо друг от друга выбран из группы, включающей F, метил и -CN,

и к фармацевтически приемлемым солям указанных выше соединений.

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



и к фармацевтически приемлемым солям указанных выше соединений.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанным выше соединениям формулы 1 или формулы 1', в которой

A означает или N, или CH;

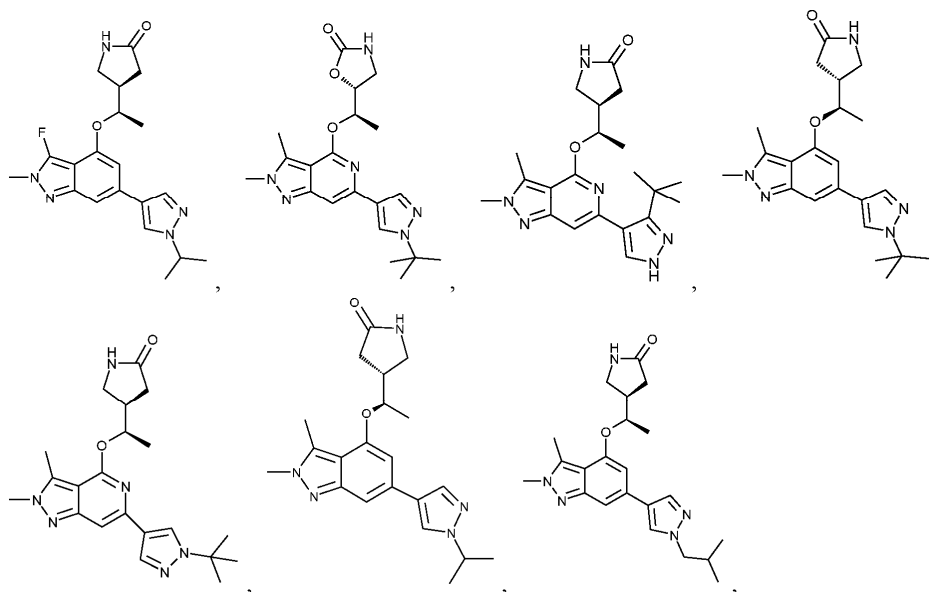
Y означает или -O-, или CH₂;

R³ представляет собой заместитель в орто- или в мета-положении пиразолильного кольца формулы 1 и выбирают из группы, включающей изопропил, изобутил и трет-бутил;

R³ не является дополнительно замещенным,

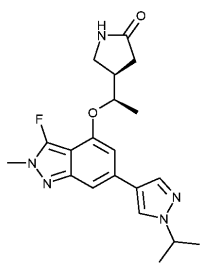
и к фармацевтически приемлемым солям указанных выше соединений.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанным выше соединениям формулы 1 или формулы 1', которое выбирают из группы, включающей



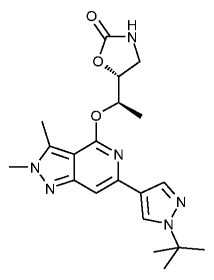
и к фармацевтически приемлемым солям указанных выше соединений.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы 1 или формулы 1', которое представляет собой



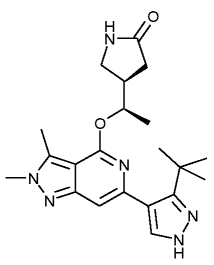
и к его фармацевтически приемлемым солям.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы 1 или формулы 1', которое представляет собой



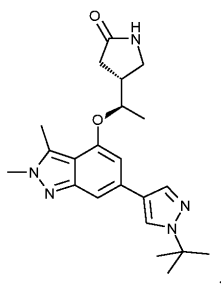
и к его фармацевтически приемлемым солям.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы 1 или формулы 1', которое представляет собой



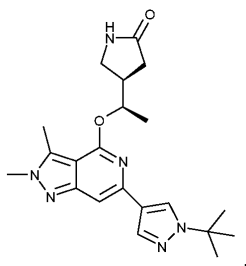
и к его фармацевтически приемлемым солям.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы 1 или формулы 1', которое представляет собой



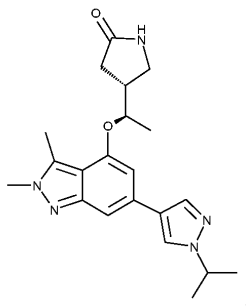
и к его фармацевтически приемлемым солям.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы 1 или формулы 1', которое представляет собой



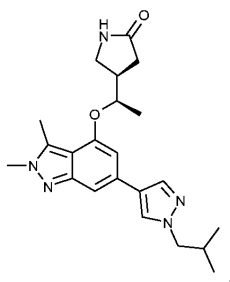
и к его фармацевтически приемлемым солям.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы 1 или формулы 1', которое представляет собой



и к его фармацевтически приемлемым солям.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы 1 или формулы 1', которое представляет собой



и к его фармацевтически приемлемым солям.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы 1 или формулы в которой

A означает или N, или CH;

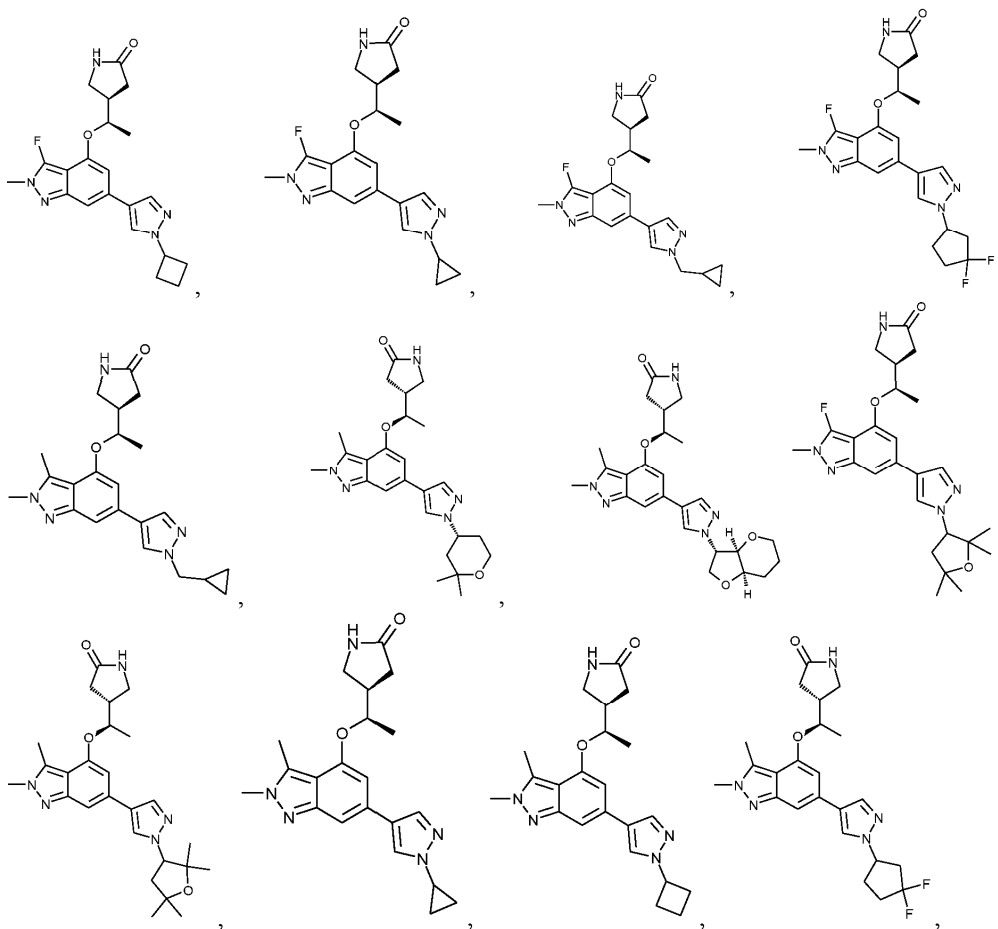
Y означает -CH₂-;

R³ представляет собой заместитель в орто- или в мета-положении пиразолильного кольца формулы 1 и выбирают из группы, включающей циклопропил, циклобутил, циклопентил, -метилен-С₃₋₆циклопропил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, гексагидрофуropиранил;

R³ необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый независимо друг от друга выбран из группы, включающей F, метил и -CN,

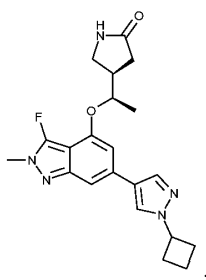
и к его фармацевтически приемлемым солям.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы 1 или формулы 1', которое выбирают из группы, включающей



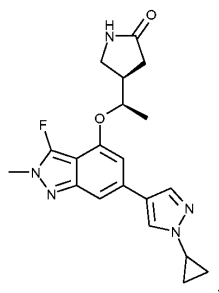
и к его фармацевтически приемлемым солям.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы 1 или формулы 1', которое представляет собой



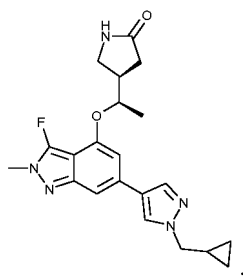
и к его фармацевтически приемлемым солям.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы 1 или формулы 1', которое представляет собой



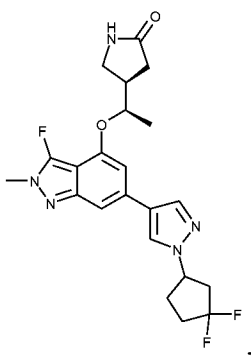
и к его фармацевтически приемлемым солям.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы 1 или формулы 1', которое представляет собой



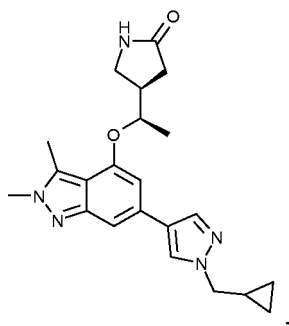
и к его фармацевтически приемлемым солям.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы 1 или формулы 1', которое представляет собой



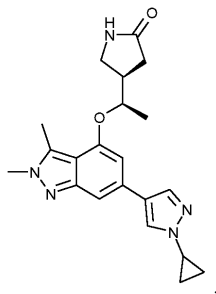
и к его фармацевтически приемлемым солям.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы 1 или формулы 1', которое представляет собой



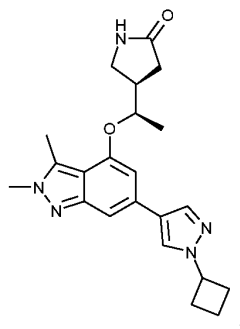
и к его фармацевтически приемлемым солям.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы 1 или формулы 1', которое представляет собой



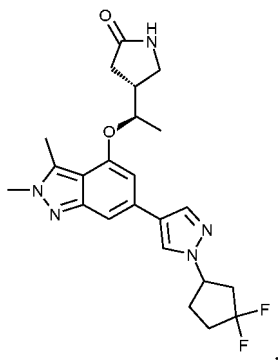
и к его фармацевтически приемлемым солям.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы 1 или формулы 1', которое представляет собой



и к его фармацевтически приемлемым солям.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению формулы 1 или формулы 1', которое представляет собой



и к его фармацевтически приемлемым солям.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанным выше соединениям для лечения заболевания, которое можно лечить путем ингибирования фермента SYK.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанным выше соединениям для лечения заболевания, выбранного из группы, включающей аллергический ринит, астму, ХОЗЛ, респираторный дистресс-синдром взрослых, бронхит, В-клеточную лимфому, дерматит и контактный дерматит, аллергический дерматит, аллергический риноконъюнктивит, ревматоидный артрит, антифосфолипидный синдром, болезнь Бергера, синдром Эванса, неспецифический язвенный колит, аллергический гломерулонефрит, гранулоцитопению, синдром Гудпасчера, гепатит, пурпуру Шенлейна-Геноха, гиперсенситивный васкулит, иммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную гемолитическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, синдром Кавасаки, аллергический конъюнктивит, эритематозную волчанку, волчаночный нефрит, мантийноклеточную лимфому, нейтропению, наследственный боковой склероз, артериосклероз, болезнь Крона, рассеянный склероз, тяжелую миастению, остеопороз, остеолитические заболевания, остеопению, псориаз, синдром Шегрена, склеродермию, Т-клеточную лимфому, крапивницу/ангиоэдему, гранулематоз Вегенера, глютенная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема, системную склеродермию (СС), малярию и лихорадку денге.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанным выше соединениям для лечения заболевания, выбранного из группы, включающей астму, ХОЗЛ, аллергический ринит, респираторный дистресс-синдром взрослых, бронхит, аллергический дерматит, контактный дерматит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, ревматоидный артрит, эритематозную волчанку, волчаночный нефрит, системную склеродермию и аллергический риноконъюнктивит.

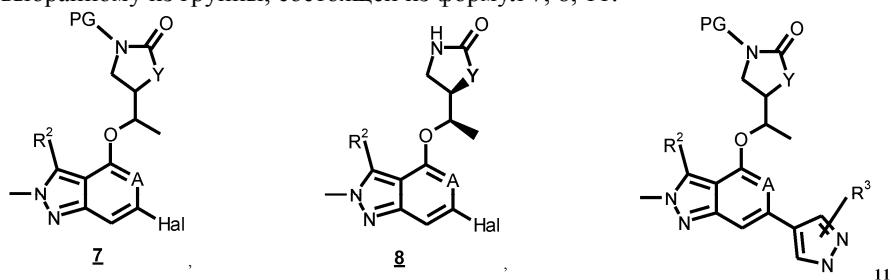
В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к указанному выше соединению для лечения заболевания, выбранного из группы, включающей астму, ХОЗЛ, аллергический ринит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аллергический дерматит, эритематозную волчанку, волчаночный нефрит и ревматоидный артрит.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтическим составам, содержащим одно или большее количество указанных выше соединений и фармацевтически приемлемый наполнитель.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтическим составам, содержащим одно или большее количество указанных выше соединений в комбинации с активным веществом, выбранным из группы, включающей антихолинергические средства, бета-агонисты, кортикостероиды, ингибиторы PDE4, ингибиторы EGFR, антагонисты LTD4, ингибиторы CCR3, ингиби-

торы iNOS, антагонисты CRTH2, тройные ингибиторы киназ против PDGFR, FGFR и VEGFR, ингибиторы HMG-CoA редуктазы и HСПВС.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к промежуточному соединению, выбранному из группы, состоящей из формул 7, 8, 11:



в которых R^2 означает F или метил;

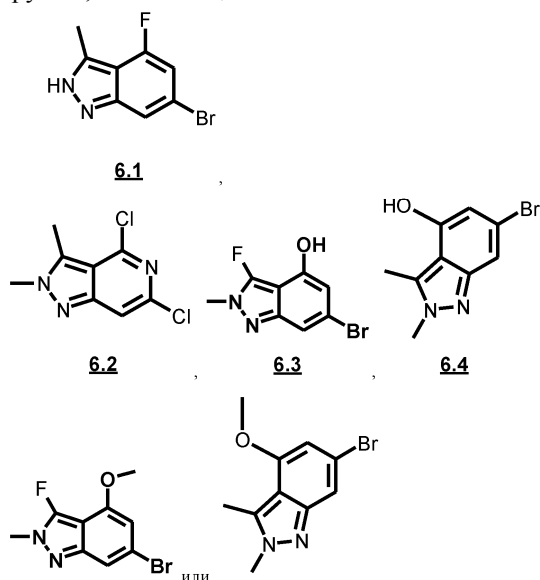
Y означает или -O-, или CH_2 ,

R^3 определен как в одном из пп. 1-3 формулы изобретения;

Hal означает Cl или Br;

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

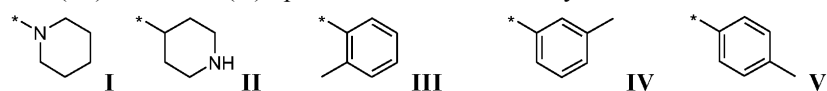
В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к промежуточному соединению, выбранному из группы, включающей



3. Используемые термины и определения

Если не указано иное, то все заместители являются независимыми друг от друга. Если, например, количество C_{1-6} алкильных групп являются возможными заместителями в группе в случае трех заместителей, например, то C_{1-6} алкил может представлять собой, независимо друг от друга, метил, н-пропил и трет-бутил.

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



Если звездочка (*) отсутствует в структурной формуле заместителя, то каждый атом водорода может быть удален в заместителе и таким образом, освобожденная валентность может служить в качестве

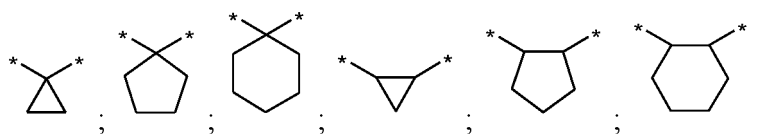
места связывания с остальной частью молекулы. Таким образом, например, **VI** может представлять собой 2-толил, 3-толил, 4-толил и бензил.

В качестве альтернативы * в контексте настоящего описания X_1 также следует понимать как точку присоединения группы R^1 к структуре формулы 1 и X_2 как точку присоединения группы R^2 к структуре формулы 1'.

Термин "C₁₋₆алкил" (включая те, которые являются частью других групп) означает разветвленные или неразветвленные алкильные группы с 1-6 атомами углерода и термин "C₁₋₃алкил" означает разветвленные или неразветвленные алкильные группы с 1-3 атомами углерода. "C₁₋₄алкил" соответственно означает разветвленные или неразветвленные алкильные группы с 1-4 атомами углерода. Предпочтительны алкильные группы с 1-4 атомами углерода. Примеры таковых включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил или гексил. Сокращения Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu и т.д. также необязательно могут быть использованы для приведенных выше групп. Если не указано иное, определения пропил, бутил, пентил и гексил включают все возможные изомерные формы соответствующих групп. Таким образом, например, пропил включает н-пропил и изопропил, бутил включает изобутил, втор-бутил и трет-бутил и т.д.

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

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



Термин "C₂₋₆алкенил" (включая те, которые являются частью других групп).

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

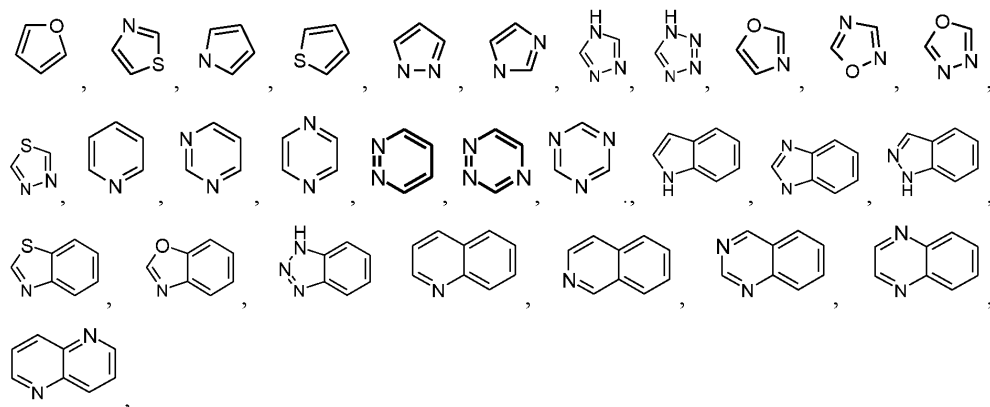
Термин "C₂₋₆алкенилен" (включая те, которые являются частью других групп) означает разветвленные или неразветвленные алкениленовые группы с 2-6 атомами углерода и термин "C₂₋₄алкенилен" означает разветвленные или неразветвленные алкениленовые группы с 2-4 атомами углерода. Предпочтение отдают алкениленовым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

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

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

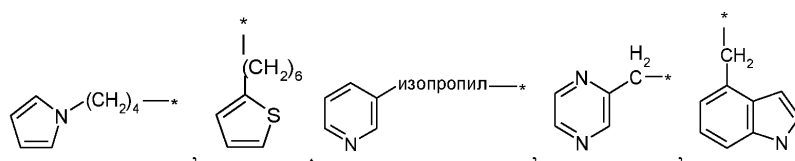
Термин "гетероарил- C_{1-6} алкилен" (включая те, которые являются частью других групп) означает - даже если они уже включены в "арил- C_{1-6} алкилен"-разветвленные и неразветвленные алкиленовые группы с 1-6 атомами углерода, которые замещены гетероарилом.

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



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

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



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

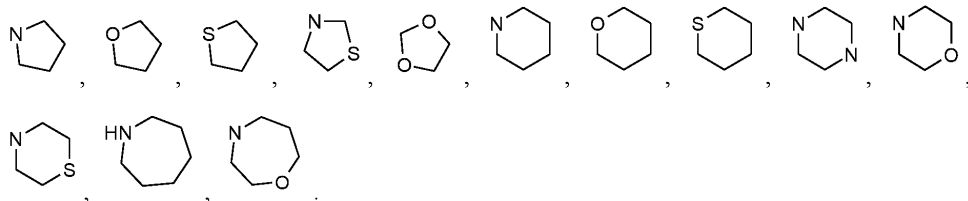
группы с 1-4 атомами углерода, которые замещены одним или несколькими атомами галогена. Предпочтительны алкильные группы с 1-4 атомами углерода. Примеры включают CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 .

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

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

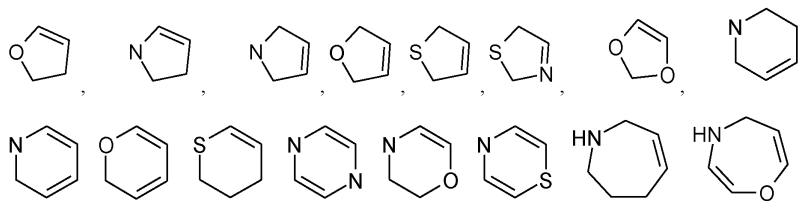
Термин "гетероциклические кольца" или "гетероцикл" означает, если не указано иное, 5-, 6- или 7-членные, насыщенные, частично насыщенные или ненасыщенные гетероциклические кольца, которые могут содержать один, два или три гетероатома, выбранных из числа кислорода, серы и азота, тогда как кольцо может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

Примеры включают:



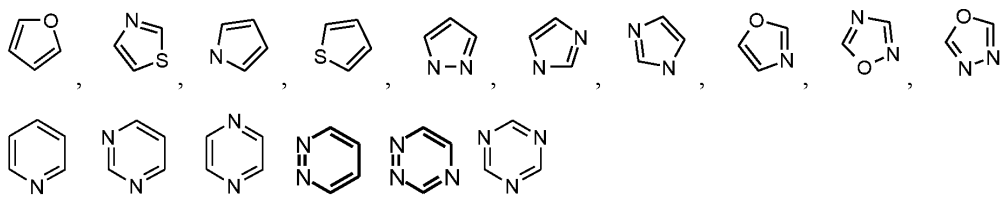
Несмотря на то что включен термин "гетероциклические кольца" или "гетероциклическая группа", термин "частично насыщенная гетероциклическая группа" относится к 5-, 6- или 7-членным частично насыщенным кольцам, которые содержат одну или две двойные связи, без создания столько же двойных связей, что образуется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

Примеры включают:



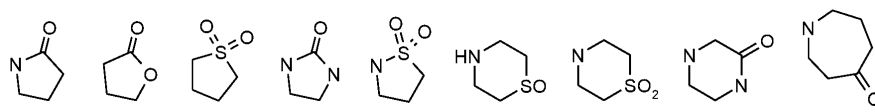
Несмотря на то что включен термин "гетероциклические кольца" или "гетероциклы", термин "гетероциклические ароматические кольца", "ненасыщенная гетероциклическая группа" или "гетероарил" относится к 5- или 6-членным гетероциклическим ароматическим группам или 5-10-членным, бициклическим гетероарильным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

Примеры 5- или 6-членных гетероциклических ароматических групп включают:



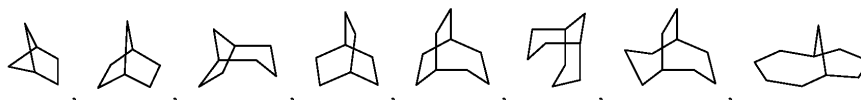
Если не указано иное, гетероциклическое кольцо (или гетероцикл) может быть снабжено кетогруппой.

Примеры включают:



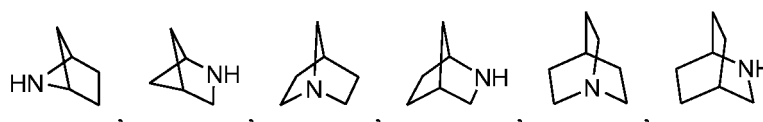
Несмотря на то что включен термин "циклоалкил", термин "бициклические циклоалкилы", как правило, означает 8-, 9- или 10-членные бициклические углеродные кольца.

Примеры включают:



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

Примеры включают:

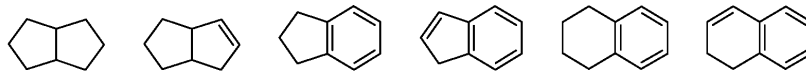


Несмотря на то что уже включен термин "арил", термин "бициклический арил" означает 5-10 членное, бициклическое арильное кольцо, которое содержит достаточно конъюгированных двойных связей, чтобы образовать ароматическую систему. Одним примером бициклического арила является нафтил.

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

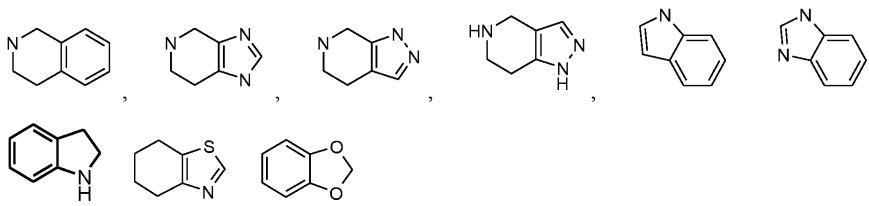
Несмотря на то что включен термин "бициклические циклоалкилы" или "бициклический арил", термин "конденсированный циклоалкил" или "конденсированный арил" означает бициклические кольца, в которых мостик, разделяющий кольца, означает прямую одинарную связь.

Примерами конденсированного, бициклического циклоалкила являются следующие:



Несмотря на то что включен термин "бициклические гетероциклы" или "бициклические гетероарилы", термин "конденсированные бициклические гетероциклы" "конденсированных бициклических гетероариллов" означает бициклические 5-10-членные гетерокольца, которые содержат один, два, три или четыре гетероатома, выбранных из числа кислорода, серы и азота и где мостик, разделяющий кольца, означает прямую одинарную связь. "Конденсированные бициклические гетероарилы", кроме того, содержат достаточно конъюгированных двойных связей для образования ароматической системы.

Примеры включают пирролизин, индол, индолизин, изоиндол, индазол, пурин, хинолин, изохинолин, бензимидазол, бензофуран, бензопиран, бензотиазол, бензотиазол, бензоизотиазол, пиридопиримидин, птеридин, пиримидопиримидин,



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

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

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

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

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

Соединения формулы 1 или 1' в соответствии с изобретением необязательно могут присутствовать в виде рацематов, но также могут быть получены в виде чистых энантиомеров, т.е. в (R) или (S) форме.

Предпочтительными являются соединения со специфической стереохимией формулы 1'.

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

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

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

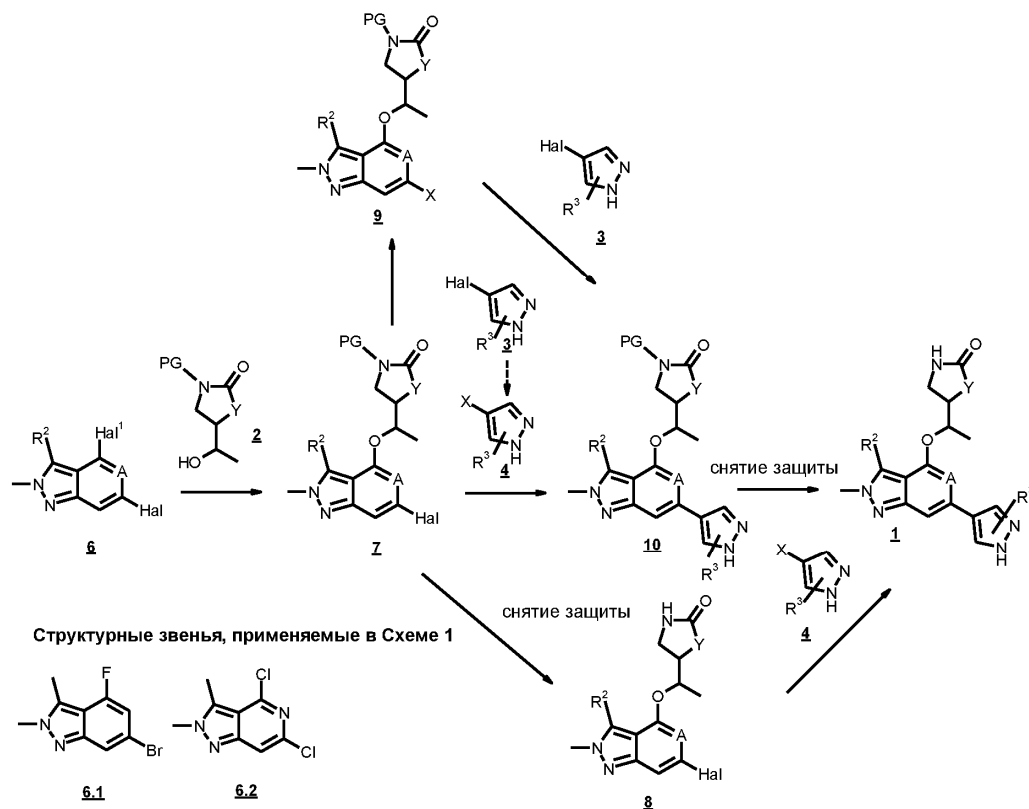
Под сольватом соединения согласно формулам 1 или 1' имеется в виду в целях изобретения кристаллическая соль соединения согласно формулам 1 или 1', которая содержит молекулы растворителя (например, этанол, метанол и т.д.) в кристаллической решетке.

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

4. Способы получения

Примеры в соответствии с изобретением получали, как показано на схемах 1, 2 или 3.

Схема 1



A означает N, CH;

Y означает O, CH₂;

Hal означает Br или Cl;

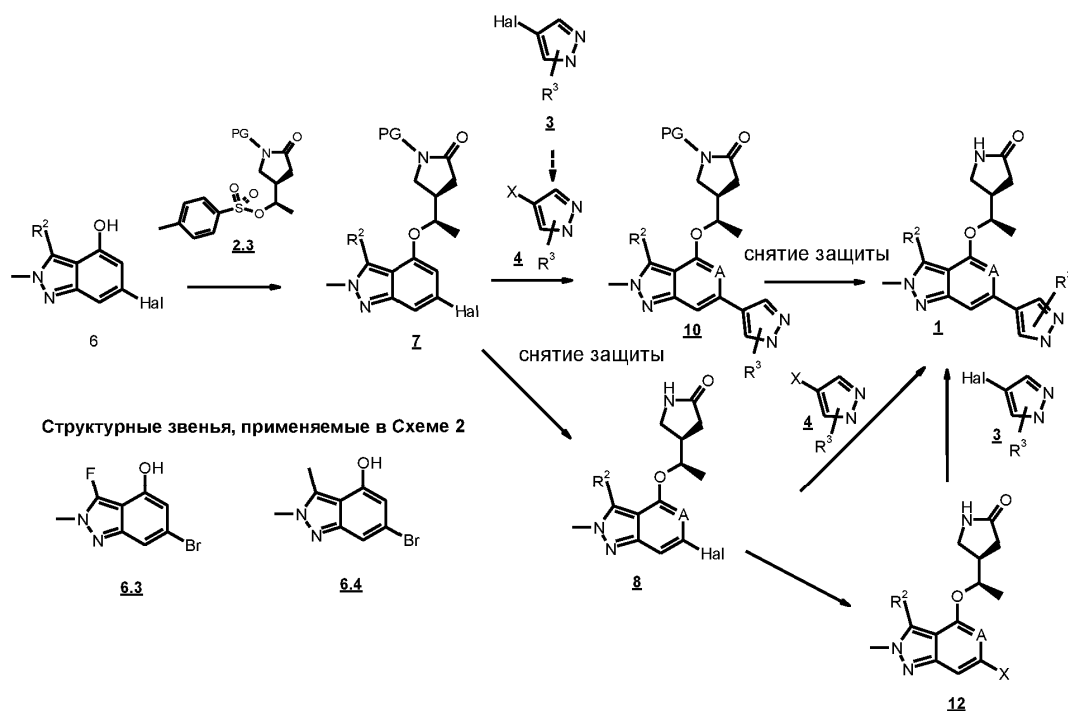
Hal¹ означает Cl, F

с X означающим -B(OH)₂, -пинаколовый эфир бороновой кислоты;

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

R² и R³ являются такими, как определено в настоящем описании выше.

Схема 2



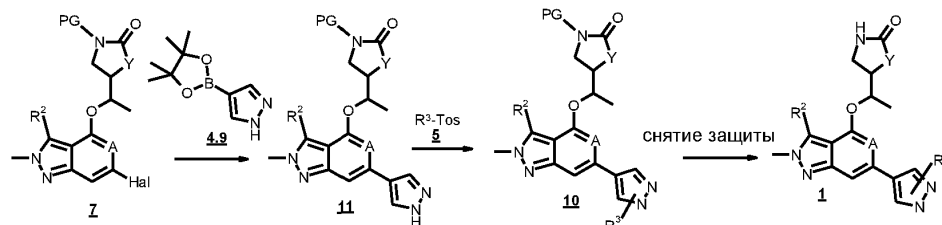
Hal означает Br или Cl;

с X означающим $-B(OH)_2$, -пинаколовый эфир бороновой кислоты;

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

R^2 и R^3 являются такими, как определено в настоящем описании выше.

Схема 3



Hal означает Br или Cl;

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

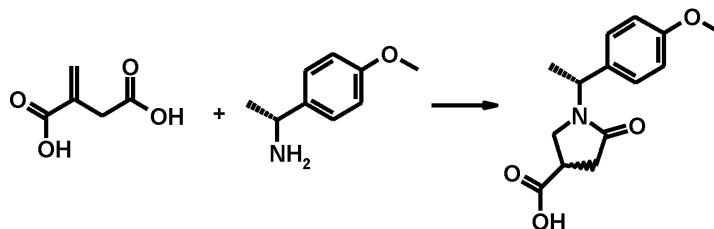
R^2 и R^3 являются такими, как определено в настоящем описании выше.

4.1. Исходные вещества формул 2- и 6.

4.1.1. Синтез соединений формулы 2 из схемы 1-3.

Синтез (R)-4-[(R)-1-гидроксиэтил]-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она (2.1) для примеров 1, 2, 4-12, 14, 15, 17, 19 и (R)-4-[(S)-1-гидроксиэтил]-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она (2.2) для примеров 13, 16, 18, 20-22.

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

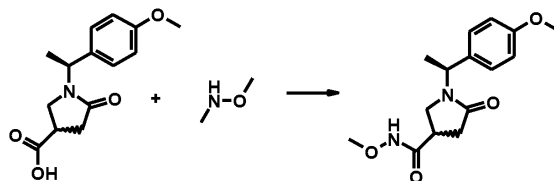


Суспензию из 100 г (R)-1-(4-метоксифенил)этиламина и 95 г итаконовой кислоты в 0,5 л 1-метил-2-пирролидинона нагревали до 80°C в течение 1 ч. Раствор перемешивали в течение еще 4 ч при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и выливали в 1,5 л деминерализованной воды. Осадок фильтровали, промывали деминерализованной водой и сушили при 50°C.

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

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

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

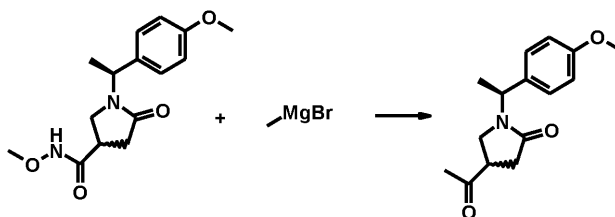


260 г 1,1'-карбонилидиимидазола (CDI) добавляли к раствору из 285 г (1'R,3R/S)-1-(1'-(4-метоксифенил)этил)-5-оксо-3-пирролидин-карбоновой кислоты (смесь диастереоизомеров) в 1,4 л 2-метилтетрагидрофурана при 20°C. Суспензию перемешивали при 20°C в течение 80 мин. Добавляли 235 мл этилдиизопропиламина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

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

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

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

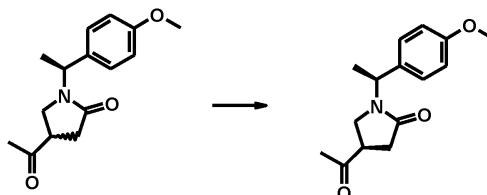


530 мл 3 М раствора бромида метилмагния в диэтиловом эфире медленно добавляли к охлажденному раствору 271 г (R/S)-N-метокси-5-оксо-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-3-карбоксамид (смесь диастереоизомеров) в 1,4 л 2-метилтетрагидрофурана, так что температура оставалась ниже 0°C. После полного добавления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

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

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

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



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

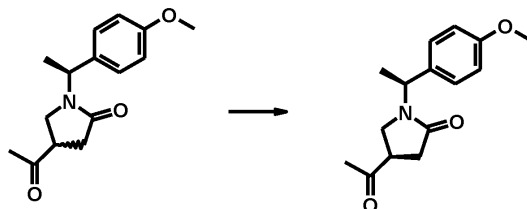
Выход: 77,1 г твердого вещества бежевого цвета (75% от теоретического) с диастереоизомерной чистотой в ~95:5 (метод H).

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

Выход: 68,7 г (67% от теоретического) бесцветного твердого вещества с диастереоизомерной чистотой в >99:1.

Анализ (метод Н): Ву: 6,8 мин, (M+H)⁺: 262.

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

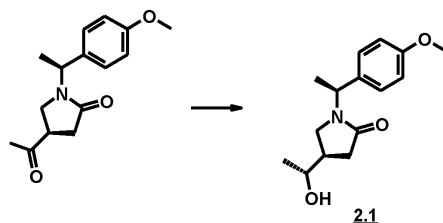


13,2 г смеси диастереоизомеров (R/S)-4-ацетил-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она растворяли в 18 мл 1-бутанола при 25°C. Раствор охлаждали до 3°C и обрабатывали с 100 мг (R)-4-ацетил-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]-пирролидин-2-она. Полученную смесь взбалтывали в течение 15 мин при 3°C; в это время добавляли 2,3 мл гидроксида бензилтриметиламмония (40% раствор в метаноле). Раствор перемешивали в течение 30 мин при 3°C. Медленно добавляли 64 мл н-гептана в течение 1 ч при 0-3°C и суспензию перемешивали в течение 60 мин при 0°C. Осадок выделяли, промывали н-гептаном и сушили при 30°C.

Выход: 10,6 г твердого вещества бежевого цвета (80% от теоретического) с диастереоизомерной чистотой в ~98:2 (метод Н).

Анализ (метод Н): Ву: 6,8 мин, (M+H)⁺: 262.

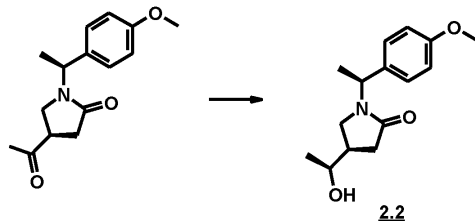
Стадия 5. Синтез (R)-4-[(R)-1-гидроксиэтил]-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она 2.1



94,6 мг димера дихлор(пентаметилциклопентадиенил)иридия(III) и 105 мг (S,S)-N-(п-толуолсульфонил)-1,2-дифенилэтилендиамин [(R,R)-TsDPEN] растворяли в 20 мл ацетонитрила и впоследствии загружали в суспензию из 50 г (R)-4-ацетил-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она и 65 г формиата натрия в 500 мл воды при 25°C. Суспензию нагревали до 60°C и взбалтывали при этой температуре, при этом барботируя с азотом в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли при 60°C с 500 мл изопропилацетата и впоследствии охлаждали до температуры окружающей среды. Слои разделяли и органическую часть промывали два раза с 300 мл воды. Органическую часть концентрировали до получения маслянистого твердого вещества. Оставшееся вещество кристаллизовали три раза из этилацетата и гексанов с последующей сушкой в вакуумной печи с потоком азота при 30°C.

25,4 г твердого вещества бежевого цвета с диастереомерной чистотой в >99:1.

Стадия 5. Синтез (R)-4-[(S)-1-гидроксиэтил]-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она (2.2)

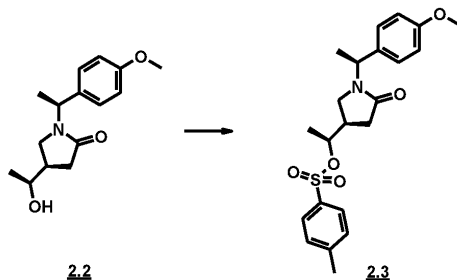


9,46 мг димера дихлор(пентаметилциклопентадиенил)иридия(III) и 10,52 мг (R,R)-N-(п-толуолсульфонил)-1,2-дифенилэтилендиамин [(R,R)-TsDPEN] растворяли в 1 мл ацетонитрила и впоследствии загружали в суспензию из 5 г (R)-4-ацетил-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она и 6,5 г формиата натрия в 50 мл воды при 25°C. Суспензию нагревали до 60°C и взбалтывали при этой температуре, при этом барботируя с азотом в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли при 60°C с 50 мл изопропилацетата и впоследствии охлаждали до температуры окружающей среды. Слои разделяли и органическую часть промывали посредством 20 мл воды. Органическую часть концентрировали до

получения масла. Масло растворяли в 8 мл изопропилацетата при кипячении с обратным холодильником. Раствор охлаждали до температуры окружающей среды, в котором происходила кристаллизация. Смесь разбавляли по каплям с 10 мл гептана при температуре окружающей среды. Смесь взбалтывали в течение 30 мин. Твердые вещества собирали фильтрацией, промывали раствором из 20 об.% изопропилацетата в гептане и сушили в вакуумной печи с потоком азота при 55°C. Получали 3.82 г твердого вещества бежевого цвета с диастереомерной чистотой в 99:1.

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

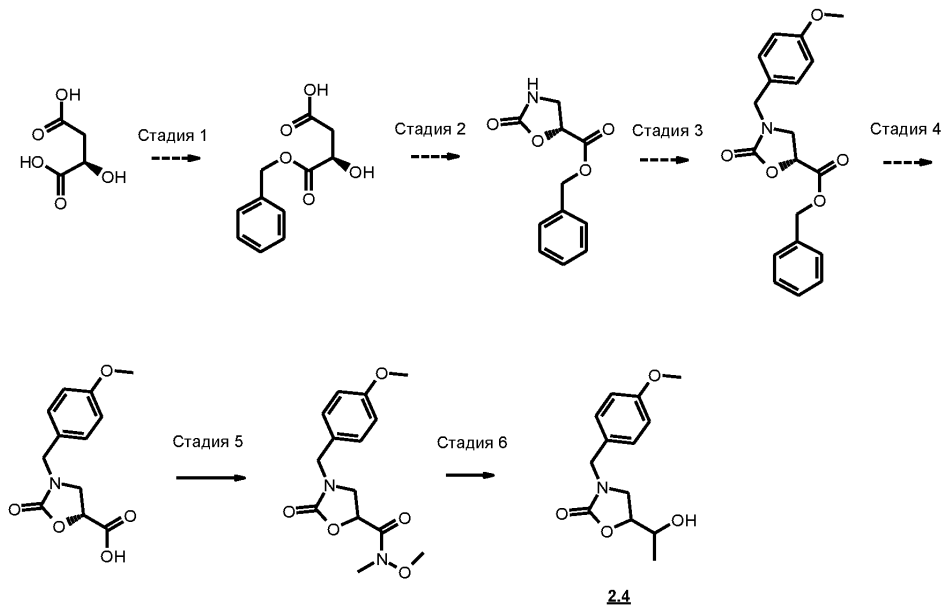
Синтез [(1S)-1-[(3R)-1-[(1S)-1-(4-метоксифенил)этил]-5-оксопирролидин-3-ил]этил] 4-метилбензолсульфоната (2.3) для примеров 13, 16, 18, 20-22



К смеси из (R)-4-[(S)-1-Гидроксиэтил]-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она 2.2 (20.0 г), п-толуолсульфонилхлорида (21.67 г) и N,N-диметилпиридин-4-амин (0,92 г) добавляли 42 мл пиридина и дихлорметана (42 мл/ДХМ). Полученную смесь перемешивали при 34°C в течение 18 ч под атмосферой аргона. Реакционную смесь разбавляли с изопропилацетатом и промывали водой и 2 М водной HCl. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток ресуспендировали в изопропилацетате и н-гептане. Осадок отфильтровывали, промывали с н-гептан/изопропилацетатом, чтобы получить [(1S)-1-[(3R)-1-[(1S)-1-(4-метоксифенил)этил]-5-оксопирролидин-3-ил]этил] 4-метилбензолсульфонат (2.3) (19,83 г) в виде твердого вещества.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву = 0,680 мин (метод J), M+H = 418.

Синтез 5-(1-гидроксиэтил)-3-(4-метоксибензил)оксазолидин-2-она (2.4) для примера 3



Стадия 1. К (R)-2-гидрокси-янтарной кислоте (10 г) добавляли при охлаждении трифторуксусный ангидрид (25 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 4 ч раствор концентрировали под вакуумом, к нему добавляли бензиловый спирт и смесь перемешивали в течение ночи. Раствор концентрировали под вакуумом (3 мбар, 60°C) и остаточное масло (28 г) использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву = 0.99 мин (метод E), M+H = 225.

Стадия 2. Продукт из предыдущей стадии (23 г) растворяли в толуоле (350 мл) и триэтиламине (16 мл) и добавляли дифенилфосфорилиазид (24.5 мл). Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч, после чего частично концентрировали и экстрагировали водой (250 мл) и при помощи EtOAc (250 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дважды посредством EtOAc (100 мл). Объединенные органические фазы промывали посредством нас. NaHCO₃, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали через SiO₂ (циклогексан/EtOAc 1:2) с получением 7.4 г твердого вещества белого цвета.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $V_y = 0.95$ мин (метод E), $M+N = 222$.

Стадия 3. К бензиловому эфиру (R)-2-оксо-оксазолидин-5-карбоновой кислоты (1.5 г) в ацетонитриле (20 мл) добавляли Cs_2CO_3 (3.31 г) и через 10 мин 1-бромметил-4-метокси-бензол (1.86 г) и смесь перемешивали в течение 14 ч при 45°C . Добавляли воду (20 мл) и ДХМ (60 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. После чего фазы разделяли, органическую фазу концентрировали и продукт очищали при помощи преп. ВЭЖХ с получением бензинового эфира (R)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-оксазолидин-5-карбоновой кислоты (349 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $V_y = 0.85$ мин (X018 S03), $M+N = 342$.

Стадия 4. К бензиловому эфиру (R)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-оксазолидин-5-карбоновой кислоты (345 мг) в 2.5 мл воды и диоксана (2.5 мл) добавляли 0.485 мл LiOH (2.5N) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч. Добавляли ацетонитрил (10 мл), воду (20 мл) и 1 M водную HCl (1.2 мл) и продукт лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета (310 мг), которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $V_y = 0.52$ мин (X018 S01), $M+N = 252$.

Стадия 5. К (R)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-оксазолидин-5-карбоновой кислоте (310 мг) и диметил-гидроксиламин-HCl (210 мг) в ДМФА (5 мл) при 0°C добавляли гидроксибензотриазол (140 мг), N-метилморфолин (300 мкл) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид-HCl (200 мг) и смесь перемешивали в течение 3.5 ч. Добавляли i-PrOAc (50 мл) и раствор лимонной кислоты 10%, 20 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали дважды посредством i-PrOAc (20 мл) и объединенные органические фазы промывали водным NaHCO_3 (5%, 20 мл). Высушенную органическую фазу концентрировали и очищали при помощи преп. ВЭЖХ с получением метоксиметиламида (R)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-оксазолидин-5-карбоновой кислоты (147 мг) в виде бесцветного масла.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $V_y = 0.60$ мин (X018 S03), $M+N = 295$.

Стадия 6. К метоксиметиламиду (R/S)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-оксазолидин-5-карбоновой кислоты (145 мг) в 2 мл ТГФ добавляли бромид метилмагния (1.4н., 490 мкл) при охлаждении в течение 20 мин при -10°C и смесь перемешивали в течение 30 мин. К этой смеси добавляли 1н. водный KHSO_4 (160 мкл, NaBH_4 (56 мг) и EtOH (300 мкл) при -1°C и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли дихлорметан (20 мл) и воду (15 мл) и фазы разделяли, а водную фазу экстрагировали один раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фазы концентрировали и очищали при помощи преп. ВЭЖХ (вода/ацетонитрил/ NH_3) с получением 5-(1-гидроксиэтил)-3-(4-метоксибензил)оксазолидин-2-она (90 мг) 2.4 в виде бесцветного масла, содержащего все 4 стереоизомера в сопоставимом количестве.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $V_y = 0.42$ мин (X011 S03), $M+N = 250$.

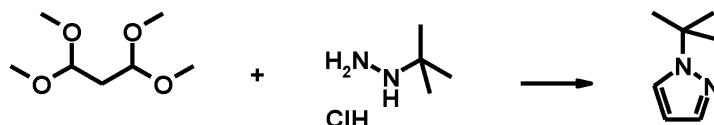
Хиральная ВЭЖХ: Chiralpak AS-H $4,6 \times 250$ мм, 5 мкм 4 мл/мин, scCO_2 /изопропанол, 20 mM NH_3 , 20% за 10 мин, 150 бар. $V_y = 2.577$ мин (продукт а), $V_y = 2.986$ мин (продукт б), $V_y = 3.362$ мин (продукт с), $V_y = 3.655$ мин (продукт д).

4.1.2. Синтез пиразолов с формулой 3 и 4.

4.1.2.1. Синтез галогенированных пиразолов 3.

Синтез 4-бром-1-трет-бутилпиразола (3.1) для примеров 3, 13, 15.

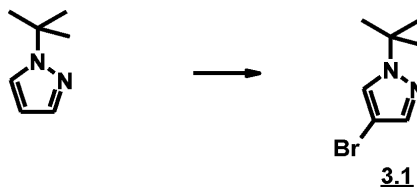
Стадия 1. Синтез 1-трет-бутилпиразола



К перемешанной смеси из 34.48 г 1,1,3,3-тетраметоксипропана и 26.20 г трет-бутилгидразина гидрохлорид в 230 мл этанола добавляли 40.0 мл конц. хлористоводородной кислоты по каплям ниже 50°C , после чего смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с водой. Растворитель почти удаляли дистилляцией и водный остаток экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные водные фазы подкисляли раствором 10н. гидроксида натрия и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы промывали посредством насыщенного рассола, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с выходом 21.90 г 1-трет-бутилпиразола в виде масла.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $V_y = 0.412$ мин (метод А), $M+N = 125$.

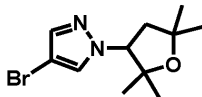
Стадия 2. Синтез 4-бром-1-трет-бутилпиразола



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

Анализ: ВЭЖХ-МС: $B_u = 1.35$ мин (метод В), $M+H = 203/205$.

Синтез 4-бром-1-(2,2,5,5-тетраметилтетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пиразола (3.2) для примеров 14, 16

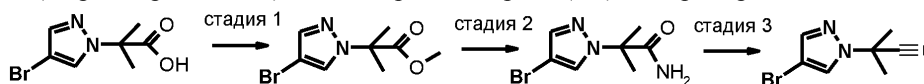


3.2

К смеси из 1-(2,2,5,5-тетраметилтетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пиразола (900 мг) в 15 мл ДХМ добавляли N-бромсукцинимид (830 мг) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. К реакционной смеси после этого добавляли 15 мл насыщенного рассола. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с выходом 1.26 г 3.2 в виде масла, которое впоследствии кристаллизовали.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $B_u = 0.601$ мин (метод X018 S03), $M+H = 273/275$.

Синтез 2-(4-бромпиразол-1-ил)-2-метилпропионитрила (3.3) для примера 17



3.3

Стадия 1. Кислоту (4 г) растворяли в метаноле (40 мл) и добавляли тионилхлорид (4.5 мл) при 10°C. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего выпаривали и растворяли в ДХМ. Органическую фазу экстрагировали водным бикарбонатом натрия, сушили над $MgSO_4$ и после фильтрации концентрировали под вакуумом с выходом 4 г метилового эфира для стадии 2.

Анализ: МС: $M+H = 247/249$, $B_u = 1.121$ мин (метод Z001 005).

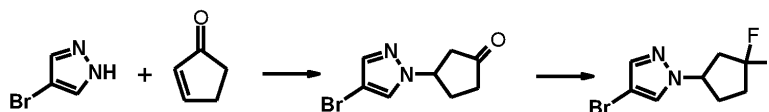
Стадия 2. Метилловый эфир (1 г) растворяли в метаноле (4 мл), содержащем 10% NH_3 . Добавляли 0.5 г хлорида кальция и смесь перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали и распределяли между изопропилацетатом (50 мл) и водой (20 мл). Водную фазу вновь экстрагировали изопропилацетатом (20 мл) и объединенные органические фазы сушили и концентрировали под вакуумом с выходом 830 мг амида.

Анализ: МС: $M+H = 232/234$, $B_u = 0.705$ мин (метод Z018 S04).

Стадия 3. Амид (336 мг) растворяли в 400 мкл $POCl_3$ и перемешивали при 90°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь выливали в воду и pH откорректировали до 7-8 путем добавления водного $NaHCO_3$. Водную фазу экстрагировали 3× посредством ДХМ и органические фазы концентрировали в вакууме с выходом 284 мг (3.3).

Анализ: МС: $M+H = 214$, $B_u = 0.58$ мин (метод X01 I S03).

Синтез 4-Бром-1-(3,3-дифтор-циклопентил)-1Н-пиразола (3.4) для примеров 7, 22



3.4

Стадия 1. 4-Бромпиразол (12 г) и 2-циклопентен-1-он (7.1 г) суспендировали в ацетонитриле (100 мл). После чего добавляли трифторметансульфонат скандия (0,5 г) (слегка экзотермическая) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и 2 ч при 40°C. Смесь концентрировали и масло желтого цвета очищали через силикагель (2 кг SiO_2 , градиент циклогексан: циклогексан:этилацетат 7:3) с выходом 16.8 г кетона.

Анализ: МС: $M+H = 229/231$, $B_u = 0.622$ мин (метод X018 S03).

Стадия 2. Кетон (5 г) растворяли в дихлорметане (80 мл) и трифторид [бис-(2-метоксиэтил)амино]сера (45 мл, 50% в ТГФ) добавляли порциями при 30°C. Смесь выливали в водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и после фильтрации концентрировали при 40 мбар с выходом 3.67 г (3.4).

Анализ: МС: $M+H = 251/253$, $B_u = 0.848$ мин (метод X018 S03).

Нижеследующие галогениды являются коммерчески доступными:

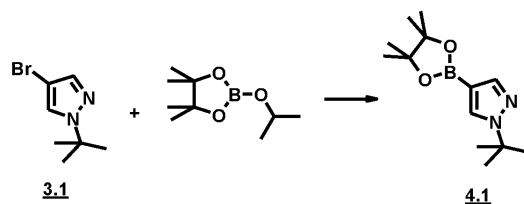
4-бром-1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол (3.6) для примера 12;

4-хлор-1-(2-фторэтил)-1Н-пиразол (3.6) для примера 11;

4-бром-3-трет-бутил-1Н-пиразол (3.7) для примера 4.

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

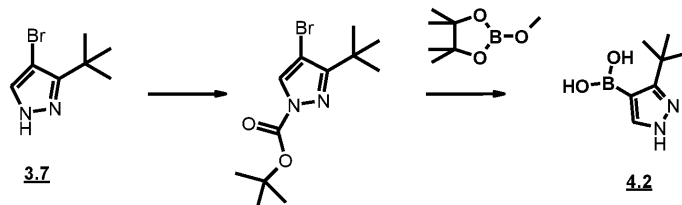
Синтез 1-трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (4.1) для примеров 3, 13, 15



К перемешанной смеси из 4-бром-1-трет-бутилпиразола 3Л (50 г) в 230 мл ТГФ добавляли по каплям 2.5 М N-бутиллитий (100 мл, гексан) под атмосферой аргона ниже -60°C , после чего смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 мин, прежде чем добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (52 мл) по каплям ниже -60°C . Реакционную смесь оставляли достичь температуры окружающей среды. Смесь охлаждали при помощи ледяной бани и разбавляли с водным фосфатным буфером и водой, а нейтрализовали посредством 2 М водной хлористоводородной кислоты. Органический растворитель удаляли дистилляцией и остаток экстрагировали посредством ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали при помощи насыщенного раствора, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с выходом 1-трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (44.26 г) в виде твердого вещества.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $V_u = 0.904$ мин (метод F), $M+H = 251$.

Синтез 3-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил-4-бороновой кислоты (4.2) для примера 4



Стадия 1. 4-Бром-3-трет-бутил-1H-пиразол (3.7) (580 мг) растворяли в дихлорметане (20 мл), триэтиламине (477 мкл) и ди-трет-бутидикарбонате (623 мг) при комнатной температуре в течение 48 ч. Смесь экстрагировали с водой и органическую фазу отделяли и концентрировали с выходом 833 мг в виде бесцветного масла.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $V_u = 0.80$ мин (X012 S01), $M+H = 249$.

Стадия 2. трет-Бутиловый эфир 4-бром-3-трет-бутилпиразол-1-карбоновой кислоты (369 мг) растворяли в ТГФ (6 мл) и охлаждали до -78°C . Добавляли n-BuLi (837 мкл, 1.6 М) и смесь перемешивали в течение 20 мин. После чего добавляли 2-метокси-4,4,4,4-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (239 мкл) и смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и ДХМ, а органическую фазу отделяли. Водную фазу очищали при помощи преп. ВЭЖХ с получением 39 мг (4.2).

Анализ: ВЭЖХ-МС: $V_u = 0.47$ мин (X012 S01), $M+H = 169$.

Нижеследующие бороновые кислоты, бороновые эфиры были коммерчески доступными:

1-(циклопропилметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (4.4) для примеров 6, 8;

1-циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (4.5) для примеров 5, 20;

пинаколовый эфир 1-изопропил-1H-пиразол-4-бороновой кислоты (4.6) для примеров 2, 18;

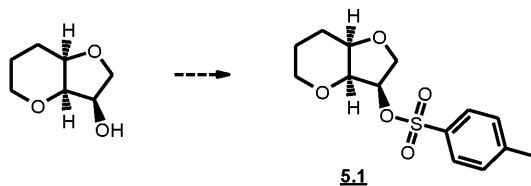
1-циклобутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (4.8) для примеров 1, 21;

4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (4.9) для примеров 9, 10;

изобутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (4.10) для примера 19.

4.1.4. Синтез соединений формулы 5.

Синтез (3R,3aS,7aR)-(гексагидрофуро[3,2-b]пиран-3-ил)ового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (5.1) для примера 10



(3R,3aR,7aR)-Гексагидрофуро[3,2-b]пиран-3-ол (300 мг) растворяли в дихлорметане (3 мл) и пиридине (0.445 г). Добавляли хлорид п-толуолсульфоновой кислоты (0.524 г) и DMAP (15 мг) и смесь пере-

мешивали в течение 68 ч при комнатной температуре. После чего добавляли воду (20 мл) и дихлорметан (20 мл) и перемешивание продолжали в течение 15 мин. Фазы разделяли и органическую фазу концентрировали. Очистку осуществляли при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (циклогексан → циклогексан/этилацетат 1:1) с получением 5.1 (0.451 г) в виде бесцветного масла.

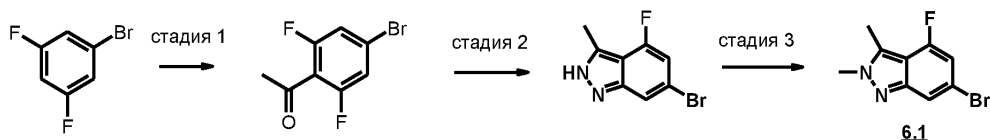
Анализ: ВЭЖХ-МС: $V_u = 0.52$ мин (X012 S01), $M+N = 299$.

Нижеследующий тозилат был коммерчески доступным:

(S)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил 4-метилбензолсульфонат 5.2 для примера 9.

4.1.5. Синтез гетероциклического 6 из схем 1-3.

Синтез 6-бром-2,3-диметил-2H-индазол-4-ола (6.1) для примеров 8-11, 13, 16-22



Стадия 1. 1-Бром-3,5-дифторбензол (100 г) растворяли в ТГФ (600 мл) и охлаждали до -78°C . LDA (300 мл, 2н. в гептан/ТГФ/этилбензол) добавляли в течение 20 мин и смесь перемешивали в течение 1 ч. Эту смесь добавляли через передаточную канюлю в уксусный ангидрид (250 мл, охлажденный до -78°C) в течение 30 мин. После чего смесь нагревали до -30°C , ТГФ удаляли в вакууме и добавляли дихлорметан (300 мл). Смесь подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали 3× при помощи дихлорметана (300 мл). Органическую фазу промывали нас. раствором хлорида аммония и нас. рассолом, сушили и концентрировали при 100 мбар/ 50°C в вакууме. Остаток фракционировали в вакууме при 30 до 10 мбар/ 70 – 100°C с выходом 57.8 г и 74.7 г (содержание 80%) целевого продукта.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $V_u = 0.974$ мин (Z018 S04), $M+N = 235$.

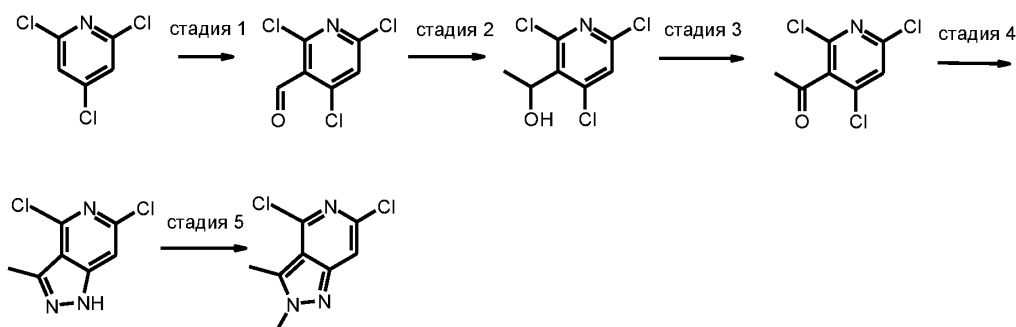
Стадия 2. К 1-(4-бром-2,6-дифторфенил)этанону (22.05 г), растворенному в ТГФ (80 мл), добавляли гидразингидрат (10 мл) при температуре окружающей среды и смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли воду (50 мл) и 2-Ме-ТГФ (70 мл), а органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме. Сырой продукт растворяли в ацетонитриле (70 мл) при 80°C и охлаждали до комнатной температуры в течение 2 дней. Осадок фильтровали и промывали ацетонитрилом и сушили под вакуумом в течение 45 мин при 45°C с получением 15.6 г белых иголок.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $V_u = 0.58$ мин (X011 S03), $M+N = 229/231$.

Стадия 3. Индазол (32 г) из предыдущей стадии суспендировали в дихлорметане (400 мл) и добавляли триметилоксония тетрафторборат (26.75 г) и смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Добавляли насыщенный бикарбонат натрия (150 мл) и смесь подщелачивали до pH 9 посредством карбоната натрия (10 мл). Осадок отфильтровывали, фазы разделяли и водную фазу экстрагировали посредством i-PrOAc. Объединенные органические фазы сушили и концентрировали в вакууме с выходом 33.1 г сырого вещества, которое растворяли в метил-трет-бутиловом эфире (100 мл) и нагревали с обратным холодильником и охлаждали до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали через 2 дня с выходом 6.1 (22.4 г) в виде светло-желтых кристаллов.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $V_u = 0.673$ мин (X018 S02), $M+N = 243/245$.

Синтез 4,6-дихлоро-2,3-диметил-2H-пиразоло[4,3-с]пиридина (6.2) для примеров 3, 4, 15



6.2

Стадия 1. К раствору 2,4,6-трихлорпиридина (5.00 г) в тетрагидрофуране (безводный, 50,00 мл) при -78°C под атмосферой азота по каплям добавляли н-бутиллитий (2.5 М в гексане) (10,96 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, после чего добавляли по каплям пиперидин-1-карбальдегид (3.04 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили нас. водн. NH_4Cl (50 мл). Смесь экстрагировали посредством ТВМЕ (3×40 мл) и органическую фазу промывали последовательно посредством 1 М HCl (75 мл) и нас. карбонатом аммония (75 мл). Органическую фазу сушили (Na_2SO_4) и концентрировали, а остаток очищали Biotage Isolera FCC (SiO_2 : 50 г), элюируя при помощи 10-50% ТВМЕ в циклогексане, чтобы получить 2.94 г продукта в виде твердого вещества желтого цвета.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $V_u = 1.27$ мин (метод Р).

^1H ЯМР (ДМСО, 250 МГц) δ 8.07 (1H, s), 10.28 (1H, s).

Стадия 2. К бромиду метилмагния (3 М в диэтиловом эфире, 3.83 мл) добавляли по каплям к перемешанному раствору 2,4,6-трихлоропиридин-3-карбальдегида (2.20 г) в тетрагидрофуране (безводный, 44 мл) при -78°C под атмосферой азота. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, после чего оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакцию гасили посредством NH_4Cl (25 мл) и нейтрализовали до pH 7-8 при помощи 1 М HCl . Водную фазу экстрагировали посредством EtOAc (3×50 мл), объединенную органическую фазу сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Сырое вещество очищали посредством Biotage Isolera (SiO_2 ; 50 г), элюируя в 0-100% EtOAc в циклогексане с получением 1.39 г (58.7%) в виде бесцветного масла.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $V_u = 1.19$ мин (метод Р), $M+N = 226/228$.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц) δ 1.64 (3H, d, $J=6.9$ Гц), 2.67 (1H, d, $J=9.2$ Гц), 5.51 (1H, d, $J=6.9$ Гц), 7.33 (1H, s).

Стадия 3. К перемешанному раствору 1-(2,4,6-трихлоропиридин-3-ил)этанола (2.57 г) в дихлорметане (51.4 мл) добавляли N-метилморфолин-N-оксид (1.994 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, после чего добавляли перрутат тетра-н-пропиламмония (TPAP) (135.6 мг) и перемешивание продолжали в течение 7 дней. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали и очищали при помощи Biotage Isolera FCC (SiO_2 ; 25 г) элюируя с 7:1 циклогексан:EtOAc с получением 1.74 г в виде бесцветного масла.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $V_u = 1.27$ мин (метод Р), $M+N = 224/226$.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц) δ 2.59 (3H, s), 7.38 (1H, s).

Стадия 4. К раствору 1-(2,4,6-трихлоропиридин-3-ил)этанона (1.75 г в этаноле, абсолютный (8.75 мл) добавляли гидразингидрат (0.76 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение выходных (40 ч). Растворитель выпаривали и добавляли воду (10 мл). Водную фазу экстрагировали с ДХМ (3×10 мл), объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Сырое вещество очищали при помощи Biotage Isolera FCC (SiO_2 ; 50 г), элюируя 10-30% EtOAc в циклогексане с получением 0.74 г продукта в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $V_u = 1.15$ мин (метод Р), $M+N = 202/204$.

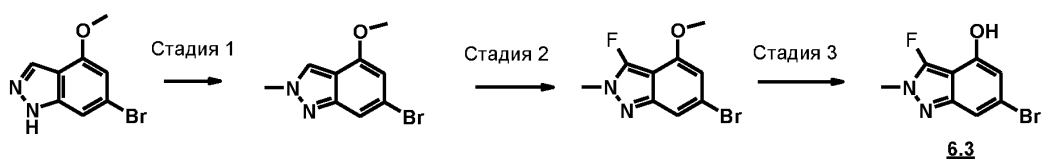
^1H ЯМР (ДМСО, 500 МГц) δ 2.64 (3H, s), 7.64 (1H, s).

Стадия 5. К раствору 4,6-дихлоро-3-метил-1H-пиразоло[4,3-c]пиридина (550.00 мг) в диоксане (11.00 мл) под атмосферой азота добавляли тетрафторборат триметиллоксония (563.70 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли NaHCO_3 (10 мл) и смесь экстрагировали с ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4), концентрировали и сырой остаток очищали при помощи Biotage Isolera FCC (SiO_2 ; 10 г) 50/50 EtOAc /циклогексан с получением 380 мг 6.2 (64.6%) в виде твердого вещества белого цвета.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $V_u = 1.16$ мин (метод Р), $M+N = 216/218$.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц) δ 2.84 (3H, s), 4.10 (3H, s), 7.39 (1H, s).

Синтез 6-Бром-3-фтор-2-метил-2H-индазол-4-ола (6.3) для примеров 1, 2, 5-7, 12, 14



Стадия 1. 25 г 6-Бром-4-метокси-1H-индазола (имеется в продаже от JW-Pharmlab) суспендировали в 400 мл дихлорметана и добавляли 20 г тетрафторбората триметиллоксония и смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли с водой (300 мл), фильтровали через целлюлозу и диатомовую землю, а органическую фазу экстрагировали посредством полунасыщенного водного бикарбоната натрия. Органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме с выходом 24.6 г.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $V_u = 0.938$ мин (Z018 S04), $M+N = 241/243$.

^1H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 3.90 (3H, s), 4.10 (3H, s), 6.51 (1H, s), 7.38 (1H, s), 8.37 (1H, s).

Стадия 2. Индазол (5 г) из предыдущей стадии растворяли в 70 мл ТГФ и охлаждали до -78°C . Медленно добавляли LDA (13.5 мл, 2 М в ТГФ) и смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего добавляли N-фторбензолсульфонимид (9.16 г). Спустя 30 мин. реакционную смесь оставляли нагреваться, после чего добавляли воду и дихлорметан, а органическую фазу отделяли и концентрировали. Остаток растворяли в ДМФА/вода/ТГФУ и очищали при помощи преп. ВЭЖХ с выходом 2.95 г.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $V_u = 0.56$ мин (X012 S01), $M+N = 259/261$.

^1H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 3.90 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.49 (1H, s), 7.26 (1H, s).

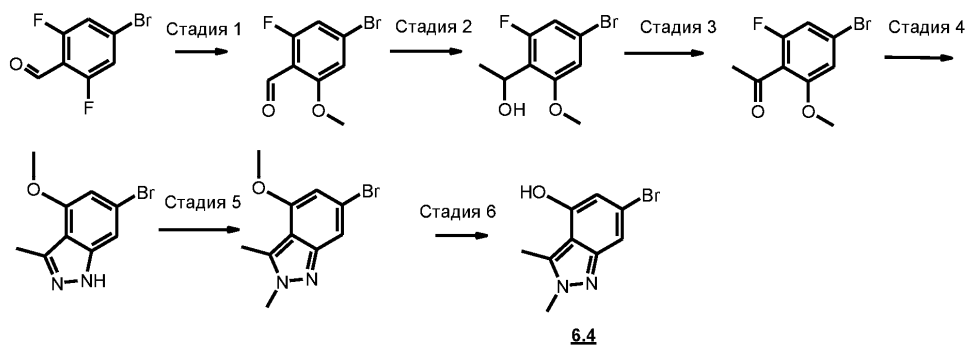
Стадия 3. 2-Фториндазол (2.9 г) из предыдущей стадии растворяли в ДХМ (10 мл) и трибромиде бора (3.24 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи, после чего добавляли воду

и смесь подщелачивали при помощи 1н. NaOH. Водную фазу отделяли, подкисляли при помощи 4н. HCl и осадок отфильтровывали и сушили при 60°C в течение 2 ч под вакуумом с получением 6.3 (2.4 г).

Анализ: ВЭЖХ-МС: $B_y = 0.41$ мин (X012 S01), $M+H^+ = 245/246$.

^1H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 3.92 (3H, s), 6.34 (1H, s), 7.08 (1H, s), 10.80 (1H, s).

Синтез 6-бром-2,3-диметил-2Н-индазол-4-ола (6.3) для примеров 13, 16, 18, 20-22



Стадия 1. Бром-2,6 дифторбензальдегид (200 г) растворяли в 1 л метанола и добавляли Cs_2CO_3 (300 г) при охлаждении при 10°C и перемешивание продолжали при 30°C в течение ночи. Смесь подкисляли до pH 6 посредством водной HCl, а образовавшийся осадок отфильтровывали. Осадок суспендировали в EtOH/вода 3:1 (800 мл) и растворяли в тепле, затем охлаждали до температуры окружающей среды в течение 2 дней. Осадок (91 г) собирали и очищали посредством SiO_2 (MPLC, циклогексан/этилацетат 9:1) с получением 65.5 г продукта. Маточный раствор концентрировали и экстрагировали посредством ДХМ и также очищали через SiO_2 (MPLC, циклогексан/этилацетат 9:1) с получением 29.4 г продукта.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $B_y = 0.987$ мин (Z018 S04).

^1H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 3.91 (3H, s), 7.25-7.33 (2H, m), 10.23 (1H, s).

Стадия 2. 4-Бром-2-фтор-6-метокси-бензальдегид (65.5 г) растворяли в ТГФ (250 мл) и добавляли метилмагния бромид (220 мл, 1.4н. в толуоле/ТГФ) при 0°C и перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Добавляли еще метилмагния бромид (60 мл, 1.4н. в толуоле/ТГФ) и перемешивание продолжали в течение 4 ч. Смесь концентрировали, суспендировали в ДХМ и воде (50 мл) и добавляли HCl (4н., 20 мл) при охлаждении льдом. Осадок отфильтровывали, фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дважды при помощи ДХМ. Органические фазы сушили и концентрировали с получением 70 г продукта.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $B_y = 0.950$ мин (Z018 S04), $M+H^+ = 231/233$.

^1H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 1.37-1.38 (3H, d), 3.82 (3H, s), 4.95-4.96 (1H, d), 5.10-5.13 (1H, dt), 7.02-7.06 (2H, m).

Стадия 3. 1-(4-Бром-2-фтор-6-метоксифенил)этанол (90 г) растворяли в ДХМ (500 мл), тетрапропиламмония перрутенте (0.6 г, ТРАР) и N-метилморфолин N-оксида (42 г, NMO) и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Добавляли еще ТРАР (0.5 г) и NMO (10 г) и смесь перемешивали в течение 3 ч, после чего ее разбавляли с ДХМ и водой, а органическую фазу отделяли. 2,4,6-Тримеркаптотриазиную смолу (9 г, 0.5 ммоль/г) добавляли к органической фазе и перемешивали в течение 30 мин, сушили с Na_2SO_4 , фильтровали через целлюлозу и диатомовую землю и концентрировали в вакууме с выходом 100 г (содержание 70%) продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $B_y = 0.993$ мин (Z018 S04), $M+H^+ = 247/249$.

^1H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 2.45 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.22-7.23 (2H, m).

Стадия 4. 100 г продукта (содержание 70%) из предыдущей стадии суспендировали в этиленгликоле и гидразингидрате (200 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч, после чего при 70°C в течение 48 ч. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали 3× посредством ДХМ. Объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4) с получением 85 г продукта в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $B_y = 0.940$ мин (Z018 S04), $M+H^+ = 241/243$.

Стадия 5. 50 г продукта из предыдущей стадии растворяли в ДХМ (200 мл) и тетрафторборат триметил-оксония (30 г) добавляли порциями при 0°C и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляли водный NaHCO_3 и pH устанавливали до 9 при помощи Na_2CO_3 . После чего смесь экстрагировали 3× с ДХМ и дважды с этилацетатом, органические фазы сушили, а остаток очищали через SiO_2 (MPLC, 2.5 кг, циклогексан/этилацетат 4:1) и необходимые фракции объединяли с получением 18 г продукта.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $B_y = 0.944$ мин (Z018 S04), $M+H^+ = 255/257$.

^1H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 2.66 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.40 (1H, s), 7.26 (1H, s).

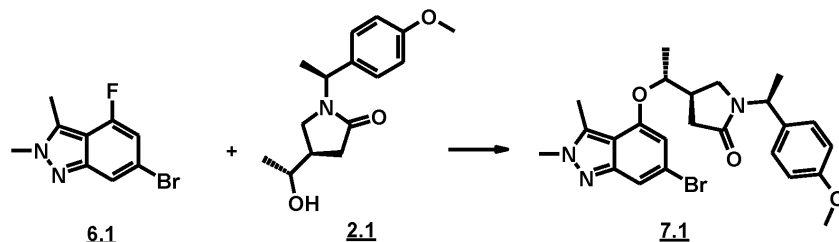
Стадия 6. К 6-бром-4-метокси-2,3-диметил-2Н-индазолу (2.3 г) в ДХМ (20 мл) добавляли трибромид брома (25 мл, 1 М в ДХМ) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 40°C. Смесь концентрировали и экстрагировали с водой и ДХМ. Осадок собирали и сушили с получением 1.62 г 6.4.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $B_y = 0.761$ мин (Z018 S04), $M+H^+ = 241/243$.

^1H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 2.67 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.28 (1H, s), 7.08 (1H, s), 10.40 (1H, s).

4.2. Синтез промежуточных соединений 1, 8 и 9 из схем 1 и 2.

Синтез ((R)-4-[(R)-1-(6-бром-2,3-диметил-2Н-индазол-4-илокси)этил]-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)-этил]пирролидин-2-она (7.1) для примеров 8-11, 13, 16-22

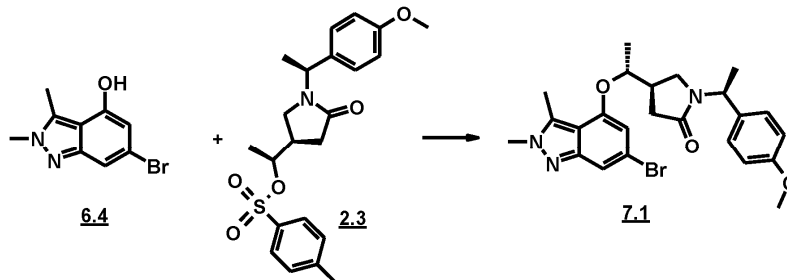


6.1 (32.8 г) растворяли в DMA (400 мл), после чего добавляли 2.1 (39 г) и смесь нагревали до 80°C. Добавляли трет-бутилат калия (25 г) и смесь перемешивали в течение 20 мин при 80°C и впоследствии охлаждали до комнатной температуры. Добавляли водный NH_4Cl (100 мл) и воду (200 мл). После чего смесь экстрагировали 3× с *i*-PrOAc (300 мл) и объединенные органические фазы сушили над Mg_2SO_4 и выпаривали под сниженным давлением с выходом 75.1 г (содержание 88%) продукт, из которого 12 г очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с выходом 10.0 г 7.1.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $B_y = 0.597$ мин (X016 S01), $M+H = 486/484$.

^1H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 1.16 (3H, d, $J=6.1$ Гц), 1.41 (3H, d, $J=7.2$ Гц), 2.33-2.39 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.73 (1H, s), 2.78-2.82 (1H, m), 2.89 (1H, s), 3.18 (1H, d, $J=5.1$ Гц), 3.49 (1H, t, $J=9.2$ Гц), 3.64 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.60-4.66 (1H, m), 5.18-5.23 (1H, q, $J=7.2$ Гц), 6.37 (1H, s), 6.57-6.60 (2H, m), 7.09-7.11 (2H, m), 7.21 (1H, d, $J=1.2$ Гц).

В качестве альтернативы 7.1 синтезировали следующее:

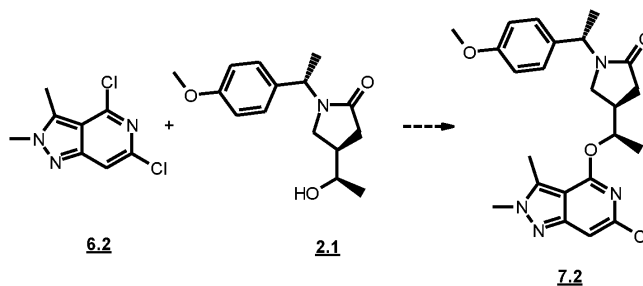


6-Бром-2,3-диметил-2Н-индазол-4-ол 6.4 (10.5 г), карбонат калия (16.8 г) и 2.3 (18.6 г) суспендировали в безводном ДМФА и перемешивали в течение 2 ч при 70°C и в течение ночи при 50°C. Добавляли еще 2.3 (5 г) и карбонат калия (5 г) и смесь перемешивали в течение 3 ч при 70°C. Смесь концентрировали, добавляли воду и ДХМ и водную фазу экстрагировали 3× с ДХМ (250 мл). Органическую фазу промывали при помощи KHSO_4 и сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Смесь очищали через SiO_2 (ДХМ:MeOH 9:1) с получением 12.7 г 7.1.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $B_y = 1.029$ мин (Z018 S04), $M+H = 486/488$.

^1H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 1.16 (3H, d, $J=6.1$ Гц), 1.41 (3H, d, $J=7.2$ Гц), 2.33-2.39 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.73 (1H, s), 2.78-2.82 (1H, m), 2.89 (1H, s), 3.18 (1H, d, $J=5.1$ Гц), 3.49 (1H, t, $J=9.2$ Гц), 3.64 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.60-4.66 (1H, m), 5.18-5.23 (1H, q, $J=7.2$ Гц), 6.37 (1H, s), 6.57-6.60 (2H, m), 7.09-7.11 (2H, m), 7.21 (1H, d, $J=1.2$ Гц).

Синтез (R)-4-[(R)-1-(6-хлор-2,3-диметил-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-илокси)этил]-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она (7.2) для примеров 3, 4, 15

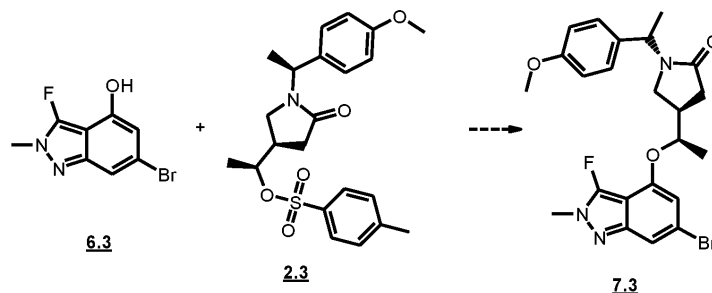


2.1 (3.2 г) растворяли в ТГФ (50 мл) и добавляли NaN (1.08 г, 60% дисперсия в минеральном масле) и смесь перемешивали в течение 5 мин, после чего добавляли 6.2 (2.5 г) и перемешивание продолжали при 50°C в течение 3 ч. После охлаждения добавляли водный NH₄Cl (50 мл), смесь экстрагировали 2× с i-PrOAc и объединенные органические фазы сушили (MgSO₄) и концентрировали. Продукт очищали при помощи преп. ВЭЖХ с получением 7.2. (3.65 г) в виде твердого вещества белого цвета.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву = 0.60 мин (X012 S01), М+Н = 443.

¹H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 1.22 (3H, d, J=6.2 Гц), 1.40 (3H, d, J=7.2 Гц), 2.37-2.43 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.51-2.56 (1H, m), 2.64-2.72 (1H, m), 2.76-2.80 (1H, m), 3.53 (1H, t, J=9.3 Гц), 3.62 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.16-5.18 (1H, q, J=7.2 Гц), 5.33-5.35 (1H, m), 6.47-6.49 (2H, m), 7.01-7.03 (3H, m).

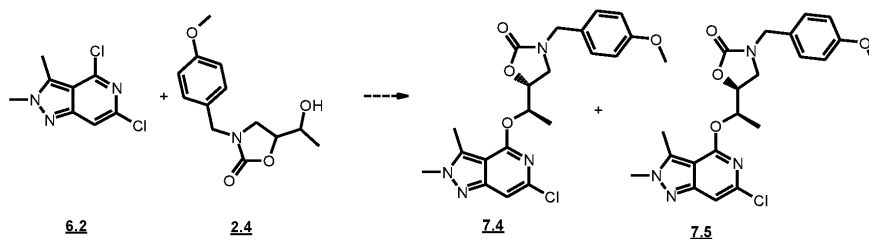
Синтез (1R,4R)-4-[(R)-1-(6-бром-3-фтор-2-метил-2Н-индазол-4-илокси)этил]-1-[1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она (7.3) для примеров 1, 2, 5-7, 12, 14



2.4 г 6.3 растворяли в ДМФА (20 мл), добавляли карбонат калия (5.41 г) и 2.3 (6.13 г) и смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме, добавляли воду и смесь экстрагировали 3× посредством ДХМ. Органическую фазу отделяли с выходом 5.5 г (содержание 80%) продукта 7, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву = 0.61 мин (X012 S01), М+Н = 490/492.

Синтез (R)-5-[(R)-1-(6-хлор-2,3-диметил-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-илокси)этил]-3-(4-метоксибензил)оксазолидин-2-она (7.4) для примеров 3

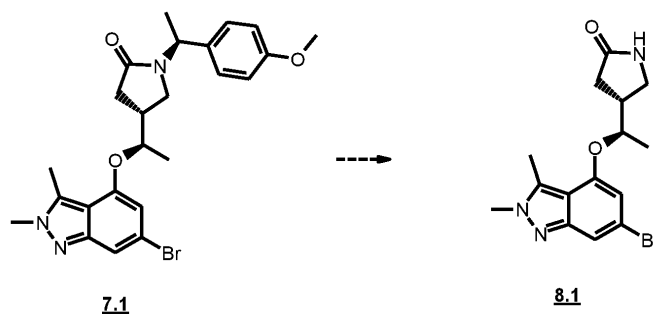


К 6.3 (75 мг) и NaN (32 мг) добавляли 2.4 (90 мг) растворенного в диметилацетамиде (DMA; 2 мл) и раствор перемешивали в течение 5 ч. Смесь очищали при помощи преп. ВЭЖХ (вода/ацетонитрил/NH₃) с получением 7.4 (38 мг) и 7.5 (46 мг) в виде твердых веществ белого цвета. (7.4 и 7.5 в виде смеси энантиомеров).

Анализ 7.4: ВЭЖХ-МС: Ву = 0.83 мин (X018 S03), М+Н = 431.

Анализ 7.5: ВЭЖХ-МС: Ву = 0.87 мин (X018 S03), М+Н = 431.

Синтез (R)-4-[(R)-1-(6-бром-2,3-диметил-2Н-индазол-4-илокси)этил]пирролидин-2-она (8.4) для примеров 8, 13, 18-20

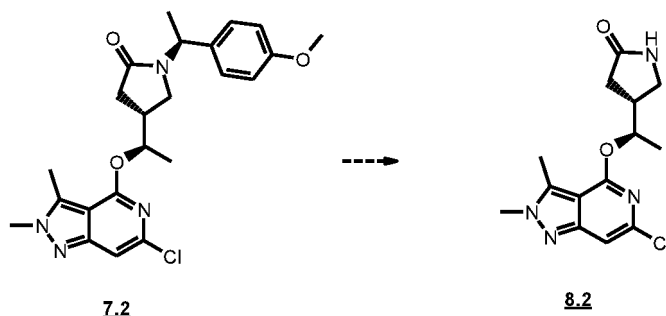


Смесь из 7.4 (2.3 г) в ТФУ (40 мл) и анизол (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 15 и 8 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли с ацетонитрилом (8 мл), подщелачивали с 25% NH₃ и разбавляли с водой и разделяли при помощи преп. ВЭЖХ. Масло желтого цвета растворяли в метил-трет-бутиловом эфире и образовался белый осадок, который собирали через 3 дня с получением 8.1 (1.35 г).

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву = 0.45 мин (X012 S01), М+Н = 352/354.

^1H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 1.28 (3H, d, $J=6.1$ Гц), 2.15-2.35 (2H, m), 2.63 (3H, s), 2.72-2.82 (1H, m), 3.07-3.11 (1H, m), 3.37 (1H, t, $J=8.9$ Гц), 3.95 (3H, s), 4.63-4.69 (1H, m), 6.45 (1H, s), 7.23 (1H, d, $J=1.0$ Гц), 7.55 (1H, s).

Синтез (R)-4-[(R)-1-(6-хлор-2,3-диметил-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-илокси)этил]пирролидин-2-она (8.2) для примеров 4, 15

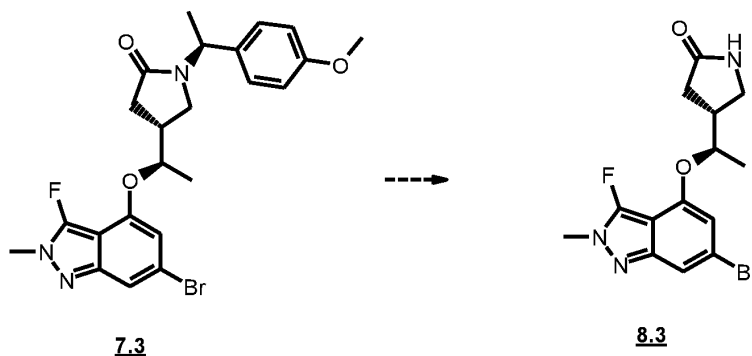


7.2 (2.4 г, содержание 85%) перемешивали в ТФУ (20 мл) при 80°C в течение 4 ч. после чего его концентрировали. Осадок растворяли в i-PrOAc и нас. водном NaHCO_3 (30 мл) и добавляли воду (20 мл). Осадок собирали, промывали водой, i-PrOAc и петролейным эфиром с получением 890 мг белого твердого вещества 8.2.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $\text{Bu} = 0.48$ мин (X012 S02), $\text{M}+\text{H} = 309$.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц) δ 1.41 (3H, d, $J=6.3$ Гц), 2.43-2.57 (2H, m), 2.86 (1H, ddd, $J=14.1, 8.3, 6.0$ Гц), 3.32 (1H, dd, $J=9.6, 6.4$ Гц), 3.55 (1H, t, $J=9.1$ Гц), 4.00 (3H, s), 5.59 (1H, m), 5.72 (1H, s), 7.03 (1H, s).

Синтез (R)-4-[(R)-1-(6-бром-3-фтор-2-метил-2Н-индазол-4-илокси)этил]пирролидин-2-она (8.3) для примеров 1, 2, 5, 6

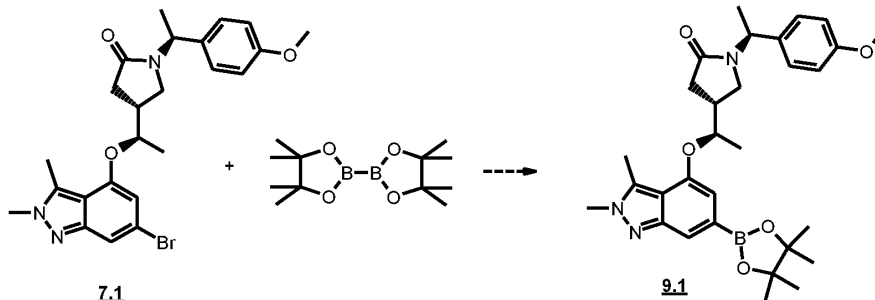


Смесь из 7.3 (2.8 г) в 10 мл ТФУ перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду, подщелачивали с NaOH (4н.) и экстрагировали с ДХМ. Органическую фазу концентрировали и очищали через SiO_2 и необходимые фракции объединяли с получением 8.3 (0.868 г).

Анализ: ВЭЖХ-МС: $\text{Bu} = 0.46$ мин (X012 S02), $\text{M}+\text{H} = 357/359$.

4.1.6. Синтез бороновых кислот и бороновых эфиров 9 и 12 из схем 1 и 2.

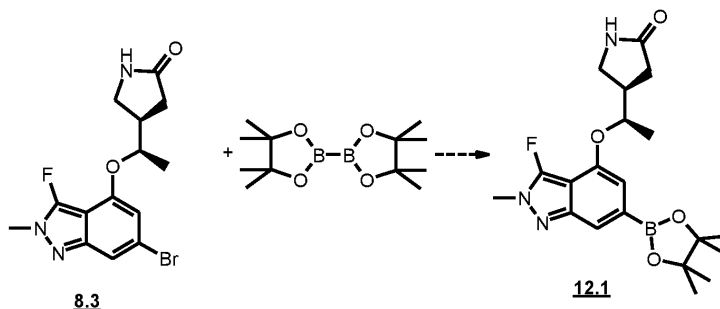
Синтез (R)-4-{(R)-1-[2,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-4-илокси]этил}-1-[(S)-1-(4-метоксифенил)этил]пирролидин-2-она (9.4) для примеров 11, 16, 17, 22



7.1 (50 мг), бис-(пинаколато)диборон (31 мг), тетраakis-(трифенилфосфин)палладия(0) (24 мг) и ацетат калия (30 мг) суспендировали в диоксане (2 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение 1.5 ч. Смесь разбавляли с ДХМ (20 мл) и водой (20 мл), а органическую фазу отделяли и концентрировали с выходом 9.1 (84 мг, содержание 50%) в виде масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $V_y = 0.41$ (кислота) + 0.61 (сложный эфир, 9.4) мин (X016 S01), $M+H = 452$ и 534.

Синтез (R)-4-{{(R)-1-[3-фтор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксaborolan-2-ил)-2H-индазол-4-илокси]этил} пирролидин-2-она (12.1) для примеров 12, 14



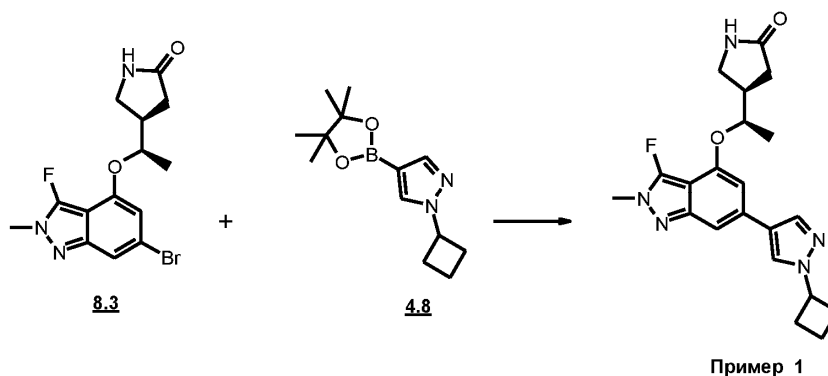
8.3 (400 мг), бис-(пинаколато)диборон (342 мг) и ацетат калия (330 мг) суспендировали в диоксане (5 мл) и дегазировали азотом в течение 5 мин.

Добавляли (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат (95 мг) и смесь перемешивали при 75°C в течение ночи, после чего ее фильтровали через Agilent StratoSpheres PL-Thiol MP SPE с применением MeOH в качестве элюента и концентрировали с выходом 12.1 (400 мг) в виде масла, которое использовали без дополнительной очистки.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $V_y = 0.51$ мин. $M+H: 404$ (метод X012 S01).

4.3. Синтез патентных примеров формулы 1 посредством промежуточных соединений с формулами 8-11.

Синтез (R)-4-{{(R)-1-[6-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-3-фтор-2-метил-2H-индазол-4-илокси]-этил} пирролидин-2-она (пример 1)



К 8.3 (70 мг) в диоксане (1 мл) и 2 М водном Na_2CO_3 (295 мкл) добавляли боролан 4.8 (48.7 мг) и 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцендихлоропалладий(II) (A), (7.2 мг) и смесь перемешивали в течение 45 мин при 70°C . Смесь фильтровали при помощи Agilent StratoSpheres PL-Thiol MP SPE с применением MeOH в качестве элюента и очищали при помощи преп. ВЭЖХ с выходом после лиофилизации 43 мг примера 1.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $V_y = 0.68$ мин (001CA02), $M+H = 398$.

^1H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 1.31 (3H, d, $J=6.1$ Гц), 1.78-1.85 (2H, т), 2.17-2.32 (2H, т), 2.38-2.44 (3H, т), 2.75-2.77 (1H, т), 3.09-3.13 (1H, т), 3.37 (1H, т, $J=9.0$ Гц), 3.92 (3H, s), 4.73-4.85 (2H, т), 6.66 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.33 (1H, s).

Нижеследующие примеры синтезировали аналогичным образом, как и пример 1, используя следующие системы палладиевого катализатора:

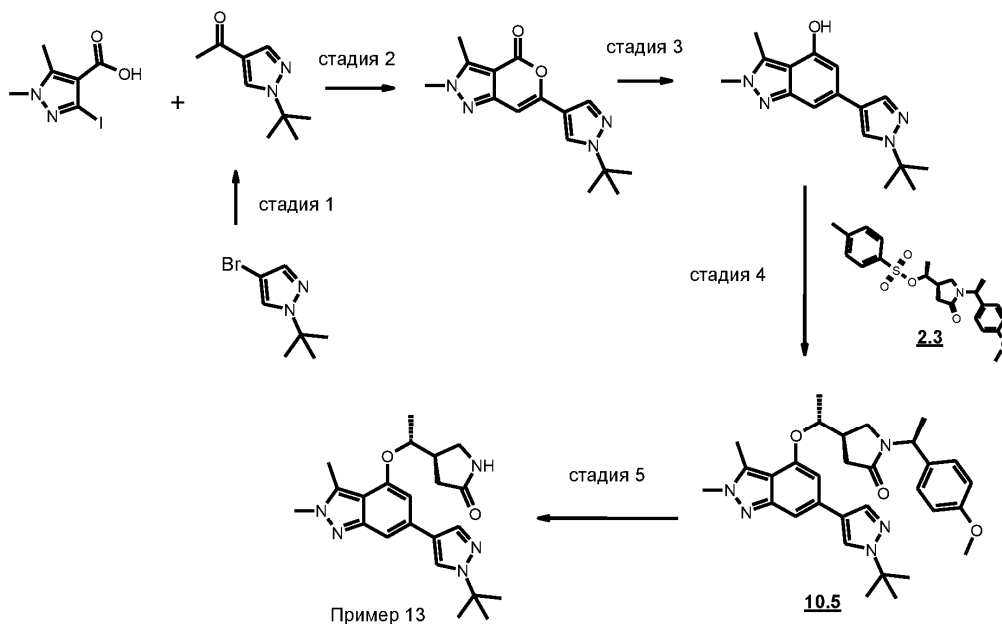
А) 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцендихлоропалладий(II) или

В) дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан [2-(2-аминофенил)фенил]-метилсульфонилпалладий.

Пример	Формула <u>8</u>	Бороновая кислота/сложный эфир (соответствует формуле <u>4</u>)	Выход	Анализ
			катализатор	
Пример 2 (R)-4-{(R)-1-[3-Фтор-6-(1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)-2-метил-2Н-индазол-4-илокси]-этил}-пирролидин-2-он	<u>8.3</u>	1-Изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол <u>4.6</u>	39 мг (51 %) А)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.64 мин (001_CA02)M+N = 386
Пример 4 (R)-4-{(R)-1-[6-(3-трет-Бутил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-димет-ил-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-илокси]-этил}-пирролидин-2-он	<u>8.2</u>	3-Трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил-4-бороновая кислота <u>4.2</u>	15 мг (32 %) В)	ВЭЖХ-МС: Ву = 46 мин (X012_S01) M+N = 397 ¹ Н ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 1.30 (9H,s), 1.36 (3H, d, J=6.2 Гц), 2.22-2.35 (2H, m), 2.65 (3H, s) 2.75-2.84 (1H, m), 3.12-3.17 (1H, m), 3.40 (2H, t, J=9.0 Гц), 3.98 (3H, s), 5.66-5.71 (1H, m), 6.59 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.53 (1H, s)
Пример 5 (R)-4-{(R)-1-[6-(1-Циклопроп-ил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-2-метил-2Н-индазол-4-илокси]-этил}-пирролидин-2-он	<u>8.3</u>	1-Циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол <u>4.5</u>	44 мг (58 %) А)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.62 мин (001_CA02), M+N = 384
Пример 6 (R)-4-{(R)-1-[6-(1-Циклопроп-илметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-фтор-2-метил-2Н-индазол-4-илокси]-этил}-пирролидин-2-он	<u>8.3</u>	1-(Циклопропилметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол <u>4.4</u>	47 мг (60 %) А)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.66 мин (001_CA02), M+N = 398
Пример 8 (R)-4-{(R)-1-[6-(1-Циклопропилметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-диметил-2Н-индазол-4-илокси]-этил}-пирролидин-2-он	<u>8.1</u>	1-(Циклопропилметил)-4-(4,4,5,5-тетра-метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол <u>4.4</u>	22 мг (40%) А)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.55 мин (X011_S03), M+N = 395
Пример 13 (R)-4-{(R)-1-[6-(1-трет-Бутил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-	<u>8.1</u>	1-трет-Бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-	120 мг (47%)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.51 мин (X018_S01), M+N = 396 ¹ Н ЯМР (ДМСО, 400

диметил-2Н-индазол-4-илокси]-этил}-пирролидин-2-он		ил) пиразол <u>4.1</u>	А)	МГц) δ 1.32 (3H, d, J=6.0 Гц), 1.56 (9H, s), 2.20-2.38 (2H, m), 2.63 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.12-3.16 (1H, m), 3.40 (1H, t, J=9.1 Гц), 3.94 (3H, s), 4.75-4.80 (1H, m), 6.59 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.26 (1H, s)
Пример 15 (R)-4-{(R)-1-[6-(1-трет-Бутил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-диметил-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-илокси]-этил}-пирролидин-2-он	<u>8.2</u>	1-трет-Бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол <u>4.1</u>	630 мг (60%) А)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.48 мин (X012_S01), M+N = 397 ¹ Н ЯМР (MeOD, 500 МГц) δ 1.47 (3H, d, J=6.3 Гц), 1.63 (9H, s), 2.54 (2H, dd, J=8.2, 5.1 Гц), 2.70 (3H, s), 2.88-2.99 (1H, m), 3.36 (1H, dd, J=10.1, 5.8 Гц), 3.59 (1H, dd, J=10.0, 8.7 Гц), 4.00 (3H, s), 5.72 (1H, p, J=6.2 Гц), 7.16 (1H, s), 8.18 (1H, s)
Пример 18 (R)-4-{(R)-1-[6-(1-Изопропил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-диметил-2Н-индазол-4-илокси]-этил}-пирролидин-2-он	<u>8.1</u>	1-Изопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол <u>4.6</u>	430 мг (99%) В)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.52 мин (X018_S03), M+N = 382 ¹ Н ЯМР (DMCO, 400 МГц) δ 1.32 (3H, d, J=6.1 Гц), 1.46 (6H, d, J=6.7 Гц), 2.19-2.37 (2H, m), 2.63 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.11-3.15 (1H, m), 3.40 (1H, t, J=9.1 Гц), 3.95 (3H, s), 4.47-4.53 (1H, m), 4.74-4.80 (1H, m), 6.59 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.23 (1H, s)
Пример 19 (R)-4-{(R)-1-[6-(1-Изобутил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-диметил-2Н-индазол-4-илокси]-этил}-пирролидин-2-он	<u>8.1</u>	1-Изобутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол <u>4.10</u>	242 мг (98%) В)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.43 мин (X017_S01), M+N = 396
Пример 20 (R)-4-{(R)-1-[6-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-диметил-2Н-индазол-4-илокси]-этил}-пирролидин-2-он	<u>8.1</u>	1-Циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол <u>4.5</u>	23 мг (35%) А)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.58 мин (003_CA04), M+N = 381
Пример 21 (R)-4-{(R)-1-[6-(1-Циклобутил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-диметил-2Н-индазол-4-илокси]-этил}-пирролидин-2-он	<u>8.1</u>	1-Циклобутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол <u>4.8</u>	145 мг (65%)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.57 мин (X018_S03), M+N = 394

Пример 13 синтезировали в качестве альтернативы посредством нижеследующей методики синтеза:



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

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

Стадия 2. Дегазированный 1,4 диоксан (10 мл) загружали к смеси из ацетата палладия (51 мг, 0.23 ммоль), тетрафторборат три-трет-бутилфосфония (128 мг, 0.44 ммоль), трет-бутоксид лития (1.47 г, 18 ммоль), 3-йод-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (1.0 г, 3.7 ммоль, Organic Letters (2015), 17(12), 2964-2967) и 1-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)этан-1-он (0.68 г, 4.1 ммоль) при температуре окружающей среды под аргоном. Взболтанную смесь нагревали до 80°C в течение приблизительно 15 мин и перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли с трифторуксусной кислотой (30 мл) и ацетонитрилом (15 мл). Смесь взбалтывали при 78°C в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали до твердого остатка. Остаток растворяли в смеси из изопропилацетата и воды. Водный слой pH устанавливали до pH ~10 при помощи 3 М NaOH. Слои разделяли и органическую часть промывали дважды с водой. Органическую часть концентрировали до получения твердого вещества (1.92 г). Твердое вещество растворяли в горячем н-пропаноле (7 мл) и охлаждали до температуры окружающей среды, в которой осуществляли кристаллизацию. Смесь разбавляли с водой (10 мл) по каплям и взбалтывали в течение 30 мин. Твердые вещества собирали фильтрацией и промывали раствором 20 об.% н-пропанола в воде. Твердые вещества сушили в вакуумной печи при 50°C с потоком азота, чтобы получить 6-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-диметилпирано[4,3-с]пиразол-4(2H)-он в виде твердого вещества с ~94 мас.% чистотой (49% выход).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7.96 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.62 (s, 9H).

Стадия 3. Диметилметилфосфонат (1.2 г, 10 ммоль) загружали по каплям в безводную смесь диизопропиламида лития (2.0 М, 4.6 мл, 9.2 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -78°C под аргоном. После взбалтывания в течение 50 мин безводную суспензию 6-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-диметилпирано[4,3-с]пиразол-4(2H)-она (0.89 г, 3.11 ммоль) в ТГФ (10 мл) загружали в литированный выше раствор фосфоната при -78°C. Реакционную смесь взбалтывали при -78°C в течение 1 ч и оставляли нагреваться до температуры окружающей среды в течение 1 ч. Реакцию гасили метанолом (3 мл) и взбалтывали в течение 1 ч. Водную 3 М HCl (4 мл) загружали в реакцию и реакционную смесь взбалтывали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакцию разбавляли с водой (15 мл) и концентрировали в вакууме до удаления органических растворителей. Полученную суспензию разбавляли с изопропилацетатом и водой. Водный слой pH устанавливали до 3-4 посредством 3 М HCl. Слои разделяли и водную часть сно-

ва экстрагировали изопропилацетатом. Объединенные органические слои концентрировали до твердого вещества в вакууме. Твердое вещество растворяли в горячем н-пропанол (6 мл), охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли с водой (35 мл) по каплям с перемешиванием. Смесь взбалтывали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Твердые вещества собирали фильтрацией промывали водой и сушили в вакуумной печи при 50°C с потоком азота с получением 6-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-диметил-2Н-индазол-4-ола (760 мг, 84 мас.%, 72% выход).

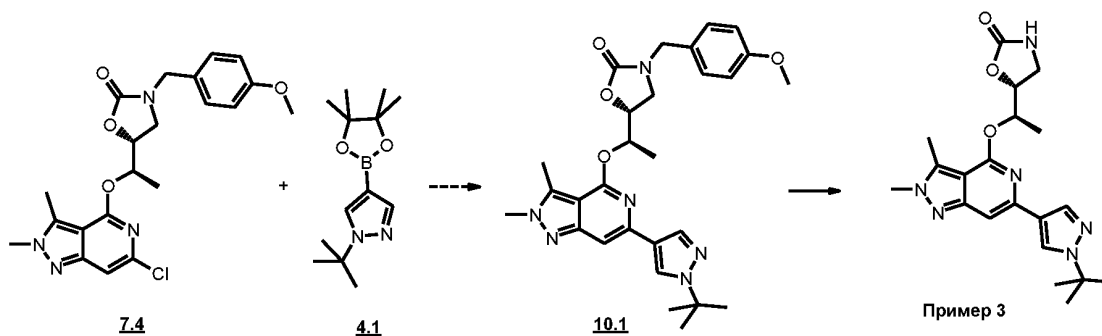
¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 9.86 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.6 7(s, 3H), 1.55 (s, 9H).

Стадия 4. Смесь из карбоната калия (610 мг, 4.4 ммоль), (S)-1-((R)-1-((S)-1-(4-метоксифенил)этил)-5-окспирролидин-3-ил)этила 4-метилбензолсульфоната (810 мг, 1.9 ммоль) и 6-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-диметил-2Н-индазол-4-ола (418 мг, 1.5 ммоль) в безводном диметилформамиде (1.5 мл) взбалтывали под азотом при 70°C в течение 18 ч. Еще (S)-1-((R)-1-((S)-1-(4-метоксифенил)этил)-5-окспирролидин-3-ил)этила 4-метилбензолсульфонат (0.280 мг, 0.66 ммоль) загружали к реакции и реакционную смесь взбалтывали при 70°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли с изопропилацетатом и водой. Слои разделяли и органическую часть промывали дважды. Органическую часть концентрировали до образования маслянистого твердого вещества. Очистка при помощи хроматографии на силикагеле (метанол в этилацетате) обеспечила целевой продукт (R)-4-((R)-1-((6-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-диметил-2Н-индазол-4-ил)окси)этил)-1-((S)-1-(4-метоксифенил)этил)пирролидин-2-он (10.5) в виде пены приблизительно с 90% чистотой (769 мг, 89%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц) δ 7.77 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.74 Гц, 2H), 6.23 (d, J=8.54 Гц, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.46 (q, J=7.41 Гц, 1H), 4.50-4.56 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.48 (t, J=9.0 Гц, 1H), 2.93-3.0 (m, 1H), 2.62-2.80 (m, 2H), 2.55-2.62 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.64 (s, 9H), 1.50 (d, J=7.4 Гц, 3H), 1.31 (d, J=6.3 Гц, 3H).

Стадия 5. Раствор (R)-4-((R)-1-((6-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-диметил-2Н-индазол-4-ил)окси)этил)-1-((S)-1-(4-метоксифенил)этил)пирролидин-2-она (585 мг, 1.1 ммоль) в трифторуксусной кислоте (3 мл) и анизоле (1.5 мл) взбалтывали при 75°C под азотом в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли с изопропилацетатом и водой. Водную часть pH устанавливали до 6 при помощи водного 3 М NaOH. Слои разделяли и органическую часть концентрировали до получения масла. Очистка при помощи хроматографии на силикагеле (EtOH в EtOAc) обеспечивая пример 13 в виде пены (420 мг, 94%).

Синтез (R)-5-((R)-1-[6-(1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-диметил-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-илокси]этил}оксазолидин-2-она (пример 3)



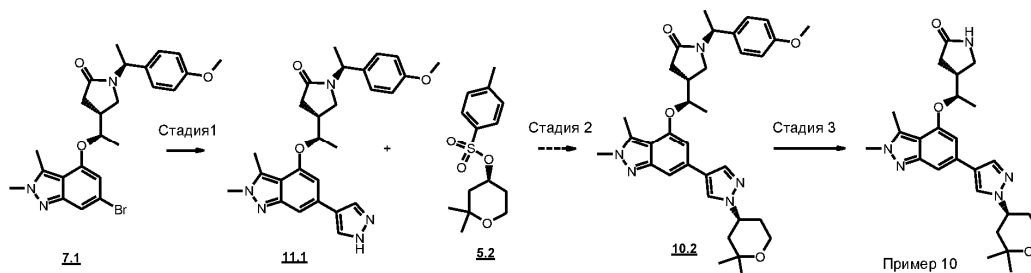
Стадия 1. К 4.4 (46 мг) и дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфану [2-(2-аминофенил)фенил]метилсульфонилоксипалладий (15 мг) добавляли 7.4. (38 мг), растворяли в диоксане (1 мл) и MeOH (0.2 мл) и 2 М водный Na₂CO₃ (0.175 мл) и смесь нагревали в течение 50 мин при 90°C. После чего добавляли MeOH (10 мл) и смесь фильтровали при помощи Agilent StratoSpheres PL-Thiol MP SPE и концентрировали. Остаток растворяли в ДХМ (20 мл) и экстрагировали с водой (20 мл), а водную фазу экстрагировали посредством ДХМ (10 мл). Объединенные органические фазы сушили и концентрировали с выходом 10.1 (74 мг), которое использовали без дополнительной очистки для следующей стадии.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву = 0.86 мин (X018 S03), M+H = 519.

Стадия 2. К 10.1 (74 мг) добавляли трифторуксусную кислоту (2.956 г) и смесь перемешивали в течение 30 ч при 75°C. Смесь после этого концентрировали и очищали при помощи преп. ВЭЖХ (вода/ацетонитрил/NH₃) с получением твердого вещества белого цвета, которое затем отделяли при помощи хиральной СКЖХ (Knauer Eurocel 01; 80% scCO₂/20% MeOH + 20 мм NH₃; 120 бар BPR; 40°C с получением примера 3 (13 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву = 0.92 мин (V011S01), M+H = 399.

Синтез (R)-4-((R)-1-{6-[1-((R)-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил]-2,3-диметил-2H-индазол-4-илокси}этил)пирролидин-2-она (пример 9)



Стадия 1. К 7.4 (200 мг), 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолу 4.9 (120 мг), дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан [2-(2-аминофенил)фенил]-метилсульфонилоксипалладий (40 мг) добавляли диоксан (3 мл) и 2 М водный Na_2CO_3 (0.7 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Смесь разбавляли с ДХМ (50 мл) и водой (30 мл). После разделения фаз водную фазу экстрагировали 2× посредством ДХМ (25 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO_4) и очищали при помощи преп. ВЭЖХ с получением 11.1 в виде желтого масла (137 мг).

Анализ: ВЭЖХ-МС: $\text{Bu} = 0.44$ мин (X012 S01), $\text{M}+\text{H} = 474$.

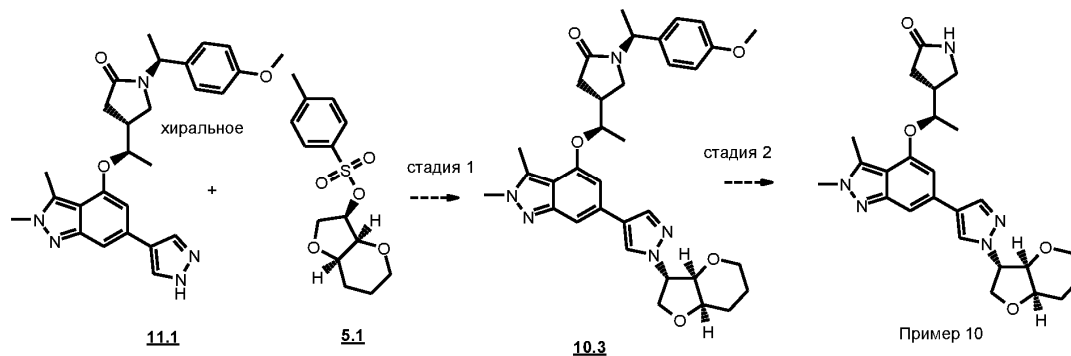
Стадия 2. К 5.2 (61 мг) и Cs_2CO_3 (93 мг) добавляли 11.1 (68 мг), растворенный в ДМФА (1 мл), и суспензию нагревали до 70°C в течение 3 ч. Добавляли еще 5.2 (45 мг) и Cs_2CO_3 (93 мг) и перемешивание продолжали в течение 5 ч при 70°C, после чего дополнительно добавляли 5.2 (45 мг) и Cs_2CO_3 (93 мг) и перемешивание продолжали при 80°C в течение 10 ч и 3 дня при температуре окружающей среды. Смесь разбавляли с ДХМ (20 мл) и водой (20 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с ДХМ (20 мл) и объединенные органические фазы сушили, концентрировали и очищали при помощи преп. ВЭЖХ с получением 10.2 (57 мг) в виде бесцветного масла.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $\text{Bu} = 0.65$ мин (X012 S01), $\text{M}+\text{H} = 586$.

Стадия 3. К 10.2 (57 мг) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч при 80°C. Смесь концентрировали и очищали при помощи преп. ВЭЖХ с получением примера 9 (23.7 мг).

Анализ: ВЭЖХ-МС: $\text{Bu} = 0.90$ мин (003 CA03), $\text{M}+\text{H} = 452$.

Синтез 4-(1-{6-[1-((R)-1-(3S,3aR,7aR)-1-(гексагидрофурано[3,2-b]пиран-3-ил)-1H-пиразол-4-ил]-2,3-диметил-2H-индазол-4-илокси}этил)пирролидин-2-она (пример 10)



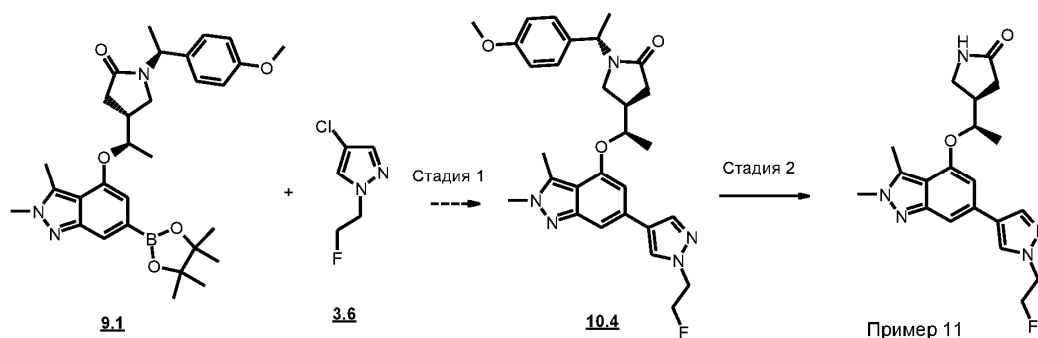
Стадия 1. К 5.4 (64 мг) и Cs_2CO_3 (93 мг) добавляли 11.1 (68 мг), растворенное в ДМФА (1 мл), и суспензию нагревали до 70°C в течение 3 ч. Добавляли еще 5.4 (45 мг) и Cs_2CO_3 (93 мг) и перемешивание продолжали в течение 5 ч при 70°C, после чего дополнительно 5.4 (45 мг) и Cs_2CO_3 (93 мг) добавляли и перемешивание продолжали при 80°C в течение 10 ч и 3 дней при температуре окружающей среды и 3 ч при 100°C. Смесь разбавляли с ДХМ (20 мл) и водой (20 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с ДХМ (20 мл) и объединенные органические фазы сушили, концентрировали и очищали при помощи преп. ВЭЖХ с получением 10.3 (42 мг) в виде бесцветного масла.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $\text{Bu} = 0.64$ мин (X012 S01), $\text{M}+\text{H} = 600$.

Стадия 2. К 10.3 (41 мг) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч при 80°C. Смесь концентрировали и очищали при помощи преп. ВЭЖХ с получением примера 10 (17.1 мг).

Анализ: ВЭЖХ-МС: $\text{Bu} = 0.88$ мин (003 CA03), $\text{M}+\text{H} = 466$.

Синтез (R)-4-((R)-1-{6-[1-(2-фторэтил)-1H-пиразол-4-ил]-2,3-диметил-2H-индазол-4-илокси}этил)-пирролидин-2-она (пример 11)



К 9.1 (150 мг), 3.6 (35 мг) и дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфана [2-(2-аминофенил)фенил]метилсульфонилоксипалладий (17 мг) в диоксане (1 мл) и 2 М водный Na_2CO_3 (394 мкл) нагревали в течение 3 ч при 100°C. Добавляли воду и водную фазу экстрагировали 3× с ДХМ и объединенные органические фазы концентрировали, растворяли в MeOH и фильтровали через Agilent StratoSpheres PL-Thiol MP SPE и концентрировали с получением 10.4, которое использовали без дополнительной очистки для следующей стадии.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $\text{Bu} = 0.53$ мин (X011 S03), $\text{M}+\text{H} = 520$.

Стадия 2. К 10.4 (107 мг) добавляли трифторуксусную кислоту (1.5 мл) и нагревали в течение 2.5 ч при 70°C. К смеси добавляли воду и нас. водный NaHCO_3 и водную фазу экстрагировали 2× с ДХМ. Объединенные органические фазы концентрировали и очищали при помощи преп. ВЭЖХ с получением примера 11 (12 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

Анализ: ВЭЖХ-МС: $\text{Bu} = 0.41$ мин (X011 S03), $\text{M}+\text{H} = 386$.

^1H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 1.32 (3H, d, $J=6.0$ Гц), 2.19-2.37 (2H, m), 2.63 (3H, s), 2.75-2.84 (1H, m), 3.11-3.15 (1H, m), 3.40 (1H, t, $J=9.1$ Гц), 3.94 (3H, s), 4.40 (1H, t, $J=4.7$ Гц), 4.47 (1H, t, $J=4.7$ Гц), 4.73-4.78 (2H, m), 4.86 (1H, t, $J=4.7$ Гц), 6.56 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.23 (1H, s).

Нижеследующие примеры синтезировали аналогично примеру 11 с применением промежуточного соединения 9.4 и на следующих системах палладиевого катализатора:

А) 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцендихлоропалладий(II) или

В) дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан [2-(2-аминофенил)фенил]-метилсульфонилоксипалладий.

Пример	Бромид (соответствующий формуле 3)	Выход	Анализ
		А) или В)	
Пример 16 (R)-4-((R)-1-{2,3-Диметил-6-[1-(2,2,5,5-тетраметил-тетрагидро-фуран-3-ил)-1H-пиразол-4-ил]-2H-индазол-4-илокси}этил)-пирролидин-2-он	4-Бром-1-(2,2,5,5-тетраметил-тетрагидро-фуран-3-ил)-1H-пиразол 3.2	27 мг (41 %) (две стадии)	ВЭЖХ-МС: $\text{Bu} = 0.70$ мин (003_CA04), $\text{M}+\text{H} = 466$ ^1H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 0.77 (3H, d, $J=1.1$ Гц), 1.27 (3H, s), 1.33 (3H, d, $J=6.0$ Гц), 1.37 (6H, s), 2.20-2.38 (3H, m), 2.64 (3H, s), 2.76-2.85 (2H, m), 3.11-3.15 (1H, m), 3.38-3.42 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.74-4.81 (2H, m), 6.66 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J=4.0$ Гц)
		В)	
Пример 17 2-(4-{2,3-Диметил-4-[(R)-1-((R)-5-оксо-пирролидин-3-ил)-этокси]-2H-индазол-6-ил}-пиразол-1-ил)-2-метил-пропионитрил	2-(4-Бром-пиразол-1-ил)-2-метил-пропионитрил 3.3	6 мг (9%) (две стадии)	ВЭЖХ-МС: $\text{Bu} = 0.41$ мин (X012_S01), $\text{M}+\text{H} = 407$
		А)	
Пример 22 (R)-4-((R)-1-{6-[1-(3,3-Дифтор-циклопентил)-1H-пиразол-4-ил]-2,3-диметил-2H-индазол-4-илокси}этил)-пирролидин-2-он	4-Бром-1-(3,3-дифтор-циклопентил)-1H-пиразол 3.4	80 мг (35%)	ВЭЖХ-МС: $\text{Bu} = 0.592$ мин (X018_S03), $\text{M}+\text{H} = 444$
		В)	

Синтез (R)-4-((R)-1-{3-фтор-2-метил-6-[1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-4-ил]-2H-индазол-4-илокси}этил)пирролидин-2-она (пример 12).

К 12.1 (40 мг), 3.65 (19 мг) и 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцендихлоропалладий(II) (2.9 мг) в диоксане (1 мл) и 2 М водный Na₂CO₃ (119 мкл) нагревали в течение ночи при 45°C. Смесь разбавляли с MeOH и фильтровали через Agilent StratoSpheres PL-Thiol MP SPE, концентрировали и очищали при помощи преп. ВЭЖХ с получением примера 12 (8 мг).

Анализ: ВЭЖХ-МС: Ву = 0.48 мин (X011 S03), M+N = 440.

¹H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 1.31 (3H, d, J=6.1 Гц), 2.17-2.32 (2H, m), 2.71-2.81 (1H, m), 2.85-2.98 (2H, m), 3.09-3.13 (1H, m), 3.37 (1H, t, J=9.01 Гц), 3.92 (3H, d, J=1.2 Гц), 4.39 (2H, t, J=6.9 Гц), 4.70-4.76 (1H, m), 6.63 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.53 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.32 (1H, s).

Нижеследующий пример 14 синтезировали по аналогии с примером 12.

Пример	Бромид (соответствующий формуле 3)	Выход	Анализ
Пример 14 (R)-4-((R)-1-{3-Фтор-2-метил-6-[1-(2,2,5,5-тетраметил-тетрагидро-фуран-3-ил)-1H-пиразол-4-ил]-2H-индазол-4-илокси}-этил)-пирролидин-2-он	4-Бром-1-(2,2,5,5-тетраметил-тетрагидро-фуран-3-ил)-1H-пиразол <u>3.2</u>	22 мг (24 %)	ВЭЖХ-МС: Ву = 0.54 мин (X011_S03), M+N = 470

4.5. Аналитические методы.

Примерные соединения, полученные в соответствии с приведенными выше схемами синтеза, были охарактеризованы при помощи следующих хроматографических методов и/или ЯМР спектроскопии.

4.5.1. Хроматографические методы (методы ВЭЖХ-МС).

Метод А.

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

Метод В.

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

Метод Е.

Колонка:		Sunfire C18, 2.1 x 20 мм, 2.5 мкм		
Изготовитель колонки:		Waters		
Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств [H ₂ O, 0.10% ТФУ]	% Раств [Метанол]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.00	99	1	1.3	60
0.15	99	1	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60
1.25	0	100	1.3	60

Метод F.

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

Метод H.

Элюент А: Гексан

Элюент В: 2-Пропанол

Время [мин] %А %В Скорость потока [мл/мин]

00.00 90 10 1.0

20.00 90 10 1.0

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

Детектирование DAD: 225 нм.

Метод I.

Элюент А: Гексан

Элюент В: 2-Пропанол

Время [мин] %А %В Скорость потока [мл/мин]

00.00 90 10 1.0

25.00 90 10 1.0

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

Детектирование DAD: 225 нм.

Метод J.

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

Метод X018 S03.

Колонка:		Sunfire C18, 3.0 x 30 мм, 2.5 мкм		
Изготовитель колонки:		Waters		
Градиент/Растворитель	% Раств [H ₂ O, 0.1% ТФУ]	% Раств [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
Время [мин]				
0.0	95	5	1.5	60
1.3	0	100	1.5	60
1.5	0	100	1.5	60

Метод X018 S01.

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

Метод X011 S03.

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

Метод X012 S01.

Название метода:		X012 S01		
Колонка:		Xbridge BEH C18, 2.1 x 30 мм, 1.7 мкм		
Изготовитель колонки:		Waters		
Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств [H ₂ O, 0.1% ГФУ]	% Раств [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.0	99	1	1.6	60
0.02	99	1	1.6	60
1.00	0	100	1.6	60
1.10	0	100	1.6	60

Метод X012 S02.

Название метода:		X012 S02		
Колонка:		Xbridge BEH C18, 2.1 x 30 мм, 1.7 мкм		
Изготовитель колонки:		Waters		
Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств [H ₂ O, 0.1% ГФУ]	% Раств [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.0	99	1	1.3	60
0.02	99	1	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

Метод X016 S01.

Название метода:		X016 S01		
Колонка:		Xbridge BEH Фенил, 2.1 x 30 мм, 1.7 мкм		
Изготовитель колонки:		Waters		
Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств [H ₂ O, 0.1% ГФУ]	% Раств [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.0	99	1	1.6	60
0.02	99	1	1.6	60
1.00	0	100	1.6	60
1.10	0	100	1.6	60

Метод X017 S01.

Колонка:		Zorbax Stable Bond C18, 2.1 x 30 мм, 1.8 мкм		
Изготовитель колонки:		Waters		
Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств [H ₂ O, 0.1% ГФУ]	% Раств [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.0	99	1	1.6	60
0.02	99	1	1.6	60
1.00	0	100	1.6	60
1.10	0	100	1.6	60

Метод Р.

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

Скорость потока: 1 мл/мин.

Растворитель А: 0.1% муравьиная кислота/вода.

Растворитель В: 0.1% муравьиная кислота/ацетонитрил.

Объем вводимой пробы: 3 мкл.

Температура колонки: 40°C.

Длина волны УФ-детектирования: 215 нм.

Элюент: 0-1,5 мин, постоянный градиент от 95% растворитель А + 5% растворитель В - 100% растворитель В; 1.5-1.6 мин, 100% растворитель В; 1.60-1.61 мин, постоянный градиент от 100% растворитель В до 95% растворитель А + 5% растворитель В; 1.61-2.00 мин, 95% растворитель А + 5% растворитель В.

МС детектирование с применением Waters LCT Premier, QToF micro, ZQ или Shimadzu LCMS2010EV.

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

Метод 001 CA02.

Колонка:		SunFire C18_3.0 x 30 мм, 2.5 мкм	
Изготовитель колонки:		Waters	
Описание:		Waters Acquity, QDa Detector	
Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств [Ацетонитрил 0.08% ТФУ]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.0	5.0	1.5	40.0
1.3	100.0	1.5	40.0
1.5	100.0	1.5	40.0
1.6	5.0	1.5	40.0

Метод 003 CA03.

Описание прибора:		Agilent 1100 с DAD, CTC автоматический пробоотборник и Waters МС-детектор		
Колонка:		Sunfire C18_3.0x30 мм_3.5 мкм		
Производитель колонки:		Waters		
Описание:				
Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств [H ₂ O 0.1% ТФУ]	% Раств [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.0	98.0	2.0	2.0	60.0
0.3	98.0	2.0	2.0	60.0
1.5	0.0	100.0	2.0	60.0
1.6	0.0	100.0	2.0	60.0

Метод 003 CA04.

Описание прибора:		Agilent 1100 с DAD, CTC автоматический пробоотборник и Waters МС-детектор		
Колонка:		XBridge C18_3.0x30 мм, 2.5 мкм		
Производитель колонки:		Waters		
Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств [H ₂ O 0,1% NH ₄ OH]	% Раств [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.0	98.0	2.0	2.0	60.0
1.2	0.0	100.0	2.0	60.0
1.4	0.0	100.0	2.0	60.0

Метод Z001 005.

Колонка:		XBridge C18, 3 x 30 мм, 2.5 мкм		
Изготовитель колонки:		Waters		
Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств [H ₂ O, 0.1% ТФУ]	% Раств [Метанол]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.0	95	5	1.9	60
0.20	95	5	1.9	60
1.55	0	100	1.9	60
1.60	0	100	2.4	60
1.80	0	100	2.4	60

Метод Z018 S03.

Колонка:		Sunfire, 3 x 30 мм, 2.5 мкм		
Изготовитель колонки:		Waters		
Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств [H ₂ O, 0.1% ТФУ]	% Раств [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.0	95	5	1.9	60
0.20	95	5	1.9	60
1.55	0	100	1.9	60
1.60	0	100	2.4	60
1.80	0	100	2.4	60

Метод Z018 S04.

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

Метод V011 S01.

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

Метод X018 S02.

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

Метод G.

Элюент А: вода / 0.2 % KH_2PO_4 pH = 3

Элюент В: Ацетонитрил

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

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

Детектирование UV: 220 нм.

4.5.2. ЯМР-спектроскопия.

Конфигурация Bruker DRX 500 МГц ЯМР.

Высокоэффективный цифровой спектрометр ЯМР, 2-канальная микролучевая консоль и Windows XP главная рабочая станция под управлением Topspin версия 1.3.

Оснащен посредством:

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

B-VT 3000 температурный регулятор;

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

дейтериевый блокировочный переключатель для регулировки градиента;

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

Конфигурация Bruker DPX 400 МГц ЯМР.

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

Оснащен посредством:

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

B-VT 3300 изменяемый блок температурного регулятора;

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

Конфигурация Bruker 500 МГц ЯМР.

Высокоэффективный цифровой ЯМР спектрометр, 2-канальная консоль на штативе и Linux главная рабочая станция под управлением Topspin версия 2.1 PL6.

Оснащен посредством:

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

B-VT 3000 температурный регулятор;

5 мм Multinuclear Broad Band fluorine observe (BBFO) зонд с цифровой настройкой, покрывающей диапазон от N и P, а также F с H развязкой.

Конфигурация Bruker DPX 400 МГц ЯМР.

Высокоэффективный цифровой ЯМР спектрометр, 2-канальная консоль microbay и Linux главная рабочая станция под управлением Topspin версия 2.1 PL6.

Оснащен посредством:

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

B-VT 3200 изменяемый блок температурного регулятора;

5 мм Multinuclear Broad Band fluorine observe (BBFO) зонд с цифровой настройкой, покрывающей диапазон от N и P, а также F с H развязкой.

5. Примеры

Нижеследующие примеры были получены аналогично описанным выше способам синтеза. Эти соединения пригодны в качестве ингибиторов SYK и имеют IC_{50} значения в отношении ингибирования SYK менее чем 10 нмоль в анализе ингибирования SYK и EC_{50} значения менее чем 150 нмоль в анализе CD63. Кроме того, эти соединения проявляют очень хорошую селективность SYK, которая означает, что, поскольку SYK поддается эффективному ингибированию, другие киназы, такие как Aurora B (AURB), FLT-3 и GSK3 β и т.д., не поддаются ингибированию или почти вообще не ингибируются (другие киназы, которые не должны подвергаться эффективному ингибированию представляют собой RET, FLT4 RPS6KA3, STK22D и ERHA2). Следовательно, минимизированы нежелательные побочные действия от этих эффективных ингибиторов SYK, предлагаемых в изобретении.

AURB фосфорилирует Ser10 и Ser28 на гистоне H3, ключевое событие в митозе и клеточной пролиферации. Поэтому ингибирование AURB обладает потенциалом для блокирования клеточной пролиферации и может повредить ткани, которые проявляют высокое обновление клеток, такие как кишечник

или костный мозг. Вследствие этого желательно избежать параллельного ингибирования AURB эффективным ингибитором SYK для улучшения общего клинического профиля безопасности соединения. В результате все примерные соединения показывают значения IC_{50} в отношении ингибирования Aurora B более чем 10000 нмоль, а соотношения $IC_{50(AURB)}/IC_{50(SYK)}$ всех примерных соединений составляют более чем 10000, предпочтительно еще более чем 15000.

FLT-3 представляет собой рецептор тирозинкиназы. Когда лиганд FLT-3 связывается с рецептором, то активируется внутренняя активность тирозинкиназы рецептора, который, в свою очередь, фосфорилирует и активирует молекулы сигнальной трансдукции (такие как SHC), которая, в свою очередь, распространяет сигнал в клетку. Передача сигналов через FLT-3 имеет особое значение для выживания клеток, пролиферации и дифференциации и является важной для развития лимфоцитов (В-клеток и Т-клеток). Поэтому желательно избежать параллельного ингибирования FLT-3 эффективным ингибитором SYK для улучшения общего клинического профиля безопасности соединения. Следовательно, все примерные соединения в соответствии с настоящим изобретением показывают IC_{50} значения в отношении ингибирования FLT-3 более чем 1000 нмоль.

Киназа гликогенсинтазы 3-бета (GSK3 β) представляет собой пролин-направленную серин-треонин киназу, которая является важной во внутриклеточных сигнальных путях TGF- β и Wnt. GSK3 β облегчает ряд внутриклеточных сигнальных путей, в том числе активацию комплекса β -катенина. У взрослых, GSK3 β участвует в клеточной пролиферации и энергетическом обмене веществ, в то время как в новорожденных она участвует в развитии нервных клеток и формировании структуры тела. Поэтому желательно избежать параллельного ингибирования GSK3 β эффективным ингибитором SYK, чтобы улучшить общий клинический профиль безопасности соединения. Следовательно, все примерные соединения согласно изобретению показывают значения IC_{50} в отношении ингибирования GSK3 β более чем 5000 нмоль, предпочтительно более чем 10000 нмоль.

Значения IC_{50} в отношении ингибирования SYK, в отношении ингибирования Aurora B для каждого из отдельных примерных веществ приведены в табл. 1 и были экспериментально определены следующим образом.

5.1. Тест на ингибирование киназы SYK.

Рекомбинантную SYK человека (аминокислоты 342-635) экспрессировали в виде слитого белка с N-концевым маркером GST, аффинно очищали и глубоко замораживали в концентрации приблизительно 50-100 мкм в буфере для хранения (25 мм HEPES pH 7.5; 25 мм MgCl₂; 5 мм MnCl₂; 50 мм KCl; 0.2% БСА; 0.01% CHAPS; 100 мкм Na₃VO₄; 0.5 мм DTT, 10% глицерин) при -80°C до использования.

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

Метод.

Исследуемые соединения растворяли в 100% ДМСО в концентрации 10 мм и разбавляли в ДМСО до концентрации 1 мм. Серийное разведение осуществляют в 100% ДМСО. Все последующие разведения веществ осуществляли с испытательным буфером (25 мм HEPES pH7.5; 25 мм MgCb; 5 мм MnCl₂; 50 мм KCl; 0.2% HSA; 0.01% CHAPS; 100 мкм Na₃VO₄; 0.5 мм DTT). Стадии разведений и диапазон концентрации были адаптированы в соответствии с потребностями. 7 мкл аликвот этих разведений переносили в 384-луночный планшет Optiplate (Perkin Elmer, # 6007290). GST-SYK разбавляли до 12 нм в испытательном буфере и 5 мкл этого раствора использовали в тесте с киназой (конечная концентрация SYK = 4 нм в общем объеме 15 мкл). После 15 мин инкубации при комнатной температуре 3 мкл смеси из 750 нм АТФ и 100 мкг/мл поли (L-глутаминовая кислота, L-тирозин 4:1), Fluka # 81357) в испытательном буфере добавляли в каждую лунку и инкубацию продолжали в течение еще 60 мин при комнатной температуре.

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

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

Оценивание данных и подсчет.

Файл выходных данных считывающего устройства представляет собой файл CsV, содержащий номер лунки и измеренные относительные световые единицы (RLU). Для оценивания данных и подсчета измерение отрицательного контроля принимали за 100% контроль и измерение положительного контроля принимали за 0% контроль. На основе этих значений % величину для измерения каждой концентрации вещества подсчитывали с использованием программного обеспечения Assay Explorer (Accelrys). Как правило, величину в % контроля подсчитывали между 0 и 100% значениями, но в отдельных случаях также можно выходить за эти пределы, исходя из изменяемости или характеристик соединений. Значе-

ния IC_{50} рассчитывали из % значений контроля с использованием программного обеспечения Assay Explorer. Подсчет: $[y=(a-d)/(1+(x/c)^b)+d]$, где a = низкое значение, d = высокое значение; x = конц. M ; c = IC_{50} M ; b = высота; y = % контроля.

Удовлетворительные ингибирующие способности SYK представлены значением IC_{50} (SYK), измеренным в данном анализе <10 нмоль.

5.2. Анализ CD63 (клеточный анализ для ингибирования SYK).

SYK необходима для опосредованной FcεR1 активации и дегрануляции тучных клеток и базофилов. В этом анализе IgE, выращенный против динитрофенола (ДНФ), инкубируют в цельной крови, где он связывается с FcεR1 на базофилах. Затем добавляют антиген ДНФ, который связывается с FcεR1-связанным IgE, что приводит к зависимой от SYK дегрануляции базофилов. CD63 обычно находится на мембране внутриклеточной гранулы в базофилах, которая после дегрануляции затем экспрессируется на поверхности, где она может быть обнаружена проточной цитометрией. Поверхностная экспрессия CD63 очень хорошо коррелирует с высвобождением гистамина из базофилов. Анализ CD63 ранее был подтвержден как биомаркер с участием клинических мишеней в SYK программе Фостаматиниб (Braselmann et al., J. Pharm. Exp. Therap. 319:998-1008, 2006).

Метод.

Гепаринизированную цельную кровь осторожно перемешивают (вихревой смеситель) и 100 мкл на один аликвот вводят в 96-луночный планшет. Анти-ДНФ (1 мг/мл) разбавляют 1:100 с PBS/0,1% HSA до 10 мкг/мл (конечная концентрация: 1 мкг/мл). Предварительно разбавленный ДНФ/BCA (5 мг/мл) до концентрации в 60 нг/мл с промывочным раствором.

Соединения: Растворы в 1 мМ; 100; 10; 1 и 0.1 мкМ получают с 100% ДМСО. 1:100 разбавления с PBS/0.1% HSA для создания концентраций в 10; 1; 0.1; 0.01; 0.001 мкМ (конечная концентрация: 1000; 100; 10; 1; 0.1 нМ).

Реагенты поставляются из набора Basotest®.

Инкубируют 10 мкл 10 мкг/мл анти-ДНФ и 10 мкл соединения с 100 мкл цельной крови в предварительно нагретой на 37°C водяной бане. Через 30 мин 20 мкл стимулирующего буфера добавляют к образцам цельной крови и осторожно перемешивают. Образцы инкубируют в течение 10 мин при 37°C на водяной бане. 100 мкл ДНФ/BCA добавляют для каждого теста к цельной крови.

Добавляют 100 мкл промывочного раствора в другую тестовую пробирку в качестве отрицательного контроля. Добавляют 100 мкл ДНФ/BCA (конечный 30 нг/мл) в пробирки с соединением. Все пробирки еще раз смешивают. Образцы инкубируют в течение 20 мин при 37°C на водяной бане.

Дегрануляцию останавливают инкубированием образцов на льду в течение 5 мин. В каждую пробирку добавляют 20 мкл красящего реагента. Пробирки встряхивают и инкубируют в течение 20 мин на ледяной бане, накрытой для предотвращения воздействия света. Образцы цельной крови лизируют и фиксируют посредством 2 мл предварительно нагретого (комнатной температуры) 1× лизирующего раствора. Встряхивают и инкубируют в течение 10 мин при комнатной температуре. Клетки осаждают (5 мин, 250×, 4°C). Супернатант отбрасывают.

В пробирки добавляют 3 мл промывочного раствора. Пробирки центрифугируют (5 мин, 250×, 4°C). Супернатант отсасывают аспиратором. К клеточному осадку добавляют 200 мкл промывочного раствора, встряхивают. Пробирки инкубируют в покрытой ледяной бане до анализа.

Клетки анализируют проточной цитометрией с применением сине-зеленого света возбуждения (488 нм аргон-ионный лазер). Данные получают с помощью флуоресцентного запуска в канале FL2 (PE) до выхода на базофильные гранулоциты, экспрессирующие высокие количества IgE. Это живое гейтирование уменьшает объем данных и экономит объем памяти. Получают по меньшей мере 500 базофилов на образец.

Оценка и расчет данных.

Для оценки и расчета данных измерение отрицательного контроля (нестимулированная кровь) устанавливали как 100% контроль, а измерение положительного контроля (ДНФ/анти-ДНФ стимулированная кровь) устанавливали как 0% контроль. На основании этих значений подсчитывали % значение для измерения концентрации каждого вещества, определяли кривую концентрационного эффекта и значение EC_{50} рассчитывали с применением GraphPad Prism версии 6.01 для Windows. Значение EC_{50} рассчитывали с использованием нелинейной подгонки ($1/(1+(x/c)^b)$) по отношению к отклику - изменяемый наклон). Обычно рассчитанные контрольные % значения составляют от 0 до 100%, но в отдельных случаях также могут выходить за эти пределы исходя из изменчивости или характеристик соединения.

Удовлетворительные ингибирующие способности CD63 представлены величиной EC_{50} , измеренной этим анализом <150 нмоль.

5.3. Исследование с киназой Aurora B.

Рекомбинантную человеческую Aurora B (аминокислоты 1-344, номер клона DU1773, молекулярный вес 40,2 кДа, Университет Данди) экспрессировали в виде слитого белка с N-концевым маркером His, аффинно очищали и глубоко замораживали в концентрации приблизительно 0.25-0.5 мг/мл в буфере для хранения (50 мм Tris-HCl pH 8; 25 мм Na-β-глицерофосфат; 0.1 мм EGTA; 150 мм NaCl; 0.03%

Brij-35; 1 mM DTT и 10% глицерин) при -80°C до использования.

Активность белка киназы Auroga B была определена с помощью теста ADP-Glo^R Luminescence Kinase (Promega; V9103X). В этом однородном тесте количество АДФ, оставшегося после киназной реакции, подсчитывают с помощью реакции люциферин-люцифераза с использованием люминесценции. Полученный сигнал люминесценции коррелирует с количеством АДФ, все еще присутствующим и таким образом обратно коррелирует с активностью протеинкиназы.

Метод.

Исследуемые соединения растворяли в 100% ДМСО в концентрации 10 мМ и разбавляли в ДМСО до концентрации 5 мМ. Серийное разведение осуществляют в 1:10 стадии в 100% ДМСО. Все последующие разведения веществ осуществляли с испытательным буфером (50 мМ Hepes, pH 7.5, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA, 60 мкМ Ultra Pure ATP, 0.01% Brij-35, 0.1% БСА, 5 мМ β-глицерофосфат) до достижения концентрации, которая была в 2,5 раза выше конечной тестовой концентрации (конечная концентрация соединений: 50 мкМ - 0,005 нМ). 4 мкл аликвот этих разведений переносили в 384-луночный планшет Optiplate (Perkin Elmer, # 6007290). His-Auroga B разбавляли до 125 нМ в испытательном буфере и 4 мкл этого раствора использовали в исследовании с киназой (конечная концентрация Auroga B = 50 нМ в общем объеме 10 мкл). После 15 мин инкубации при комнатной температуре 2 мкл из 250 мкМ субстрата ([LRRLSLGLRRLSLGLRRLSLGLRRLSLG]; Университет Данди) в испытательном буфере добавляли в каждую лунку и инкубацию продолжали в течение еще 60 мин при комнатной температуре.

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

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

Оценивание данных и подсчет.

Файл выходных данных считывающего устройства представляет собой файл CsV, содержащий номер лунки и измеренные относительные световые единицы RLU. Для оценивания данных и подсчета, измерение отрицательного контроля принимали за 0% контроль, а измерение положительного контроля принимали за 100% контроль. На основе этих значений % значение величину для измерения каждой концентрации вещества подсчитывали с использованием программного обеспечения Assay Explorer (Accelrys). Как правило, величины контроля в % подсчитывали между 0 и 100% значениями, но в отдельных случаях также можно выходить за эти пределы, исходя из изменяемости или характеристик соединений. Значения IC₅₀ рассчитывали из % значений контроля с использованием программного обеспечения Assay Explorer. Подсчет: $y = (a-d)/(1+(x/c)^b) + d$, где a = низкое значение, d = высокое значение; x = конц. М; c = IC₅₀ М; b = высота; y = % контроля.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением являются ингибиторами SYK и не должны оказывать влияния на другие киназы, такие как AURB, что, как правило, отражено большим значением IC₅₀(aurb), предпочтительно >10000 нмоль и более предпочтительно >15000 нмоль, в частности предпочтительно >20000 нмоль и соотношением IC₅₀(AURB)/IC₅₀(SYK) >10000, более предпочтительно >15000, в частности предпочтительно >20000.

5.4. Исследование киназы FLT-3.

Рекомбинантную человеческую FLT-3 (аминокислоты 564-958, молекулярный вес 48,6 кДа, Invitrogen #PR4666C) экспрессировали с гистидиновой меткой, аффинно очищали и подвергали глубокой заморозке в концентрации приблизительно 0.35 мг/мл в буфере хранения (50 мМ Tris (pH 7.5), 100 мМ NaCl, 0.05 мМ EDTA, 0.05% NP-40, 2 мМ DTT и 50% глицерин) при -80°C до использования. Активность белка киназа FLT-3 определяли с применением теста на люминесценцию киназы ADP-Glo[®] (Promega; V9103X). В этом однородном исследовании количество АДФ, оставшееся после киназной реакции, определяют количественно при помощи люциферин-люциферазной реакции с использованием люминесценции. Полученный сигнал люминесценции коррелирует с количеством АДФ, все еще присутствующим и таким образом коррелирует с активностью протеинкиназы.

Метод.

Исследуемые соединения растворяли в 100% ДМСО в концентрации 10 мМ и разбавляли в ДМСО до концентрации 5 мМ. Серийное разбавление осуществляют с шагом 1:10 в 100% ДМСО. Все дальнейшие разбавления веществ проводили с тестовым буфером (50 мМ Hepes, pH 7.5, 10 мМ MgCb, 1 мМ EGTA, 0.01% Brij35, 0.1% БСА) до достижения концентрации, которая была в 2,5 раза выше конечной тестовой концентрации (конечная концентрация соединений: от 50 мкМ до 0.005 нМ). 4 мкл аликвот этих разведений переносили в 384-луночный Optiplate (Perkin Elmer, # 6007290). Фермент FLT-3 разбавляли до 5 нМ в тестовом буфере и 4 мкл этого разведения использовали в киназном тесте (конечная концентрация FLT-3 = 2 нМ в общем объеме 10 мкл). После 60-минутной инкубации при комнатной температуре в каждую лунку добавляли 2 мкл смеси 2.5 мг/мл субстрата (Poly-Glu/Tyr; Sigma #P0275) и 2.5 мМ

ультрачистого АТФ (Promega #V915B) в тестовом буфере и инкубацию продолжали в течение еще 90 мин при комнатной температуре.

Положительным контролем являются реакционные смеси, которые не содержат тестируемого вещества; отрицательные контрольные образцы (холостые) представляют собой реакционные смеси, которые не содержат киназы.

Через 90 мин в каждую лунку добавляли 10 мкл раствора ADP-Glo® (ADP-Glo Reagent #V912B Promega) (нагретого до комнатной температуры) и инкубацию продолжали еще в течение 60 мин. После чего добавляли 20 мкл смеси для обнаружения киназы (детектирующий буфер #V913B Promega; субстрат для обнаружения киназы #V914B Promega) и инкубировали в течение 40 мин при комнатной температуре. Планшеты считывали в Envision Luminescence Reader (Perkin-Elmer).

Оценивание данных и подсчет.

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

Соединения в соответствии с настоящим изобретением представляют собой ингибиторы SYK и не должны оказывать влияния на другие киназы, такие как FLT-3, что, как правило, отражено большим значением $IC_{50(FLT-3)}$, предпочтительно в >1000 нмоль.

5.5. Исследование с киназой GSK3β.

Ингибирование GSK3β измеряют в ADP-Glo Kinase Assay, Custom, #V9103X, Promega.

Человеческую GSK3β (экспрессированную и очищенную от клеток SF21) получают из Университета Данди/Шотландия (Др. James Hastie - Кафедра биохимии, 51.05 KDa, #899) в 50 мМ Tris (pH7.5); 150 мМ NaCl; 0.1 мМ EGTA, 270 мМ сахарозы, 0.1% β-меркаптоэтанола, 1 мМ бензамидина, 0.2 мМ PMSF).

Фермент разбавляют до 0.63 мг/мл (12.34 мкМ), хранят в аликвотах при -80°C/

Метод/

Аналитический буфер (50 мМ Hepes, pH 7.5, 10 мМ MgCb, 1 мМ EGTA, 0.01% Brij35, 0.1% БСА) готовят из маточных растворов, которые хранят при 4°C. Все буферы и реагенты уравнивают до комнатной температуры. Фермент и АТФ разбавляют непосредственно перед использованием.

Исследуемые соединения растворяют в ДМСО до концентрации в 10 мМ и хранят при -20°C.

Серийные разведения 10 мМ маточных растворов соединений получают в ДМСО с коэффициентом разведения в 6. Маточные растворы соединений используют для серийного разведения с предварительным разведением 1:2, что в результате обеспечивает в конце анализа начальную концентрацию в 50 мкМ или другие пригодные факторы предварительного разбавления. Конечная концентрация ДМСО составляет 1%.

Серийные разведения (8 концентраций) переносят в буфер для анализа с разбавлением 1:40.

4 мкл этих буферных разведений соединений добавляют в 384-луночные планшеты (384-луночные планшеты, Optiplate белого цвета, с плоским дном, #6007290, Perkin Elmer).

Положительные и отрицательные контрольные образцы содержат ДМСО, также разбавляют 1:40 в буфере для анализа, 4 мкл/лунку.

His-GSK3β разбавляют в буфере для анализа до концентрации в 2,5 раза выше конечной концентрации (конечная = 2 нМ), 4 мкл/лунку добавляют к предварительным разбавлениям соединений и высокие значения. Буфер для анализа без фермента добавляют к отрицательным контролям.

Никакой субстрат не требуется из-за аутофосфорилирования на ферменте.

Планшеты Optiplate центрифугируют (слабое вращение), умеренно встряхивают, накрывают крышкой и инкубируют при комнатной температуре в течение 60 мин.

АТФ (ультрачистый АТФ, 10 мМ #V915B, Promega) разбавляют в буфере для анализа до концентрации в 5 раз выше конечной концентрации (конечная = 7 мкМ), 2 мкл/лунку добавляют к смеси из соединения и фермента, также до высоких и низких значений.

Планшеты Optiplates центрифугируют (слабое вращение), умеренно встряхивают, накрывают крышкой и инкубируют при комнатной температуре в течение 90 мин.

10 мкл реагента ADP-Glo (ADP-Glo реагент #V912B Promega) добавляют во все лунки для удаления с планшета неиспользованного АТФ. Пластины перемешивают путем небольшого встряхивания, время инкубации - 60 мин, накрывают крышкой.

20 мкл реагента для обнаружения киназы (детектирующий киназу субстрат #V914B Promega растворяли в буфере для обнаружения киназы #V913B Promega) добавляют во все лунки для преобразования АДФ в АТФ, который вырабатывается во время киназной реакции. Пластины перемешивают путем небольшого встряхивания, время инкубации - 40 мин, запечатывают посредством верхнего уплотнения, защищающего от света.

Планшеты считывали в люминесцентном считывателе Envision (Perkin-Elmer).

Оценивание данных и подсчет/

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

Соединения в соответствии с настоящим изобретением представляют собой ингибиторы SYK и не должны оказывать влияния на другие киназы, такие как GSK3 β , что, как правило, отражено большим значением IC_{50} (GSK3 β), предпочтительно >5000 нмоль и более предпочтительно >10000 нмоль.

5.6. Исследование микросомальной стабильности в печени человека.

Кроме того, для ингибитора SYK, который является достаточно SYK-специфическим, как описано выше, желательно обладать определенной метаболической стабильностью в печени человека, как измерено, например, в присутствии микросом печени человека, соответствующей $Q_h < 23\%$, причем Q_h представляет собой процент кровотока в печени (стабильность лучше, чем ниже значение Q_h). Если же значение Q_h для соответствующего ингибитора SYK является слишком высоким (больше чем 23%), то будет трудно достичь адекватного уровня в плазме соответствующего ингибитора SYK у пациента, подлежащего лечению.

Метод.

Метаболический распад для специфического ингибитора SYK осуществляют при 37°C с объединенными микросомами печени человека (микросомы печени человека являются коммерчески доступными в виде "BD UltraPool™ от Corning Life Sciences, Fogostraat 12, 1060 LJ Амстердам, Нидерланды). Конечный объем инкубации 100 мкл на момент времени содержит Tris буфер pH 7,6 при КТ (0.1 М), хлорид магния (5 мм), микросомальный белок (1 мг/мл) и исследуемое соединение в конечной концентрации 1 мкм.

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

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

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

Оценивание данных и подсчет.

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

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

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

Увеличенный внутренний клиренс (CL UP INT) подсчитывают с учетом веса печени [г печени/кг массы тела] и микросомального восстановления [мг белка/г печени]:

$$CL\ UP\ INT\ [мл/мин/кг] = 0.001 * CL\ INTRINSIC * \text{вес}\ \text{печени} * \text{микросомальное}\ \text{восстановление} \\ \text{с микросомальным восстановлением} = 45\ \text{мг}\ \text{белка/г}\ \text{печени}; \\ \text{с весом печени} = 25.7\ \text{г}\ \text{печени/кг}\ \text{массы}\ \text{тела}.$$

В заключение подсчитывают процент печеночного кровотока (% Q_h), принимая во внимание печеночный кровоток человека Q [мл/мин/кг]: % Q_h [%] = $((Q * CL\ UP\ INT) / (Q + CL\ UP\ INT) / Q) * 100$ с печеночным кровотоком (Q) = 20.7 мл/мин/кг.

5.7. Испытание стабильности гепатоцитов человека.

Более комплексным способом измерения метаболической стабильности соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, нежели микросомальная стабильность (раздел 5.6), является испытание ста-

бильности гепатоцитов человека, как описано ниже. В данном случае метаболический распад рассматриваемого соединения осуществляется в суспензии гепатоцитов человека.

Гепатоциты человека (обычно криоконсервированные) инкубируют в соответствующей буферной системе (например, модифицированная по способу Дульбекко среда Игла плюс 3.5 мкг глюкона/500 мл, 2.5 мг инсулина/500 мл и 3.75 мг/500 мл гидрокортизона), содержащей 5% сыворотки вида.

После инкубации (обычно) в течение 30 мин в инкубаторе (37°C, 10% CO₂) 5 мкл раствора тестируемого соединения (80 мкМ, из 2 мМ в исходном растворе ДМСО, разбавленном 1:25 со средой) добавляют в 395 мкл суспензии гепатоцитов (плотность клеток находится в диапазоне 0,25-5 Мю клеток/мл, обычно 1 Мю клеток/мл, конечная концентрация рассматриваемого соединения составляет 1 мкМ, конечная концентрация ДМСО составляет 0,05%).

Клетки инкубируют в течение 6 ч (инкубатор, орбитальный шейкер), а образцы (25 мкл) берут в 0, 0.5, 1, 2, 4 и 6 ч. Образцы переносят в ацетонитрил и осаждают центрифугированием (5 мин). Супернатант переносят на новый планшет с 96 глубокими лунками, выпаривают под азотом и ресуспендируют.

Распад тестируемого соединения анализируют с помощью ВЭЖХ-МС/МС.

Оценивание данных и подсчет.

CLint рассчитывают следующим образом: $CL_{INTRINSIC} = \text{доза}/AUC = (CO/CD)/(AUD + clast/k) \times 1000/60$.

CO: начальная концентрация в инкубации [мкМ],

CD: плотность жизнедеятельных клеток [10^6 клеток/мл],

AUD: площадь по данным [мкМ·ч],

clast: концентрация последней точки данных [мкМ],

k: наклон линии регрессии для рассматриваемого соединения [ч⁻¹].

Рассчитанный печеночный внутренний клиренс in vitro может быть увеличен до внутреннего печеночного клиренса in vivo и используется для прогнозирования печеночного клиренса крови in vivo (CL) с использованием модели печени (хорошо перемешанная модель).

$CL_{INTRINSIC\ INVIVO} [\text{мл/мин/кг}] = (CL_{INTRINSIC} [\text{мкл/мин}/10^6 \text{ клеток}] \times \text{гепатоцеллюлярность} [10^6 \text{ клеток/г печень}] \times \text{фактор печени} [\text{г/кг масса тела}])/1000$.

$CL [\text{мл/мин/кг}] = CL_{INTRINSIC\ INVIVO} [\text{мл/мин/кг}] \times \text{печеночный кровоток} [\text{мл/мин/кг}]/(CL_{INTRINSIC\ INVIVO} [\text{мл/мин/кг}] + \text{печеночный кровоток} [\text{мл/мин/кг}])$.

$Q_h [\%] = CL [\text{мл/мин/кг}]/\text{печеночный кровоток} [\text{мл/мин/кг}]$.

Гепатоцеллюлярность человека: 120×10^6 клеток/г печени.

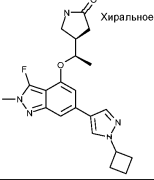
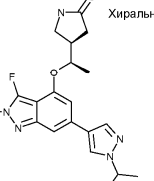
Фактор печени, человека: 25,7 г/кг масса тела

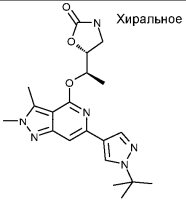
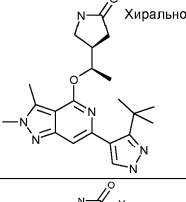
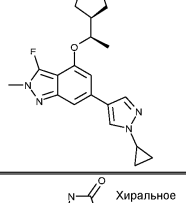
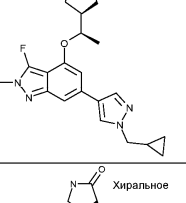
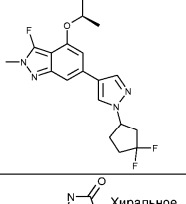
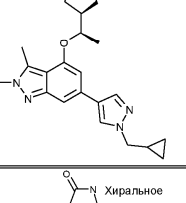
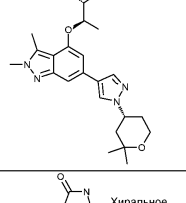
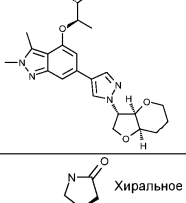
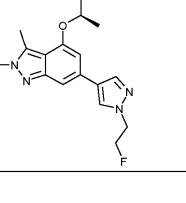
Кровоток, человека: 21 мл/(мин·кг).

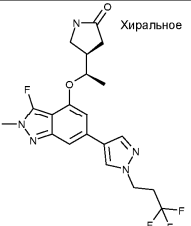
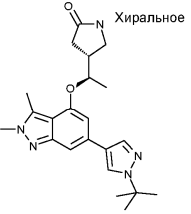
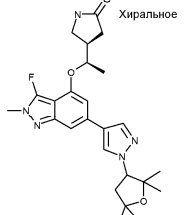
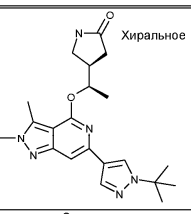
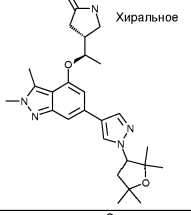
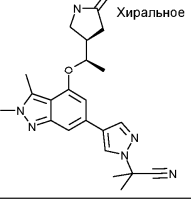
Удовлетворительная стабильность гепатоцитов человека для рассматриваемого соединения, измеренная при помощи этого анализа, представлена посредством $Q_h < 20\%$ (при этом стабильность лучше, чем ниже значение Q_h).

Таблица 1

Примерные соединения и их свойства относительно ингибирования SYK, селективности SYK и метаболической стабильности (как определено экспериментальным путем)

№ Пр.	Структура	Ингибирование SYK значение IC ₅₀ , (раздел 5.1) [нМ]	Анализ CD63 значение EC ₅₀ (раздел 5.2) [нМ]	Ингибирование AURB значение IC ₅₀ (раздел 5.3) [нМ]	Ингибирование FLT3 значение IC ₅₀ (раздел 5.4) [нМ]	Стабильность в гепатоцитах человека (раздел 5.7) HERPhu [%Q _h]	Соотношение селективности IC ₅₀ (AURB)/ IC ₅₀ (SYK)
1		1	41	34800	2230	10	34800
2		1.3	45	31141	2834	<4	23955

3		2	51	31461	1340	7	15731
4		2.2	64	65200	7410	10	29636
5		3.3	52	50000	3990	<4	15152
6		2.6	42	34100	3730	6	13115
7		1.3	53	26200	2440	<4	20154
8		1.4	47	21112	2071	5	15080
9		1.1	52	23341	1840	6	21219
10		3.3	65	34030	2015	9	10312
11		1.5	65	31200	3480	4	20800

12	 Хиральное	2.9	67	29600	5030	<4	10207
13	 Хиральное	0.9	58	35984	5219	3	39982
14	 Хиральное	3.2	76	50000	4050	12	15625
15	 Хиральное	2.2	77	50566	4788	10	22985
16	 Хиральное	3.1	82	44400	3490	6	14323
17	 Хиральное	2.9	92	50000	11295	4	17241

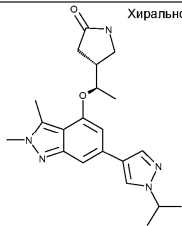
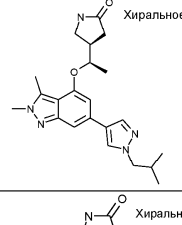
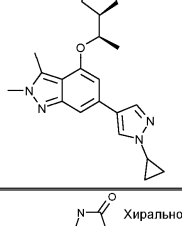
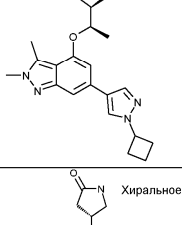
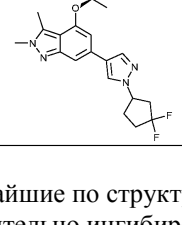
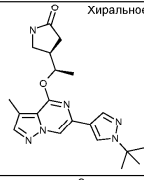
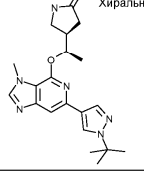
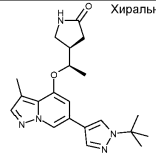
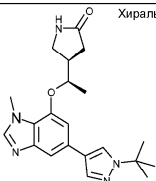
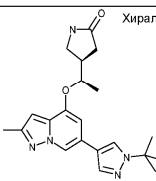
18	 Хиральное	1.1	95	20155	4673	<4	18323
19	 Хиральное	1.8	107	23782	4954	7	13212
20	 Хиральное	2.5	134	34831	3316	<4	13932
21	 Хиральное	1.2	76	17330	2210	7	14442
22	 Хиральное	1.2	67	13448	1948	3	11207

Таблица 2

Ближайшие по структуре соединения из уровня техники (как описано в WO 2015/017610) и их свойства относительно ингибирования SYK, селективности SYK и метаболической стабильности (как определено экспериментальным путем)

Соединение из уровня техники	Структура	Ингибирование SYK значение IC ₅₀ (раздел 5.1) [нМ]	Анализ CD63 значение EC ₅₀ (раздел 5.2) [нМ]	Ингибирование AURB значение IC ₅₀ (раздел 5.3) [нМ]	Ингибирование FLT3 значение IC ₅₀ (раздел 5.4) [нМ]	Стабильность в гепатоцитах человека (раздел 5.7) HEPHu [%Q ₂]	Соотношение селективности IC ₅₀ (AURB)/IC ₅₀ (SYK)
Пример 5.20 на стр. 506 заявки WO15017610	 Хиральное	0.2	77	162	43	31	810
Пример 3A.02, на стр. 196 заявки WO15017610	 Хиральное	1.9	42	1692	384	7	891

Пример 6.09 на стр. 559 заявки WO15017610	 Хиральное	0.1	20	37	25	17	370
Пример 3В.22 на стр. 219 WO15017610	 Хиральное	0.8	29	771	307	5	964
Пример 6.60 на стр. 587 WO15017610	 Хиральное	10.3	483	>50000	6677	<4	>4850

Примерные соединения в соответствии с настоящим изобретением № 1-22 (см. табл. 1) были синтезированы в соответствии с разделом 4 и после чего примерные соединения подвергали различным анализам, как описано в разделе 5 для определения

способности ингибирования SYK (низкое значение IC_{50} означает хорошее ингибирование SYK, в частности значения $IC_{50} < 10$ нмоль в "анализе ингибирования SYK" и значения $EC_{50} < 150$ нмоль в "анализе CD63" означает удовлетворительные ингибирующие SYK свойства);

селективности SYK, что означает очень низкое ингибирование других киназ, таких как, например:

а) Aurora B (хорошая селективность SYK отражена посредством "высоких" значений IC_{50} в отношении ингибирования AURB);

$IC_{50(AURB)} > 10000$ или соотношение $IC_{50(AURB)}/IC_{50(SYK)} > 10000$ нмоль является желательным и означает хорошую селективность SYK;

б) FLT-3 (хорошая селективность SYK отражена посредством "высоких" значений IC_{50} в отношении ингибирования FLT-3, $IC_{50(FLT-3)} > 1000$ нмоль является желательным и означает хорошую селективность SYK);

метаболической стабильности, которую можно измерить, например, при помощи процентного содержания Q_h в гепатоцитах человека ($\%Q_h < 20$ означает удовлетворительную метаболическую стабильность для ингибитора SYK, разработанного в качестве лекарственного средства).

Ближайшие по структуре соединения из предшествующего уровня техники, описанные в WO 2015/017610, также были синтезированы и подвергнуты тем же самым анализам, которые описаны в разделе 5, чтобы определить свойства этих структурно близких соединений из уровня техники в отношении способности ингибировать SYK, активности CD63, селективности SYK и метаболической стабильности и сравнить их с примерными соединениями в соответствии с настоящим изобретением.

Несмотря на то что пример 5.20 на стр. 506 заявки WO 2015/017610, пример 3A.02 на стр. 196 заявки WO 2015/017610, пример 6.09 на стр. 559 заявки WO 2015/017610 и пример 3В.22 на стр. 219 заявки WO 2015/017610 все имели приемлемые значения $IC_{50(SYK)}$ с $IC_{50(SYK)} < 10$ нмоль в "анализе ингибирования SYK" и с $EC_{50} < 150$ нмоль в "анализе CD63", эти соединения из уровня техники не проявляют удовлетворительную селективность SYK в отношении AURB. $IC_{50(AURB)}$ этих соединений из уровня техники с 162, 1692, 37 и 771 нмоль являются значительно меньшими, чем $IC_{50(AURB)}$ примерных соединений в соответствии с изобретением, все из которых имеют $IC_{50(AURB)} > 10000$ нмоль (большинство из них имеют даже $IC_{50(AURB)} > 15000$ нмоль). То же самое верно для отношений $IC_{50(AURB)}/IC_{50(SYK)}$, которые в известном уровне техники являются соединениями 5.20, 3A.02, 6.09 и 3В.22 с 810, 891, 370 и 964 все являются значительно ниже чем 10000. Тем не менее, примерные соединения в соответствии с настоящим изобретением имеют $IC_{50(AURB)}/IC_{50(SYK)}$ соотношения > 10000 , очень часто даже > 15000 .

К тому же, пример 5.20 на стр. 506 заявки WO 2015/017610, пример 3A.02 на стр. 196 заявки WO 2015/017610, пример 6.09 на стр. 559 заявки WO 2015/017610 и пример 3В.22 на стр. 219 заявки WO 2015/017610 все не проявляют удовлетворительной селективности SYK в отношении FLT-3.

$IC_{50(FLT-3)}$ соединений из уровня техники пример 5.20 на стр. 506 заявки WO 2015/017610, пример 3A.02 на стр. 196 заявки WO 2015/017610, пример 6.09 на стр. 559 заявки WO 2015/017610 и пример 3В.22 на стр. 219 заявки WO 2015/017610 с 43, 384, 25 и 307 нмоль являются значительно меньшими, чем $IC_{50(FLT-3)}$ примерных соединений в соответствии с изобретением, все из которых обладают $IC_{50(FLT-3)} > 1000$ нмоль (большинство из них имеют даже $IC_{50(FLT-3)} > 2000$ нмоль).

В отличие от того, что соединение из известного уровня техники 6.60 на стр. 587 заявки WO 2015/017610, с $IC_{50(AURB)} > 50000$ нмоль и с $IC_{50(FLT-3)} = 6677$ нмоль, по меньшей мере, относительно

абсолютных измерений, по-видимому, обладает достаточную селективностью SYK, тем не менее для этого соединения из предшествующего уровня техники 6.60 (на стр. 587 заявки WO 2015/017610) ингибирующая способность SYK является недостаточной с $IC_{50(SYK)}$ в 10,3 нмоль ($IC_{50(SYK)}$ более 10 нмоль) и с $EC_{50(SYK)}$ в CD63-анализе в 483 нмоль (EC_{50} в CD63-анализе превышает 150 нмоль).

Следовательно, только соединения в соответствии с настоящим изобретением одновременно обладают:

- а) превосходной способностью ингибировать SYK ($IC_{50(SYK)} < 10$ нмоль, $EC_{50} < 150$ нмоль);
 - б) хорошей селективностью SYK ($IC_{50(AURB)} > 10000$ нмоль и $IC_{50(AURB)}/IC_{50(SYK)} > 10000$ и $IC_{50(FLT-3)} > 1000$ нмоль)) и
 - в) достаточной метаболической стабильностью ($\%Q_h < 20$ в гепатоцитах человека),
- которые являются всеми свойствами, крайне важными для использования ингибитора SYK в качестве лекарственного средства для лечения связанных с SYK заболеваний.

6. Показания

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

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

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

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

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

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

Соединения в соответствии с изобретением предпочтительно также пригодны для лечения В-клеточных лимфом, таких как хронические лимфолейкозы и неходжкинские лимфомы, макроглобулинемия Вальденстрема (Clinical Cancer Research (2015), 21(11), 2538-2545) или Т-клеточные лимфомы.

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

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

Предпочтительно также следует упомянуть о лечении системной склеродермии (СС). Pamuk Omer Nuri; Can Guray; Ayvaz Suleyman; Karaca Turan; Demirtas Selim; Pamuk Gulsum E; Tsokos George, Clinical and experimental rheumatology (2015); ISSN: 0392-856X.

Предпочтительно также следует упомянуть о лечении инфекционных заболеваний. Примерами таковых являются малярия (Рефераты, Joint 41st Great Lakes and 46th Central Regional Meeting of the

American Chemical Society, GrandRapids, MI, United States, May 27-30 (2015), JGLCRM-283; WO 2014/100113) and dengue (Journal of Biological Chemistry, том 290, изд. 28, ес: 17306-17320).

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

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

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

7. Комбинации

Соединения формулы 1 или 1' можно применять сами по себе или в сочетании с другими активными веществами 1 или 1' в соответствии с изобретением. Соединения формулы 1 или 1' необязательно можно также применять в сочетании с другими фармакологически активными веществами. Предпочтительно активные вещества, используемые в настоящем описании, могут быть выбраны, например, из включающих бета-миметики, антихолинергические средства, кортикостероиды, ингибиторы PDE4, антагонисты LTD4, ингибиторы EGFR, MRP4-ингибиторы, агонисты дофамина, H1-ангистамины, PAF-антагонисты, ингибиторы iNos, ингибиторы HMG-CoA редуктазы (статины), ингибиторы PI3-киназы, антагонисты CCR3, антагонисты CCR2, антагонисты CCR1, ингибиторы IKK2, агонисты A2a, ингибиторы альфа-4-интегрин, антагонисты CRTH2, гистамина 1, объединенные антагонисты H1/H3, ингибиторы p38 киназы, метилксантины, ENaC-ингибиторы, антагонисты CXCR1, антагонисты CXCR2, ингибиторы ICE, антагонисты LTB4, антагонисты 5-LO, антагонисты FLAP, антагонисты LTB4; кромоглицин, диссоциированные глюкокортикоидные миметики, иммуносупрессивные средства, цитостатические средства, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НСПВС), хлорохин, гидроксихлорквин, гидроксихлорохин, антитела анти-TNF, антитела анти-GM-CSF, антитела анти-CD46, антитела анти-IL-1, антитела анти-IL-2, антитела анти-IL-4, антитела анти-IL-5, антитела анти-IL-6, антитела анти-IL-6-рецептора, антитела анти-IL-13, антитела анти-IL-18, антитела анти-CD30 L, антитела анти-Ox40L, антитела анти-IL-4/IL-13, антитела анти-IL-23 (p19), антитела анти-IL-12/IL-23 (p40), антитела анти-CD3, антитела анти-CD4, антитела анти-CD154, антитела CD89, антитела анти-IL-2 рецептор/CD25, антитела анти-CD22, антитела анти-интерферон, антитела анти-ICOS, антитела анти-CD20, антитела анти-CD40, анти-BAFF/BLyS антитела, анти-CD18 антитела, анти-CD62L антитела, анти-CD147 антитела, антитела анти-интегрин, средства, интерферирующие с LFA-1, модуляторы IL-36 пути, антагонисты M-CsF/c-fms, белки слияния CTLA-4, модуляторы mTog, ингибиторы Toll-подобных рецепторов 7 (ингибитор TLR7), ингибиторы Toll-подобных рецепторов 9 (ингибиторы TLR9), модуляторы, костимулирующие Т-клетки, такие как белки слияния CTLA-4, ингибиторы JAK, модуляторы IRF, антагонисты CX3 хемокинового рецептора (антагонисты CX3CR1), ингибиторы IRAK (в частности, ингибиторы IRAK1 и IRAK4), модуляторы сфингозин-1-фосфата (модуляторы пути S1P), тройные ингибиторы киназ против PDGFR, FGFR и VEGFR, например нинтеданиб или их двойные или тройные комбинации, такие как, например, комбинации одного, двух или трех соединений, выбранных из включающих

ингибиторы SYK формулы 1 или 1', бетаиметики, кортикостероиды, ингибиторы EGFR и антагонисты PDE4;

ингибиторы SYK формулы 1 или 1', антихолинергические средства, бетаиметики, кортикостероиды, ингибиторы EGFR и антагонисты PDE4;

ингибиторы SYK формулы 1 или 1', ингибиторы PDE4, кортикостероиды и ингибиторы EGFR;

ингибиторы SYK формулы 1 или 1', ингибиторы EGFR и ингибиторы PDE4;

ингибиторы SYK формулы 1 или 1' и ингибиторы EGFR;

ингибиторы SYK формулы 1, бетаиметики и антихолинергические средства;

ингибиторы SYK формулы 1 или 1', антихолинергические средства, бетаиметики, кортикостероиды и ингибиторы PDE4;

ингибиторы SYK формулы 1 или 1', антихолинергические средства, бетаиметики, кортикостероиды, ингибиторы iNOS, ингибиторы HMG-CoA редуктазы.

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

Пригодными используемыми бетаиметиками предпочтительно являются соединения, выбранные из таких как

арформотерол, кармотерол, формотерол, индакатерол, сальметерол, альбутерол, бамбутерол, битолтерол, броксатерол, карбутерол, кленбутерол, фенотерол, гексопреналин, ибутерол, изоэтарин, изопреналин, левосальбутамол, мабутерол, мелуадрин, метапротеренол, милвевтерол, орципреналин, пирбутерол, прокатерол, репротерол, римотерол, ритодрин, сальмефамол, сотеренол, сульфонтерол, тербуталин, тиарамид, толубутерол, зинтерол,

6-гидрокси-8-{1-гидрокси-2-[2-(4-метоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]этил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он;
 8-{2-[2-(2,4-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он;
 8-(2-[2-(3,5-дифторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил)-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он;
 8-{2-[2-(4-этоксифенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он;
 8-(2-[2-(4-фторфенил)-1,1-диметилэтиламино]-1-гидроксиэтил)-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он;
 N-(5-{2-[3-(4,4-диэтил-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-ил)-1,1-диметилпропиламино]-1-гидроксиэтил}-2-гидроксифенил)метансульфонамид;
 N-(5-{2-[3-(4,4-диэтил-6-фтор-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-ил)-1,1-диметилпропиламино]-1-гидроксиэтил}-2-гидроксифенил)метансульфонамид;
 N-(5-{2-[3-(4,4-диэтил-6-метокси-2-оксо-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-ил)-1,1-диметилпропиламино]-1-гидроксиэтил}-2-гидроксифенил)метансульфонамид;
 N-(5-{2-[1,1-диметил-3-(2-оксо-4,4-дипропил-4Н-бензо[d][1,3]оксазин-1-ил)пропиламино]-1-гидроксиэтил}-2-гидроксифенил)метансульфонамид;
 8-{2-[1,1-диметил-3-(2-оксо-2,3-дигидробензоимидазол-1-ил)пропиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он;
 8-{2-[1,1-диметил-3-(6-метил-2-оксо-2,3-дигидробензоимидазол-1-ил)пропиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он;
 8-{2-[1,1-диметил-3-(2-оксо-5-трифторметил-2,3-дигидробензоимидазол-1-ил)пропиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он;
 8-{2-[1,1-диметил-3-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензоимидазол-1-ил)пропиламино]-1-гидроксиэтил}-6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он;
 N-[2-гидрокси-5-((1R)-1-гидрокси-2-{2-[4-(2-гидрокси-2-фенилэтиламино)фенил]этиламино}-этил)фенил]формамид;
 8-гидрокси-5-((1R)-1-гидрокси-2-{2-[4-(6-метоксибифенил-3-иламино)фенил]этиламино}этил)-1Н-хинолин-2-он;
 8-гидрокси-5-[(1R)-1-гидрокси-2-(6-фенэтиламиногексиламино)этил]-1Н-хинолин-2-он;
 5-[(1R)-2-(2-{4-[4-(2-амино-2-метилпропокси)фениламино]фенил}этиламино)-1-гидроксиэтил]-8-гидрокси-1Н-хинолин-2-он;
 [3-(4-{6-[(2R)-2-гидрокси-2-(4-гидрокси-3-гидроксиметилфенил)этиламино]гексилокси}бутил)-5-метилфенил]мочевина;
 4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-дихлорбензилокси)этокси]гексиламино}-1-гидроксиэтил)-2-гидроксиметилфенол;
 3-(4-{6-[(2R)-2-гидрокси-2-(4-гидрокси-3-гидроксиметилфенил)этиламино]гексилокси}бутил)-бензолсульфонамид;
 3-(3-{7-[(2R)-2-гидрокси-2-(4-гидрокси-3-гидроксиметилфенил)этиламино]гептилокси}пропил)-бензолсульфонамид;
 4-((1R)-2-{6-[4-(3-циклопентансульфонилфенил)бутоксигексиламино]-1-гидроксиэтил}-2-гидроксиметилфенол;
 4-(2-{6-[2-(2,6-дихлорбензилокси)этокси]гексиламино}-1-гидроксиэтил)-2-гидроксиметилфенол;
 вилантерол;
 N-1-адамантан-2-{3-[(2R)-2-((2R)-2-гидрокси-2-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил]этил)-амино]пропил}фенил}ацетамид;
 2-(3-{2-[2-гидрокси-3-метансульфониламинофенил]этиламино}-пропил)-фенил)-N-[4-(4-гидроксифенил)-2-винилпента-2,4-диенил]ацетамид;
 (1R)-5-{2-[6-(2,2-дифтор-2-фенилэтокси)гексиламино]-1-гидроксиэтил}-8-гидрокси-1Н-хинолин-2-он;
 (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-дифтор-4-фенилбутоксигексил)амино]-1-гидроксиэтил}-2-(гидроксиметил)-фенол;
 (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-дифтор-2-фенилэтокси)гексил]амино}-1-гидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)фенол;
 (R,S)-4-(2-{[4,4-дифтор-6-(4-фенилбутоксигексил)амино]-1-гидроксиэтил}-2-(гидроксиметил)-фенол;
 (R,S)-4-(2-{[6-(4,4-дифтор-4-фенилбутоксигексил)амино]-1-гидроксиэтил}-2-(гидроксиметил)-фенол;
 (R,S)-5-(2-{[6-(2,2-дифтор-2-фенилэтокси)гексил]амино}-1-гидроксиэтил)-8-гидрокси-1Н-хинолин-2(1H)-он;
 (R,S)-[2-({6-[2,2-дифтор-2-(3-метилфенил)этокси]гексил}амино)-1-гидроксиэтил]-2-(гидроксиметил)фенол;

4-(1R)-2-{{6-(2,2-дифтор-2-фенилэтокси)гексил}амино}-1-гидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)фенол;
 (R,S)-2-(гидроксиметил)-4-(1-гидрокси-2-{{4,4,5,5-тетрафтор-6-(3-фенилпропокси)гексил}амино}-этил)фенол;
 (R,S)-[5-(2-{{6-(2,2-дифтор-2-фенилэтокси)гексил}амино}-1-гидроксиэтил)-2-гидроксифенил]-формамид;
 (R,S)-4-[2-({6-[2-(3-бромфенил)-2,2-дифторэтокси]гексил}амино)-1-гидроксиэтил]-2-(гидроксиметил)фенол;
 (R,S)-N-[3-(1,1-дифтор-2-{{6-({2-гидрокси-2-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил]этил}амино)-гексил}окси}этил)фенил]мочевина;
 3-[3-(1,1-дифтор-2-{{6-({2-гидрокси-2-[4-гидрокси-3-(гидроксиметил)фенил]этил}амино)-гексил}окси}этил)фенил]имидазолидин-2,4-дион;
 (R,S)-4-[2-({6-[2,2-дифтор-2-(3-метоксифенил)этокси]гексил}амино)-1-гидроксиэтил]-2-(гидроксиметил)фенол;
 5-((1R)-2-{{6-(2,2-дифтор-2-фенилэтокси)гексил}амино}-1-гидроксиэтил)-8-гидроксихинолин-2(1H)-он;
 4-((111)-2-{{4,4-дифтор-6-(4-фенилбутокси)гексил}амино}-1-гидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)-фенол;
 (R,S)-4-(2-{{6-(3,3-дифтор-3-фенилпропокси)гексил}амино}-1-гидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)-фенол;
 (R,S)-(2-{{6-(2,2-дифтор-2-фенилэтокси)-4,4-дифторгексил}амино}-1-гидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)фенол;
 (R,S)-4-(2-{{6-(2,2-дифтор-3-фенилпропокси)гексил}амино}-1-гидроксиэтил)-2-(гидроксиметил)-фенол;
 3-[2-(3-хлор-фенил)этокси]-N-(2-диэтиламино-этил)-N-{2-[2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензотиазол-7-ил)этиламино]этил}пропионамид;
 N-(2-диэтиламино-этил)-N-{2-[2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензотиазол-7-ил)этиламино]-этил}-3-(2-нафталин-1-илэтокси)пропионамид;
 7-[2-(2-{{3-[2-(2-хлор-фенил)этиламино]пропилсульфанил}этиламино)-1-гидроксиэтил]-4-гидрокси-3H-бензотиазол-2-он,

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

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

Применяемые антихолинергические средства предпочтительно представляют собой соединения, выбранные из включающих в себя:

соли тиотропия, в частности бромидная соль, соли окситропия, в частности бромидная соль, соли флутропия, в частности бромидная соль, соли ипритропия, в частности бромидная соль, соли аклидиния, в частности бромидная соль, соли гликопиррония, в частности бромидная соль, соли тропия, в частности хлоридная соль, тольтеродин;

метобромид тропенолового эфира (3R)-1-фенэтил-3-(9H-ксантен-9-карбонилокси)-1-азониабцикло[2.2.2]октан-соли;

метобромид скопинового эфира 2,2-дифенилпропионовой кислоты;
 метобромид скопинового эфира 2,2-дифенилпропионовой кислоты;
 метобромид тропенолового эфира 2-фтор-2,2-дифенилуксусной кислоты;
 метобромид тропенолового эфира 2-фтор-2,2-дифенилуксусной кислоты;
 метобромид тропенолового эфира 3,3',4,4'-тетрафторбензиловой кислоты;
 метобромид скопинового эфира 3,3',4,4'-тетрафторбензиловой кислоты;
 метобромид тропенолового эфира 4,4'-дифторбензиловой кислоты;
 метобромид скопинового эфира 4,4'-дифторбензиловой кислоты;
 метобромид тропенолового эфира 3,3'-дифторбензиловой кислоты;
 метобромид скопинового эфира 3,3'-дифторбензиловой кислоты;
 метобромид тропенолового эфира 9-гидроксифлуорен-9-карбоновой кислоты;
 метобромид тропенолового эфира 9-фторфлуорен-9-карбоновой кислоты;
 метобромид скопинового эфира 9-гидроксифлуорен-9-карбоновой кислоты;
 метобромид скопинового эфира 9-фторфлуорен-9-карбоновой кислоты;
 метобромид тропенолового эфира 9-метилфлуорен-9-карбоновой кислоты;

метобромид скопинового эфира 9-метилфлуорен-9-карбоновой кислоты;
 метобромид циклопропилтропинового эфира бензиловой кислоты;
 метобромид циклопропилтропинового эфира 2,2-дифенилпропионовой кислоты;
 метобромид циклопропилтропинового эфира 9-гидроксиксантен-9-карбоновой кислоты;
 метобромид циклопропилтропинового эфира 9-метилфлуорен-9-карбоновой кислоты;
 метобромид циклопропилтропинового эфира 9-метилксантен-9-карбоновой кислоты;
 метобромид циклопропилтропинового эфира 9-гидроксифлуорен-9-карбоновой кислоты;
 метобромид циклопропилтропинового эфира 4,4'-дифтор бензиловой кислоты метиловый эфир;
 метобромид тропенолового эфира 9-гидроксиксантен-9-карбоновой кислоты;
 метобромид скопинового эфира 9-гидроксиксантен-9-карбоновой кислоты;
 метобромид тропенолового эфира 9-метилксантен-9-карбоновой кислоты;
 метобромид скопинового эфира 9-метилксантен-9-карбоновой кислоты;
 метобромид тропенолового эфира 9-этилксантен-9-карбоновой кислоты;
 метобромид тропенолового эфира 9-диформетилксантен-9-карбоновой кислоты;
 метобромид скопинового эфира 9-гидроксиметилксантен-9-карбоновой кислоты;
 3-[2-(3-хлорфенил)этокси]-N-(2-диэтиламиноэтил)-N-{2-[2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензотиазол-7-ил)этиламино]этил} пропионамид;
 N-(2-диэтиламиноэтил)-N-{2-[2-(4-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидробензотиазол-7-ил)этиламино]этил}-3-(2-нафталин-1-илэтокси)пропионамид;
 7-[2-(2-{3-[2-(2-хлорфенил)этиламино]пропилсульфанил} этиламино)-1-гидроксиэтил]-4-гидрокси-3Н-бензотиазол-2-он и даротропий;
 необязательно в форме их сольватов или гидратов.

В указанных выше солях катионы тиотропия, окситропия, флуотропия, ипротропия, гликопиррония, аклидиния и тропия представляют собой фармакологически активные вещества. В качестве анионов указанные выше соли предпочтительно могут содержать хлорид, бромид, йодид, сульфат, фосфат, метансульфонат, нитрат, малеат, ацетат, цитрат, фумарат, тартрат, оксалат, сукцинат, бензоат или п-толуолсульфонат, тогда как хлорид, бромид, йодид, сульфат, метансульфонат или п-толуолсульфонат предпочтительны в качестве противоионов. Из всех солей в особенности предпочтительны хлориды, бромиды, йодиды и метансульфонаты.

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

Используемые кортикостероиды в данном контексте предпочтительно представляют собой соединения, выбранные из включающих в себя:

беклометазон, бетаметазон, будесонид, бутиксокор, циклесонид, дефлазакорт, дексаметазон, этипреднол, флунисолид, флутиказон, лотепреднол, мометазон, преднизолон, преднизон, рофленид, триамцинолон, типредан;

прегна-1,4-диен-3,20-дион, 6-фтор-11-гидрокси-16,17-[(1-метилэтилен)-бис-(окси)]-21-[[4-[(нитроокси)метил]бензоил]окси]-, (6-альфа,11-бета,16-альфа)-(9CI);
 16,17-бутилендиокси-6,9-дифтор-11-гидрокси-17-(метилтио)андрост-4-ен-3-он;
 6,9-дифтор-17-[(2-фурилкарбонил)окси]-11-гидрокси-16-метил-3-оксо-андроста-1,4-диен-17-карботионовой кислоты (S)-фторометиловый эфир;
 (S)-фторометил 6,9-дифтор-17-[(2-фурилкарбонил)окси]-11-гидрокси-16-метил-3-оксо-андроста-1,4-диен-17-карботионат;
 цианометиловый эфир 6-альфа,9-альфа-дифтор-11-бета-гидрокси-16-альфа-метил-3-оксо-17-альфа-(2,2,3,3-тетраметилциклопропилкарбонил)окси-андроста-1,4-диен-17-бета-карбоновой кислоты,
 каждый необязательно в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров и необязательно в форме их солей и производных, сольватов и/или гидратов.

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

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

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

энпрофиллин, теofilлин, рофлумиласт, арифло (циломиласт), тофимиласт, пумафентрин, лирими-

ласт, апремиласт, арофиллин, атизорам, оглемиласт, тетомиласт;

5-[(N-(2,5-дихлор-3-пиридинил)карбоксамид]-8-метоксихинолин (D-4418);

5-[N-(3,5-дихлор-1-оксидо-4-пиридинил)карбоксамид]-8-метокси-2-(трифторметил)хинолин (D-4396 (Sch-351591));

амид N-(3,5-дихлорпирид-4-ил)-[1-(4-фторобензил)-5-гидроксииндол-3-ил]глиоксиловой кислоты (AWD-12-281 (GW-842470));

9-[(2-фторофенил)метил]-N-метил-2-(трифторметил)-9H-пурин-6-амин (NCs-613);

4-[(2R)-2-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-2-фенилэтил]пиридин (CDP-840);

N-[(3R)-3,4,6,7-тетрагидро-9-метил-4-оксо-1-фенилпирроло[3,2,1-jk][1,4]бензодиазепин-3-ил]-4-пиридинкарбоксамид (PD-168787);

4-[6,7-диэтокси-2,3-бис-(гидроксиметил)-1-нафталинил]-1-(2-метоксиэтил)-2(1H)пиридинон (T-440);

2-[4-[6,7-диэтокси-2,3-бис-(гидроксиметил)-1-нафталинил]-2-пиридинил]-4-(3-пиридинил)-1(2H)-фалазинон (T-2585);

(3-(3-циклопентилокси-4-метоксибензил)-6-этиламино-8-изопропил-3H-пурин (V-11294A);

бета-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1,3-дигидро-1,3-диоксо-2H-изоиндол-2-пропанамид (CDC-801);

имидазо[1,5-a]пиридо[3,2-e]пиразин-6(5H)-он, 9-этил-2-метокси-7-метил-5-пропил-(D-22888);

5-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-3-[(3-метилфенил)метил]-, (3S,5S)-2-пиперидинон (HT-0712);

4-[1-[3,4-бис-(диформетокси)фенил]-2-(3-метил-1-оксидо-4-пиридинил)этил]альфа,альфа-бис-(трифторметил)бензолметанол (L-826141);

N-(3,5-дихлор-1-оксопиридин-4-ил)-4-диформетокси-3-циклопропилметоксибензамид;

(-)-п-[(4aR*,10bS*)-9-этокси-1,2,3,4,4a,10b-гексагидро-8-метокси-2-метилбензо[s][1,6]нафтиридин-6-ил]-N,N-диизопропилбензамид;

(R)-(+)-1-(4-бромбензил)-4-[(3-циклопентилокси)-4-метоксифенил]-2-пирролидон;

3-(циклопентилокси-4-метоксифенил)-1-(4-N'-[N-2-циано-8-метилизотиоуреидо]бензил)-2-пирролидон;

цис-[4-циано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклогексан-1-карбоновая кислота];

2-карбометокси-4-циано-4-(3-циклопропилметокси-4-диформетоксифенил)циклогексан-1-он;

цис-[4-циано-4-(3-циклопропилметокси-4-диформетоксифенил)циклогексан-1-ол];

(R)-(+)-этил[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)пирролидин-2-илиден]ацетат;

(S)-(-)-этил[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)пирролидин-2-илиден]ацетат;

9-циклопентил-5,6-дигидро-7-этил-3-(2-тиенил)-9H-пиразоло[3,4-с]-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;

9-циклопентил-5,6-дигидро-7-этил-3-(трет-бутил)-9H-пиразоло[3,4-с]-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин, необязательно в виде их рацематов, энантиомеров или диастереомеров и необязательно в форме фармакологически приемлемых солей присоединения кислоты, сольватов и/или гидратов.

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

Антагонисты LTD4, которые можно применять, предпочтительно представляют собой соединения, выбранные из включающих

монтелукаст, пранлукаст, зафирлукаст;

(E)-8-[2-[4-[4-(4-фторфенил)бутоксифенил]этинил]-2-(1H-тетразол-5-ил)-4H-1-бензопиран-4-он (MEN-91507);

4-[6-ацетил-3-[3-(4-ацетил-3-гидрокси-2-пропилфенилтио)пропокси]-2-пропилфеноксид]масляная кислота (MN-001);

1-(((R)-3-(2-(6,7-дифтор-2-хиолинил)этинил)фенил)-3-(2-(2-гидрокси-2-пропил)фенил)тио)-метилциклопропан-уксусная кислота;

1-(((1-(R)-3-(3-(2-(2,3-дихлортиено[3,2-b]пиридин-5-ил)-(E)этинил)фенил)-3-(2-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил)пропилтио)метил)циклопропан-уксусная кислота;

[2-[[2-(4-трет-бутил-2-тиазолил)-5-бензофуранил]оксиметил]фенил]уксусная кислота,

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

Соли присоединения кислоты с фармакологически приемлемыми кислотами, которые способны образовывать антагонисты LTD4, представляют собой, например, соли, выбранные из включающих в себя гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, гидросульфат, гидрофосфат, гидрометансульфонат, гидронитрат, гидромалеат, гидроацетат, гидробензоат, гидроцитрат, гидрофумарат, гидротартрат, гидрооксалат,

гидросукцинат, гидробензоат и гидро-п-толуолсульфонат, предпочтительно гидрохлорид, гидробромид, гидросульфат, гидрофосфат, гидрофумарат и гидрометансульфонат. Под солями или производными, которые способны образовывать антагонисты LTD4, подразумевают, например, соли щелочных металлов, такие как, например, соли натрия или калия, соли щелочноземельных металлов, сульфобензоаты, фосфаты, изоникотинаты, ацетаты, пропионаты, дигидрофосфаты, пальмитаты, пивалаты или фуранаты.

Применяемые ингибиторы EGFR предпочтительно представляют собой соединения, выбранные из включающих

- 4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-6-{[4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметоксихиназолин;
- 4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-6-{[4-(N,N-диэтиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметоксихиназолин;
- 4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметоксихиназолин;
- 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-{[4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопентилоксихиназолин;
- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-((R)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметоксихиназолин;
- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-((R)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-[(S)-(тетрагидрофуран-3-ил)окси]хиназолин;
- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-((R)-2-метоксиметил-6-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметоксихиназолин;
- 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[2-((S)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)этокси]-7-метоксихиназолин;
- 4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-6-({4-[N-(2-метоксиэтил)-N-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметоксихиназолин;
- 4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопентилоксихиназолин;
- 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-{[4-(N,N-бис-(2-метоксиэтил)амино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопропилметоксихиназолин;
- 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-({4-[N-(2-метоксиэтил)-N-этиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметоксихиназолин;
- 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-({4-[N-(2-метоксиэтил)-N-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметоксихиназолин;
- 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-({4-[N-(тетрагидропиран-4-ил)-N-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметоксихиназолин;
- 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-({4-[N-(2-метоксиэтил)-N-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметоксихиназолин;
- 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-({4-[N-(тетрагидропиран-4-ил)-N-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопропилметоксихиназолин;
- 4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-((R)-тетрагидрофуран-3-илокси)иназолин;
- 4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)хиназолин;
- 4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-6-({4-[N-(2-метоксиэтил)-N-метиламино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}амино)-7-циклопентилоксихиназолин;
- 4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-6-{[4-(N-циклопропил-N-метиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-циклопентилоксихиназолин;
- 4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-[(R)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин;
- 4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-[(S)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин;
- 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин;
- 4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-7-[3-(морфолин-4-ил)пропилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]-хиназолин;
- 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-(4-гидроксифенил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин;
- 3-циано-4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-этоксихинолин;
- 4-{[3-хлор-4-(3-фторбензилокси)фенил]амино}-6-(5-{[(2-метансульфонил-этил)амино]метил}-фуран-2-ил)хиназолин;
- 4-[(R)-(1-фенилэтил)амино]-6-{[4-((R)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-метоксихиназолин;
- 4-[(3-хлор-4-фторофенил)амино]-6-{[4-(морфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-

[(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-({4-[N,N-бис-(2-метоксиэтил)амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил} амино)-7-[(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин;
 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-{[4-(5.5-диметил-2-оксоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-хиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[2-(2.2-диметил-6-оксоморфолин-4-ил)этоксид]-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[2-(2.2-диметил-6-оксоморфолин-4-ил)этоксид]-7-[(R)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[2-(2.2-диметил-6-оксоморфолин-4-ил)этоксид]-6-[(S)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{2-[4-(2-оксоморфолин-4-ил)пиперидин-1-ил]-этоксид}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[1-(трет-бутилоксикарбонил)пиперидин-4-илокси]-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(транс-4-аминоциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(транс-4-метансульфониламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-3-илокси)-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(метоксиметил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(пиперидин-3-илокси)-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[1-(2-ацетиламиноэтил)пиперидин-4-илокси]-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-этоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(S)-тетрагидрофуран-3-илокси)-7-гидроксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-(2-метоксиэтоксид)хиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{транс-4-[(диметиламино)сульфониламино]циклогексан-1-илокси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{транс-4-[(морфолин-4-ил)карбониламино]циклогексан-1-илокси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{транс-4-[(морфолин-4-ил)сульфониламино]циклогексан-1-илокси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-(2-ацетиламиноэтоксид)хиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-(2-метансульфониламиноэтоксид)хиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(пиперидин-1-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-аминокарбонилметилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(цис-4-{N-[(тетрагидропиран-4-ил)карбонил]-N-метиламино}-циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(цис-4-{N-[(морфолин-4-ил)карбонил]-N-метиламино}-циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин;
 4-{2-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-7-метоксихиназолин-6-илокси]этил}-6-метилморфолин-2-он;
 4-{4-[4-(3-хлор-2-фторфениламино)-7-метоксихиназолин-6-илокси]циклогексил}-1-метилпиперазин-2-он;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(цис-4-{N-[(морфолин-4-ил)сульфонил]-N-метиламино}-циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(транс-4-этансульфониламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-илокси)-7-этоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-илокси)-7-(2-метоксиэтоксид)хиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-илокси]-7-(2-метоксиэтоксид)хиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(цис-4-ацетиламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-[1-(трет-бутилоксикарбонил)пиперидин-4-илокси]-7-метоксихиназолин;

4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(тетрагидропиран-4-илокси)-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(цис-4-{N-[(пиперидин-1-ил)карбонил]-N-метиламино}-циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(цис-4-{N-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-N-метиламино}-циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{цис-4-[(морфолин-4-ил)карбониламино]циклогексан-1-илокси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-[(морфолин-4-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин;
 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(1-ацетилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(1-метилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метилпиперидин-4-илокси)-7-(2-метоксиэтокси)хиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-изопропилоксикарбонилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(цис-4-метиламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{цис-4-[N-(2-метоксиацетил)-N-метиламино]циклогексан-1-илокси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-(пиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-[1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-илокси]-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-этинилфенил)амино]-6-{1-[(морфолин-4-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(цис-2,6-диметилморфолин-4-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(2-метил-морфолин-4-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(S,S)-(2-окса-5-азабицикло[2,2,1]гепт-5-ил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(N-метил-N-2-метоксиэтиламино)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-этилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(2-метоксиэтил)карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{1-[(3-метоксипропил-амино)-карбонил]пиперидин-4-илокси}-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[цис-4-(N-метансульфонил-N-метиламино)циклогексан-1-илокси]-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[цис-4-(N-ацетил-N-метиламино)циклогексан-1-илокси]-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(транс-4-метиламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[транс-4-(N-метансульфонил-N-метиламино)циклогексан-1-илокси]-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(транс-4-диметиламиноциклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(транс-4-{N-[(морфолин-4-ил)карбонил]-N-метиламино}-циклогексан-1-илокси)-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-[2-(2,2-диметил-6-оксоморфолин-4-ил)этокси]-7-[(S)-(тетрагидрофуран-2-ил)метокси]хиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-(1-циано-пиперидин-4-илокси)-7-метоксихиназолин;
 3-циано-4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-(N,N-диметиламино)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-этоксихинолин;
 [4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-6-{[4-(гомоморфолин-4-ил)-1-оксо-2-бутен-1-ил]амино}-7-[(S)-(тетрагидрофуран-3-ил)окси]хиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-(2-{4-[(S)-(2-оксо-тетрагидрофуран-5-ил)карбонил]пиперазин-1-ил}этокси)-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[2-((S)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)этокси]-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[4-((R)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)бутилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин;

4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[4-((S)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)бутилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-(2-{4-[(S)-(2-оксо-тетрагидрофуран-5-ил)карбонил]пиперазин-1-ил}этокси)-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[2-((S)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)этокси]-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[4-((R)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)бутилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин;
 4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[4-((S)-6-метил-2-оксоморфолин-4-ил)бутилокси]-6-[(винилкарбонил)амино]хиназолин;
 цетуксимаб, трастузумаб, панитумумаб (=ABX-EGF), Mab ICR-62, гефитиниб, пелитиниб, канертиниб и эрлотиниб,

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

Соли присоединения кислоты с фармакологически приемлемыми кислотами, которые способны образовывать ингибиторы EGFR, представляют собой, например, соли, выбранные из включающих в себя гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, гидросульфат, гидрофосфат, гидрометансульфонат, гидронитрат, гидромалеат, гидроацетат, гидробензоат, гидроцитрат, гидрофумарат, гидротартрат, гидрооксалат, гидросукцинат, гидробензоат и гидро-п-толуолсульфонат, предпочтительно гидрохлорид, гидробромид, гидросульфат, гидрофосфат, гидрофумарат и гидрометансульфонат.

Примеры агонистов дофамина, которые могут быть использованы, предпочтительно охватывают соединения, выбранные из включающих в себя бромкриптин, каберголин, альфа-дигидроэргокриптин, лизурид, перголид, прамипексол, роксиндол, ропинирол, талипексол, тергурид и виозан. Любая ссылка на упомянутые выше агонисты дофамина в пределах объема настоящего изобретения включает в себя ссылку на любые фармакологически приемлемые соли присоединения кислоты и необязательно их гидраты, которые могут существовать. Под физиологически приемлемыми солями присоединения кислоты, которые могут образовывать вышеупомянутые агонисты дофамина, подразумевают, например, фармацевтически приемлемые соли, выбранные из солей хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, уксусной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, молочной кислоты, лимонной кислоты, винной кислоты и малеиновой кислоты.

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

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

Примеры нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НСПВС) предпочтительно включают соединения, выбранные из числа включающих ацеклофенак, ацетатаин, ацетилсалициловую кислоту, альклофенак, альминопрофен, амфенак, ампиноксикам, амтолметин гуацил, аниролак, антрафенин, азапропазон, бенорилат, бермопрофен, биндарит, бромфенак, буклоксовую кислоту, буколом, буфексамак, бумадизон, бутибуфен, бутикисрат, карбасалат кальция, карпрофен, трисалицилат холина магния, цефекоксиб, цинметацин, цинноксикам, клиданак, клобузарит, дебоксамет, дексипрофен, декскетопрофен, диклофенак, дифлунизал, дроксикам, элтенак, энфенаминовую кислоту, этерсалат, этодолак, этофенамат, эторикоксиб, феклобузон, фелбинак, фенбуфен, фенклофенак, фенпрофен, фентиазак, фепрадиол, фепазон, флорбуфен, флоктафенин, флуфенаминовую кислоту, флуфенизал, флуноксапрофен, флурбипрофен, флурбипрофенаксетил, фуорофенак, фурпрофен, глукаметацин, ибуфенак, ибупрофен, индобуфен, индометацин, индометацинфарнезил, индопрофен, изоксепак, изоксикам, кетопрофен, кеторолак, лобензарит, лоназолак, лорноксикам, локсопрофен, лумиракоксиб, меклофенаминовую кислоту, меклофен, менфенаминовую кислоту, мелоксикам, мезалазин, миропрофен, мофезолак, набуметон, напроксен, нифлуминовую кислоту, олзалазин, оксапрозин, оксипинак, оксифенбутазон, парекоксиб, фенилбутазон, пелубипрофен, пимепрофен, пиразолак, прироксикам, пирпрофен, пранопрофен, прифелон, приномод, проглуметацин, проквазон, протидининовую кислоту, рофекоксиб, ромазарит, салициламид, салициловую кислоту, салмистеин, салнацедин, салсалат, сулиндак, судоксикам, супрофен, талинфлумат, тенитап, тенозал, теноксикам, тепоксалин, тиапрофеновую кислоту, тарамид, тилнопрофенарба-

мел, тимегадин, тиноридин, тиопинак, толфенаминовую кислоту, толметин, уфенамат, валдекоксиб, ксимопрофен, залтопрофен и золипрофен.

Используемые ингибиторы MRP4 предпочтительно представляют собой соединения, выбранные из включающих в себя N-ацетилдинитрофенилцистеин, cGMP, холат, диклофенак, дегидроэпиандростерон 3-глюкуронид, дегидроэпиандростерон 3-сульфат, диазеп, динитрофенил-5-глутатион, эстрадиол 17-бета-глюкуронид, эстрадиол 3,17-дисульфат, эстрадиол 3-глюкуронид, эстрадиол 3-сульфат, эстрон-3-сульфат, флурбипрофен, фолат, N5-формилтетрагидрофолат, гликохолат, сульфат гликолитохолевой кислоты, ибупрофен, индометацин, индопрофен, кетопрофен, сульфат литохолевой кислоты, метотрексат, МК571

((E)-3-[[[3-[2-(7-хлор-2-хинолинил)этинил]фенил]-[[3-диметиламино)-3-оксопропил]тио]метил]тио]пропановая кислота), альфа-нафтил-бета-D-глюкуронид, нитробензилмеркаптопуририбозид, пробенецид, PSC833, силденафил, сульфинпразон, таурохенодезоксисхолат, таурохолат, тауродезоксисхолат, тауролитохолат, сульфат тауролитохолевой кислоты, топотекан, треквинзин и запринаст, дипиридамола, необязательно в виде их рацематов, энантиомеров, диастереомеров и их фармакологически приемлемых солей присоединения кислоты и их гидратов.

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

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

Примером цитостатика является циклофосфамид.

Более предпочтительно изобретение относится к применению ингибиторов MRP4 для приготовления фармацевтической композиции для лечения респираторных заболеваний, содержащей ингибиторы SYK формулы 1 или 1' и ингибиторы MRP4 в соответствии с изобретением, ингибиторы MRP4 предпочтительно выбирают из включающих в себя дегидроэпиандростерон 3-сульфат, эстрадиол 3,17-дисульфат, флурбипрофен, индометацин, индопрофен, таурохолат, необязательно в виде их рацематов, энантиомеров, диастереомеров и их фармакологически приемлемых солей присоединения кислоты и их гидратов. Разделение энантиомеров от рацематов можно осуществить, применяя способы, известные из уровня техники (например, хроматографией на хиральных фазах и т.д.).

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

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

Соединения, которые можно использовать в качестве ингибиторов iNOS представляют собой соединения, выбранные из таких, как

- S-(2-аминоэтил)изотиомочевина, амингуанидин, 2-аминометилпиридин,
- 5,6-дигидро-6-метил-4H-1,3-тиазин-2-амин (=AMT),
- L-канаванин, 2-иминопиперидин, S-изопропилизотиомочевина, S-метилизотиомочевина,
- S-этилизотиомочевина, S-метилтиоцитруллин, S-этилтиоцитруллин,
- L-NA (N^o-нитро-L-аргинин), L-NAME (N^o-нитро-L-аргининметилэфир),
- L-NMMA (N^G-монометил-L-аргинин), L-NIO (N^o-иминоэтил-L-орнитин),
- L-NIL (N^o-иминоэтиллизин), (1H-тетразол-5-ил)амид (S)-6-ацетимидоиламино-2-аминогексановой кислоты (SC-51) (J. Med. Chem. 2002, 45, 1686-1689),
- N-[[3-(аминометил)фенил]метил]этанимидамид (=1400W),
- (S)-4-(2-ацетимидоиламино-этилсульфанил)-2-аминомасляная кислота (GW274150) (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 597-600),
- 2-[2-(4-метоксипиридин-2-ил)этил]-3H-имидазо[4,5-б]пиридин (BYK191023) (Mol. Pharmacol. 2006, 69, 328-337),
- 2-((R)-3-амино-1-фенилпропокси)-4-хлор-5-фторобензонитрил (WO 01/62704),
- 2-((1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-тиазол-5-ил-бутилсульфанил)-6-трифторметил-никотинитрил (WO 2004/041794),
- 2-((1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-тиазол-5-ил-бутилсульфанил)-4-хлоробензонитрил (WO 2004/041794),
- 2-((1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-тиазол-5-ил-бутилсульфанил)-5-хлоробензонитрил (WO 2004/041794),

(2S,4R)-2-амино-4-(2-хлор-5-трифторметилфенилсульфанил)-4-тиазол-5-ил-бутан-1-ол (WO 2004/041794),
 2-((1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-тиазол-5-ил-бутилсульфанил)-5-хлор-никотинонитрил (WO 2004/041794),
 4-((S)-3-амино-4-гидрокси-1-фенил-бутилсульфанил)-6-метокси-никотинонитрил (WO 02/090332),
 замещенный 3-фенил-3,4-дигидро-1-изохинолинамин, такой как, например, (1S,5S,6R)-7-хлор-5-метил-2-азабицикло[4.1.0]гепт-2-ен-3-иламин (ONO-1714) (Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 270, 663-667),
 (4R,5R)-5-этил-4-метил-тиазолидин-2-илиденамин (Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 4101),
 (4R,5R)-5-этил-4-метил-селеназолидин-2-илиденамин (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 1361),
 4-аминотетрагидробиоптерин (Curr. Drug Metabol. 2002, 3, 119-121),
 (E)-3-(4-хлорфенил)-N-(1-{2-оксо-2-[4-(6-трифторметилпиримидин-4-илокси)пиперидин-1-ил]этилкарбамоил}-2-пиридин-2-ил-этил)акриламид (FR260330) (Eur. J. Pharmacol. 2005, 509, 71-76),
 3-(2,4-дифторфенил)-6-[2-(4-имидазол-1-илметилфенокси)этокси]-2-фенилпиридин (PPA250) (J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 303, 52-57),
 3-{{(бензо[1,3]диоксол-5-илметил)карбамоил}метил}-4-(2-имидазол-1-илпиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (BBS-1) (Drugs Future, 2004, 29, 45-52),
 (R)-1-(2-имидазол-1-ил-6-метилпиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (2-бензо[1,3]-диоксол-5-илэтил)амид (BBS-2) (Drugs Future 2004, 29, 45-52),
 и их фармацевтические соли, пролекарства или сольваты.

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

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

8. Композиции

Соединения формулы 1 или 1' в соответствии с изобретением также обладают свойствами, необходимыми для изготовления пригодных фармацевтических лекарственных форм. Эти свойства охватывают, к примеру, свойства, характерные для обеспечения достаточной биодоступности активного вещества, в частности их достаточно высокая растворимость, такая как, например, растворимость, составляющая >2 мкг/мл, измеренная в водном растворе при pH 6,8.

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

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

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

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

Таблетки с покрытием можно изготовить путем нанесения на ядра, полученные аналогично таблеткам, покрытия из вещества, обычно использующегося для нанесения на таблетки, например коллидона или шеллака, гуммиарабика, талька, диоксида титана или сахара. Для обеспечения замедленного высвобождения и предупреждения несовместимости ядро также может состоять из нескольких слоев. Анало-

гичным образом, покрытие таблетки может состоять из ряда слоев, обеспечивающих замедленное высвобождение, возможно, с включением инертных наполнителей, указанных выше для таблеток.

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

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

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

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

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

В пределах объема настоящего изобретения термин "растворы для ингаляции, не содержащие пропеллент" также включает концентраты или стерильные, готовые к применению растворы для ингаляции. Препараты, которые можно использовать в соответствии с изобретением, более подробно описаны в последующей части описания.

Порошки для ингаляции.

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

Аэрозоли для ингаляции, содержащие пропеллент.

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

такие как сорастворители, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, смазывающие вещества и средства для регулирования значения pH. Все эти вещества известны из уровня техники.

Растворы для ингаляции, не содержащие пропеллент.

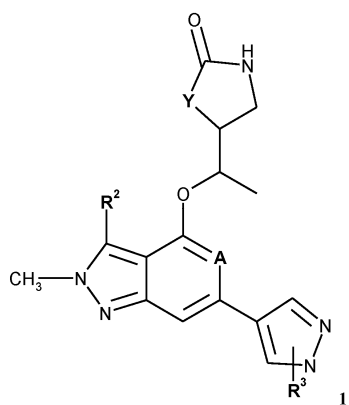
Соединения формулы 1 или 1' в соответствии с изобретением предпочтительно используют для приготовления растворов для ингаляции и суспензий для ингаляции, не содержащих пропеллент. Растворы, используемые для этой цели, включают водные или спиртовые, предпочтительно этанольные растворы. Растворителем может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

В растворы для ингаляции, не содержащие пропеллент, используемые для задач настоящего изобретения, можно добавить сорастворители и/или другие инертные наполнители. Предпочтительными сорастворителями являются такие, которые содержат гидроксигруппы или другие полярные группы, например спирты, в частности изопропиловый спирт, гликоли, предпочтительно пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, простой эфир гликоля, глицерин, полиоксиэтиленовые спирты и полиоксиэтиленовые эфиры жирных кислот. Термины "инертные наполнители" и "добавки" в данном контексте означают любое фармакологически приемлемое вещество, которое не является активным соединением, но которое можно объединить с активным соединением или соединениями в фармакологически приемлемом растворителе для улучшения качественных характеристик препарата активного соединения. Предпочтительно, если эти вещества не оказывают фармакологического воздействия или в связи с предполагаемым лечением не оказывают заметного или, по меньшей мере, нежелательного фармакологического воздействия. Инертные наполнители и добавки включают, например, поверхностно-активные вещества, такие как соевый лецитин, олеиновая кислота, сложные эфиры сорбита, такие как полисорбаты, поливинилпирролидон, другие стабилизаторы, комплексообразователи, антиоксиданты и/или консерванты, которые гарантируют или продлевают срок годности готового фармацевтического препарата, ароматизаторы, витамины и/или другие добавки, известные из уровня техники. Добавки также включают фармакологически приемлемые соли, такие как хлорид натрия, используемые в качестве изотонических средств. Предпочтительные инертные наполнители включают антиоксиданты, такие как, например, аскорбиновая кислота, при условии, что ее уже не использовали для регулирования значения pH, витамин А, витамин Е, токоферолы и аналогичные витамины или провитамины, находящиеся в организме человека. Консерванты можно использовать для защиты препарата от загрязнения патогенами. Пригодными консервантами являются такие, которые известны в данной области техники, предпочтительно цетилпиридинийхлорид, бензалконийхлорид или бензойная кислота, или бензоаты, такие как бензоат натрия, используемые при концентрациях, известных из предшествующего уровня техники.

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы 1



в которой А означает или N, или CH;

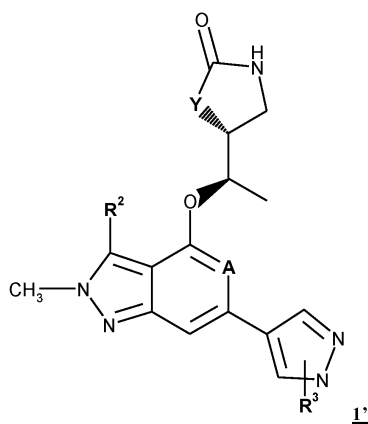
Y означает или -O-, или CH₂;

R³ представляет собой заместитель в 1-, 3- или 5-положении пиразолильного кольца в составе формулы 1 и выбран из группы, включающей линейный или разветвленный -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галоалкил, -C₃₋₆циклоалкил, -C₁₋₄алкилен-C₃₋₆циклоалкил, 5- или 6-членный моноциклический гетероцикл с одним, двумя или тремя гетероатомами, каждый из которых независимо выбран из O, S или N, 9-10-членный бициклический гетероцикл с одним, двумя или тремя гетероатомами, каждый из которых независимо выбран из O, S или N;

R³ необязательно дополнительно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо друг от друга выбран из группы, включающей галоген (F), -C₁₋₃алкил, оксо, -CN;

R² выбирают из группы, включающей -C₁₋₃алкил, -C₁₋₃галоалкил, F, Br, Cl, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение формулы 1' по п. 1



в которой А, Y, R² и R³ имеют определения, указанные в п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

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

А означает или N, или CH;

Y означает или -O-, или CH₂;

R³ представляет собой заместитель в 1-, 3- или 5-положении пиразолильного кольца в составе формулы 1 и выбран из группы, включающей метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, -C₁₋₆фторалкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, -C₁₋₂алкилен-C₃₋₆циклопропил, -C₁₋₂алкилен-C₃₋₆циклобутил, -C₁₋₂алкилен-C₃₋₆циклопентил, 5- или 6-членный моноциклический гетероцикл с одним атомом кислорода, 9-10-членный бициклический гетероцикл с одним или двумя гетероатомами, каждый из которых независимо выбран из O, S или N;

R³ необязательно дополнительно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо друг от друга выбран из группы, включающей F, Cl, Br, метил, этил, -CN;

R² выбирают из группы, включающей метил, этил, изопропил, -CF₃, F, Br, Cl, или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение формулы 1 или формулы 1' по одному из пп. 1-3, где

А означает или N, или CH;

Y означает или -O-, или -CH₂-;

R^3 представляет собой заместитель в 1-, 3- или 5-положении пиразолильного кольца в составе формулы 1 и выбран из группы, включающей метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, $-(CH_2)_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2F$, циклопропил, циклобутил, циклопентил, -метилен- C_{3-6} циклопропил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, гексагидрофуropyранил;

R^3 необязательно дополнительно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо друг от друга выбран из группы, включающей F, Cl, Br, метил, этил, -CN;

R^2 выбирают из группы, включающей метил и F, или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение формулы 1 или формулы 1' по одному из пп.1-4, где R^2 означает метил, или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение формулы 1 или формулы 1' по одному из пп.1-4, где R^2 означает F, или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение формулы 1 или формулы 1' по одному из пп.1-6, где R^3 является заместителем в 1-положении пиразолильного кольца в составе формулы 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение формулы 1 или формулы 1' по одному из пп.1-6, где R^3 является заместителем в 3-положении пиразолильного кольца в составе формулы 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение формулы 1 или формулы 1' по одному из пп.1-6, где R^3 является заместителем в 5-положении пиразолильного кольца в составе формулы 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение формулы 1 или формулы 1' по одному из пп.1-9, где R^3 замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо друг от друга выбран из группы, включающей F, метил и -CN, или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение формулы 1 или формулы 1' по одному из пп.1-6, где

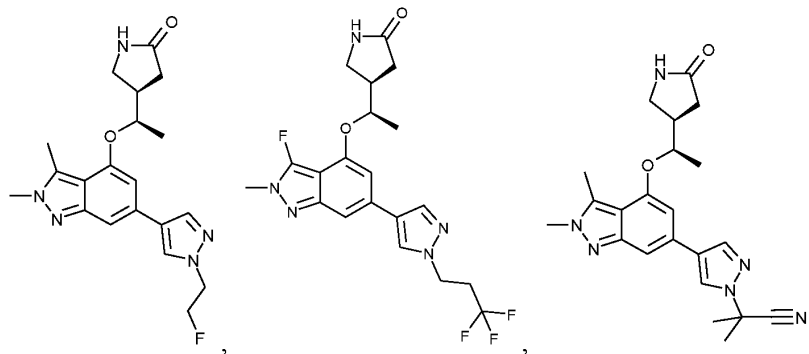
A означает или N, или CH;

Y означает $-CH_2-$;

R^3 представляет собой заместитель в 1-, 3- или 5-положении пиразолильного кольца в составе формулы 1 и выбран из группы, включающей метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, $-(CH_2)_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2F$;

R^3 необязательно дополнительно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо друг от друга выбран из группы, включающей F, метил и -CN, или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение формулы 1 по одному из пп.1-6, которое выбирают из группы, включающей



или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение формулы 1 или формулы 1' по одному из пп.1-6, где

A означает или N, или CH;

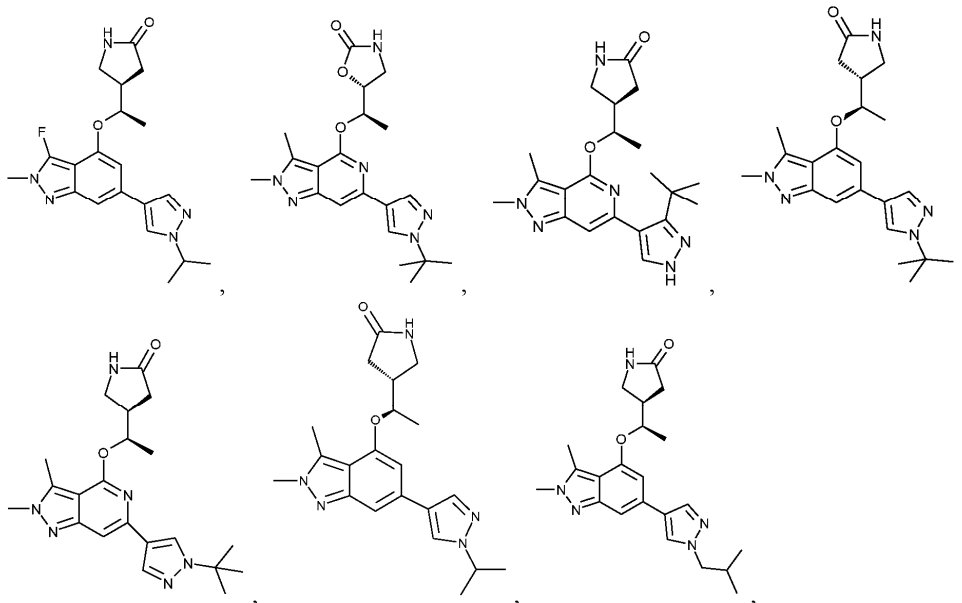
Y означает или -O-, или CH_2 ;

R^3 представляет собой заместитель в 1-, 3- или 5-положении пиразолильного кольца в составе формулы 1 и выбран из группы, включающей изопропил, изобутил и трет-бутил;

R^3 не является дополнительно замещенным,

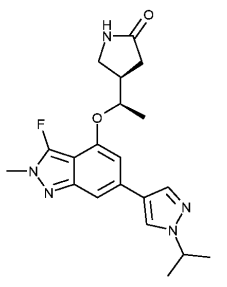
или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение формулы 1 по п.13, которое выбирают из группы, включающей



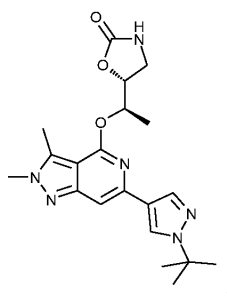
или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение формулы 1 по п.14, которое представляет собой



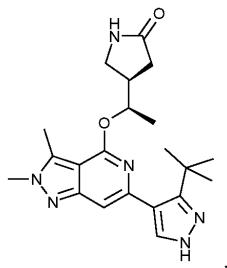
или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение формулы 1 по п.14, которое представляет собой



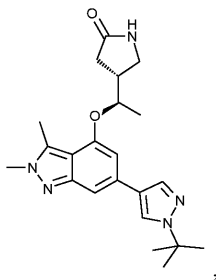
или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение формулы 1 по п.14, которое представляет собой



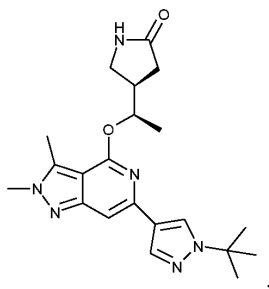
или его фармацевтически приемлемая соль.

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



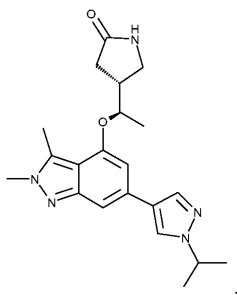
или его фармацевтически приемлемая соль.

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



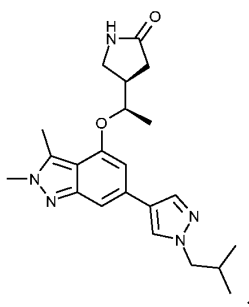
или его фармацевтически приемлемая соль.

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



или его фармацевтически приемлемая соль.

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



или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение формулы 1 или формулы 1' по одному из пп.1-6, где

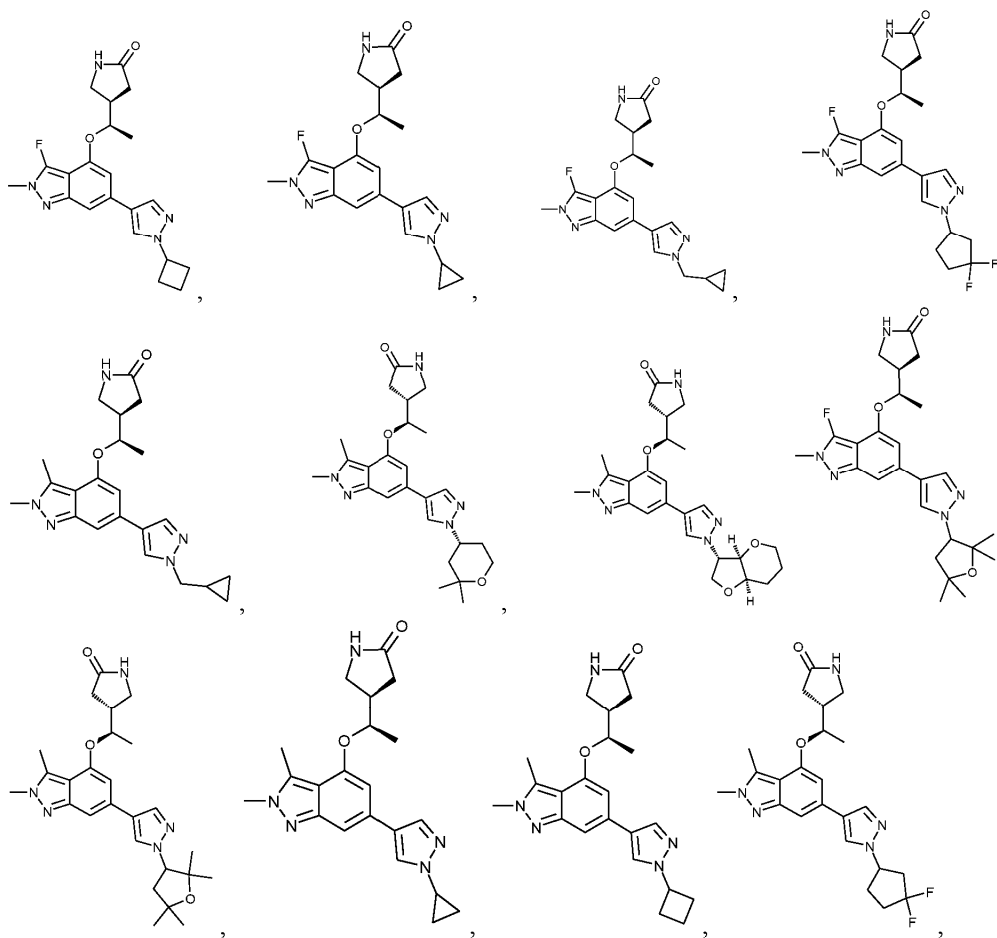
A означает или N, или CH;

Y означает -CH₂-;

R³ представляет собой заместитель в 1-, 3- или 5-положении пиразолильного кольца в составе формулы 1 и выбран из группы, включающей циклопропил, циклобутил, цикlopентил, -метилen-C₃₋₆-циклопропил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, гексагидрофуropиранил;

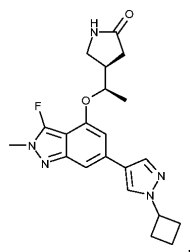
R³ необязательно дополнительно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо друг от друга выбран из группы, включающей F, метил и -CN, или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение формулы 1 или формулы 1' по п.22, которое выбирают из группы, включающей



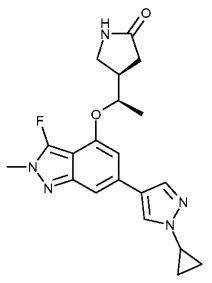
или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение формулы 1 по п.23, которое представляет собой



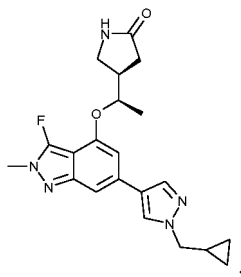
или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Соединение формулы 1 по п.23, которое представляет собой



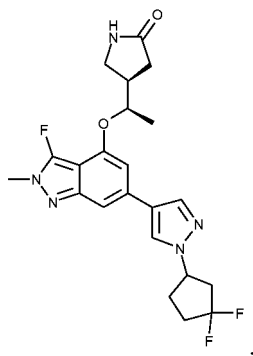
или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Соединение формулы 1 по п.23, которое представляет собой



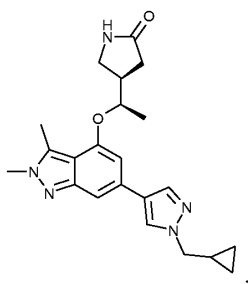
или его фармацевтически приемлемая соль.

27. Соединение формулы 1 по п.23, которое представляет собой



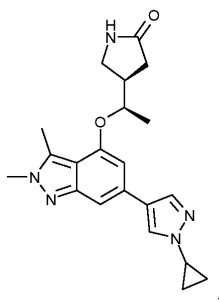
или его фармацевтически приемлемая соль.

28. Соединение формулы 1 по п.23, которое представляет собой



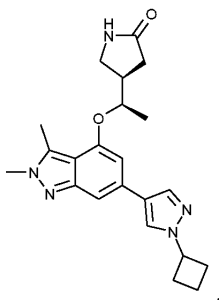
или его фармацевтически приемлемая соль.

29. Соединение формулы 1 по п.23, которое представляет собой



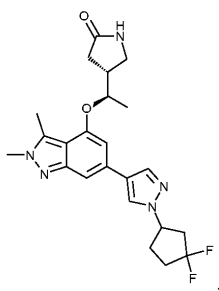
или его фармацевтически приемлемая соль.

30. Соединение формулы 1 по п.23, которое представляет собой



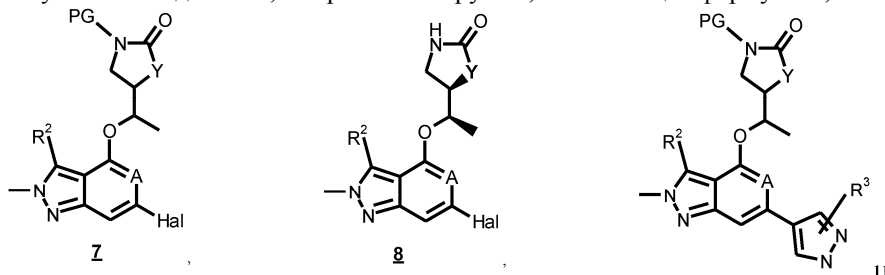
или его фармацевтически приемлемая соль.

31. Соединение формулы 1 или формулы 1' по п.23, которое представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

32. Промежуточное соединение, выбранное из группы, включающей формулы 7, 8 и 11:



где R² представляет собой F или метил;

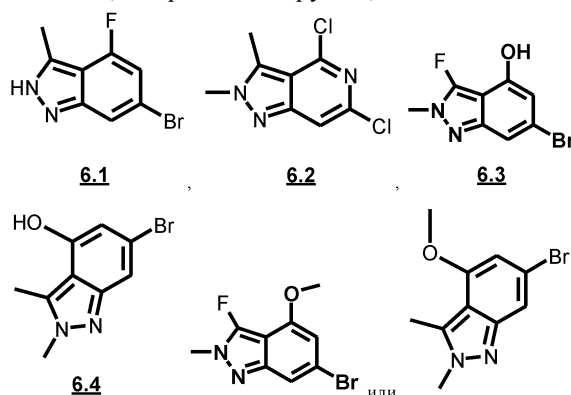
Y представляет собой или -O-, или CH₂;

R³ определен как в одном из пп.1-3;

Hal означает Cl или Br;

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

33. Промежуточное соединение, выбранное из группы, включающей



34. Применение соединения по любому из пп.1-31 для лечения заболевания, подлежащего лечению путем ингибирования фермента SYK.

35. Применение соединения по любому из пп.1-31 для лечения заболевания, выбранного из группы, включающей аллергический ринит, астму, ХОЗЛ, респираторный дистресс-синдром взрослых, бронхит, В-клеточную лимфому, дерматит и контактный дерматит, аллергический дерматит, аллергический риноконъюнктивит, ревматоидный артрит, антифосфолипидный синдром, болезнь Бергера, синдром Эванса, неспецифический язвенный колит, аллергический гломерулонефрит, гранулоцитопению, синдром Гудпасчера, гепатит, пурпuru Шенлейна-Геноха, гиперсенситивный васкулит, иммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную гемолитическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпuru, синдром Кавасаки, аллергический конъюнктивит, эритематозную волчанку, волчаночный нефрит, мантийноклеточную лимфому, нейтропению, ненаследственный боковой склероз, артериосклероз, болезнь Крона, рассеянный склероз, тяжелую миастению, остеопороз, остеолитические заболевания, остеопению, псориаз, синдром Шегрена, склеродермию, Т-клеточную лимфому, крапивницу/ангиоэдему, гранулематоз Вегенера, глютенную болезнь, макроглобулинемию Вальденстрема, системную склеродермию, малярию и лихорадку денге.

36. Применение соединения по любому из пп.1-31 для лечения заболевания, выбранного из группы, включающей астму, ХОЗЛ, аллергический ринит, респираторный дистресс-синдром взрослых, бронхит, аллергический дерматит, контактный дерматит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпuru, ревматоидный артрит, эритематозную волчанку, волчаночный нефрит, системную склеродермию и аллерги-

ческий риноконъюнктивит.

37. Применение соединения по любому из пп.1-31 для лечения заболевания, выбранного из группы, включающей астму, ХОЗЛ, аллергический ринит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аллергический дерматит, эритематозную волчанку, волчаночный нефрит и ревматоидный артрит.

38. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью ингибиторов SYK, отличающаяся тем, что она содержит одно или несколько соединений по любому из пп.1-31 и фармацевтически приемлемый наполнитель.

