

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039006**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.11.19

(21) Номер заявки
201792529

(22) Дата подачи заявки
2016.06.02

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
C07D 473/34 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ

(31) 62/170,547; 62/271,689

(32) 2015.06.03; 2015.12.28

(33) US

(43) 2018.05.31

(86) PCT/US2016/035588

(87) WO 2016/196840 2016.12.08

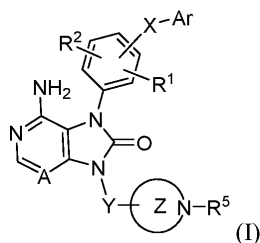
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПРИНСИПИА БИОФАРМА ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Голдштейн Дэвид, Оуэнс Тимоти Д.
(US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) EP-A1-2578585
WO-A1-2012158764
WO-A2-2006086634

(57) В изобретении предусматриваются соединения формулы (I), где все значения радикалов определены в формуле изобретения, которые представляют собой ингибиторы тирозинкиназы, в частности ингибиторы тирозинкиназы Брутона ("ВТК"), и, следовательно, являются пригодными при лечении заболеваний, поддающихся лечению посредством ингибирования ВТК. Также предусматриваются фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способ ингибирования ВТК у нуждающегося в этом млекопитающего.



039006 B1

039006 B1

Заявка на данное изобретение испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 62/170547, поданной 3 июня 2015 г., и предварительной заявки на патент США № 62/271689, поданной 28 декабря 2015 г., каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область изобретения

В настоящем раскрытии предусматриваются соединения, которые представляют собой ингибиторы тирозинкиназы, в частности ингибиторы тирозинкиназы Брутона ("ВТК"), и, следовательно, являются пригодными при лечении заболеваний, таких как рак, аутоиммунные, воспалительные и тромбоэмболические заболевания. Также предусматриваются фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы получения таких соединений.

Предпосылки изобретения

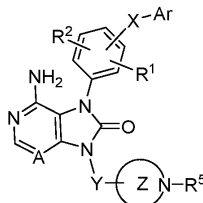
ВТК, которая является представителем семейства Тес, нерецепторных тирозинкиназ, необходима для проведения сигнала в В-клетках от В-клеточного рецептора. Она экспрессируется в В-клетках и других гематопозитических клетках, таких как моноциты, макрофаги и тучные клетки. Она функционирует в различных аспектах В-клеточной функции, которые сохраняют В-клеточный репертуар (см. Gauld S.B. et al., B cell antigen receptor signaling: roles in cell development and disease. *Science*, 296:1641-2. 2002). В-клетки играют определенную роль в ревматоидном артрите (см. Perosa F., et al., CD20-depleting therapy in autoimmune diseases: from basic research to the clinic. *J. Intern. Med.* 267:260-77. 2010 и Dörner T., et al. Targeting B cells in immune-mediated inflammatory disease: a comprehensive review of mechanisms of action and identification of biomarkers. *Pharmacol Ther.* 125:464-75. 2010 и Honigberg, L., et. al., The selective BTK inhibitor PCI-32765 blocks B cell and mast cell activation and prevents mouse collagen induced arthritis. *Clin. Immunol.* 127 S1:S111. 2008), и в других аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка и виды рака (см. Shlomchik M.J., et. al., The role of B cells in lpr/lpr-induced autoimmunity. *J. Exp. Med.* 180:1295-1306. 1994; Honigberg L.A., The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107:13075-80. 2010; и Mina-Osorio P., et al., Suppression of glomerulonephritis in lupus-prone NZB x NZW mice by RN486, a selective inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. *Arthritis Rheum.* 65: 2380-91. 2013).

Также существует возможность использования ингибиторов ВТК при лечении аллергических заболеваний (см. Honigberg, L., et. al., The selective BTK inhibitor PCI-32765 blocks B cell and mast cell activation and prevents mouse collagen induced arthritis. *Clin. Immunol.* 127 S1:S111. 2008). Отмечалось, что необратимый ингибитор подавляет пассивную кожную анафилаксию (ПКА), индуцированную комплексом IgE-антиген у мышей. Эти результаты согласуются с результатами, полученными для ВТК-мутантных тучных клеток и нокаутных мышей, и свидетельствуют о том, что ингибиторы ВТК могут являться пригодными при лечении астмы - IgE-зависимого аллергического заболевания дыхательных путей.

Соответственно, соединения, которые ингибируют ВТК, могут являться пригодными при лечении заболеваний, таких как аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и рак.

Краткое описание

В первом аспекте, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



(I),

где R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкил или галоген;

X представляет собой -O-;

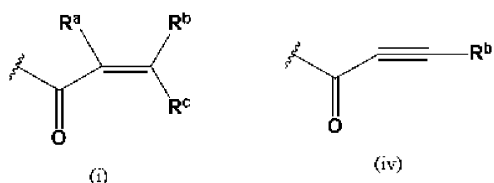
Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, галогена, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и гидрокси;

A представляет собой $-CR^3-$, где R^3 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, циклопропил, галоген, галоген- C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси или циано;

Y представляет собой связь или C_{1-6} алкилен;

кольцо Z представляет собой гетероциклоамино, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, гидрокси, C_{1-6} алкокси и фтора, где указанный гетероциклоамино представляет собой насыщенную моновалентную моноциклическую группу, содержащую 4-8 кольцевых атомов, из которых один представляет собой N, а оставшиеся атомы представляют собой C;

R^5 представляет собой группу формулы (i) или (iv):



где R^a представляет собой водород или фтор;
 каждый из R^b необязательно представляет собой водород или C_{1-6} алкил;
 R^c представляет собой водород;
 или его фармацевтически приемлемой соли.

Во втором аспекте, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

(a) В варианте осуществления (a) согласно второму аспекту состав представляет собой твердый состав для перорального применения, содержащий:

(i) соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль и

(ii) средство для высвобождения указанного соединения и/или его фармацевтически приемлемой соли в кишечнике.

(b) В варианте осуществления (b) согласно второму аспекту состав представляет собой твердый состав для перорального применения, содержащий средство для высвобождения терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли из указанного состава для перорального применения в кишечнике.

В пределах варианта осуществления (a) или (b) в одном варианте осуществления соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемая соль высвобождается в тонком кишечнике.

В еще одном варианте осуществления согласно варианту осуществления (a) или (b) и вариантах осуществления, содержащихся в них, где (i) соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль; и/или (ii) лекарственную форму, содержащую соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль; покрывают по меньшей мере одним покрытием, где указанное покрытие независимо выбрано из (в случае наличия более чем одного покрытия) энтеросолюбильного покрытия и покрытия, отличного от энтеросолюбильного покрытия, с замедленным высвобождением, предпочтительно покрытие представляет собой одно или несколько энтеросолюбильных покрытий.

В одном варианте осуществления, в случае если соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль и/или лекарственную форму, содержащую соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль, покрывают энтеросолюбильным покрытием, энтеросолюбильное покрытие представляет собой полимер. В другом варианте осуществления, в случае если соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль и/или лекарственную форму, содержащую соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль, покрывают энтеросолюбильным покрытием, энтеросолюбильное покрытие представляет собой анионный полимер, выбранный из полиметакрилатов (например, сополимер метакриловой кислоты и этакрилата, сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата); полимеров на основе целлюлозы (например, ацетофталат целлюлозы CAP, ацетотримеллитат целлюлозы CAT, ацетосукцинат целлюлозы CAS, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы HPMCP, ацетосукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы HPMCAS) и поливиниловых производных, таких как фталат поливинилацетата PVAP. В еще одном варианте осуществления энтеросолюбильное покрытие разрушается в желудочно-кишечном тракте, характеризующемся pH от приблизительно 4,5 до приблизительно 7 или от приблизительно 5 или 5,5 до приблизительно 7, с высвобождением соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли.

В случае использования покрытия, отличного от энтеросолюбильного покрытия, лекарственные формы с замедленным высвобождением, не имеющие энтеросолюбильных покрытий, можно вводить натощак, и покрытие с замедленным высвобождением может быть выполнено с разрушением, расщеплением или приведением в высокопроницаемое состояние через от приблизительно 0,3 до приблизительно 3 ч или от приблизительно 0,5 до приблизительно 2 ч после введения с высвобождением соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли.

В третьем аспекте представлен способ ингибирования ВТК у нуждающегося в этом млекопитающего, предусматривающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции по второму аспекту, содержащей терапевтически эффективное количество соединения по первому аспекту и/или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Определения

Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения, определены для целей настоящего изобретения и имеют следующие значения.

"Алкил" означает линейный насыщенный одновалентный углеводородный радикал с одним-шестью

атомами углерода или разветвленный насыщенный одновалентный углеводородный радикал с тремя-шестью атомами углерода, например метил, этил, пропил, 2-пропил, бутил (в том числе все изомерные формы), пентил (в том числе все изомерные формы) и т.п.

"Алкилен" означает линейный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал с одним-шестью атомами углерода или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал с тремя-шестью атомами углерода, если не указано иное, например метилен, этилен, пропилен, 1-метилпропилен, 2-метилпропилен, бутилен, пентилен и т.п.

"Алкилсульфонил" означает радикал $-SO_2R$, где R представляет собой алкил, как определено выше, например метилсульфонил, этилсульфонил и т.п.

"Амино" означает $-NH_2$.

"Алкокси" означает радикал $-OR$, где R представляет собой алкил, как определено выше, например метокси, этокси, пропокси или 2-пропокси, н-, изо- или трет-бутокси и т.п.

"Алкоксиалкил" означает линейный одновалентный углеводородный радикал с одним-шестью атомами углерода или разветвленный одновалентный углеводородный радикал с тремя-шестью атомами углерода, замещенный алкоксигруппой (в одном варианте осуществления одной или двумя алкоксигруппами), как определено выше, например 2-метоксиэтил, 1-, 2- или 3-метоксипропил, 2-этоксиэтил и т.п.

"Алкоксикарбонил" означает радикал $-C(O)OR$, где R представляет собой алкил, как определено выше, например метоксикарбонил, этоксикарбонил и т.п.

"Ацил" означает радикал $-COR$, где R представляет собой алкил, галогеналкил, или циклоалкил, например ацетил, пропионил, циклопропилкарбонил и т.п. Если R представляет собой алкил, то радикал в данном документе также называется алкилкарбонилем.

"Циклоалкил" означает циклический насыщенный одновалентный углеводородный радикал с тремя-десятью атомами углерода, где один или два атома углерода могут быть заменены оксогруппой, например циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил и т.п.

"Карбокси" означает $-COOH$.

"Галоген" означает фтор, хлор, бром или йод; в одном варианте осуществления - фтор или хлор.

"Галогеналкил" означает алкильный радикал, как определено выше, который замещен одним или одним-пятью атомами галогена (в одном варианте осуществления - фтором или хлором), в том числе замещенные различными атомами галогена, например $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CF(CH_3)_2$ и т.п. Если алкил замещен только фтором, то в настоящем раскрытии он может называться фторалкилом.

"Галогеналкокси" означает радикал $-OR$, где R представляет собой галогеналкил, как определено выше, например $-OCF_3$, $-OCHF_2$ и т.п. Если R представляет собой галогеналкил, где алкил замещен только фтором, то он в настоящем раскрытии может называться фторалкоксом.

"Гидроксиалкил" означает линейный одновалентный углеводородный радикал с одним-шестью атомами углерода или разветвленный одновалентный углеводородный радикал с тремя-шестью атомами углерода, замещенный одной или двумя гидроксигруппами, при условии, что если присутствуют две гидроксигруппы, то они расположены не при одном атоме углерода. Иллюстративные примеры включают, без ограничения, гидроксиметил, 2-гидроксипропил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 1-(гидроксиметил)-2-метилпропил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипропил, 1-(гидроксиметил)-2-гидроксиэтил, 2,3-дигидроксиэтил, 3,4-дигидроксиэтил, 2-(гидроксиметил)-3-гидроксипропил. Дополнительные примеры включают, без ограничения, 2-гидроксиэтил, 2,3-дигидроксипропил и 1-(гидроксиметил)-2-гидроксиэтил.

"Гетероциклил" означает насыщенную или ненасыщенную одновалентную моноциклическую или бициклическую группу (конденсированную бициклическую или мостиковую бициклическую) с 4-10 атомами в кольце, в которой один или два атома кольца представляют собой гетероатом, выбранный из N, O и $S(O)_n$, где n представляет собой целое число от 0 до 2, при этом остальные атомы кольца представляют собой C. Кроме того, один или два атома углерода кольца в гетероциклильном кольце необязательно могут быть заменены группой $-CO-$. Более конкретно, термин "гетероциклил" включает, без ограничения, оксетанил, пирролидино, пиперидино, гомопиперидино, 2-оксопирролидинил, 2-оксопиперидинил, морфолино, пиперазино, тетрагидропиранил, тиоморфолино, гексагидропирроло[1,2-a]пиазин-6(2H)-он-ил, тетрагидро-1H-оксазоло[3,4-a]пиазин-3(5H)-онил, 5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиазинил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил и т.п. Если гетероциклильное кольцо является ненасыщенным, то оно может содержать одну или две двойные связи в кольце при условии, что кольцо не является ароматическим.

"Гетероциклилалкил" означает радикал $-(алкилен)-R$, где R представляет собой гетероциклильное кольцо, как определено выше, например тетрагидрофуранилметил, пиперазинилметил, морфолинилэтил и т.п.

"Гетероциклоамино" означает насыщенную или ненасыщенную одновалентную моноциклическую группу с 4-8 атомами в кольце, в которой один или два атома кольца представляют собой гетероатом, выбранный из N, O или $S(O)_n$, где n представляет собой целое число от 0 до 2, при этом остальные атомы кольца представляют собой C при условии, что по меньшей мере один атом кольца представляет собой N. Кроме того, один или два атома углерода кольца в гетероциклоамино-кольце могут быть необязатель-

но заменены группой -CO-. Если гетероциклоамино-кольцо является ненасыщенным, то оно может содержать одну или две двойные связи в кольце при условии, что кольцо не является ароматическим.

"Гетероциклоаминоалкил" означает радикал -(алкилен)-R, где R представляет собой гетероциклоамино, как описано выше.

"Гетероарил" означает одновалентный моноциклический или бициклический ароматический радикал с 5-10 атомами в кольце, где один или несколько (в одном варианте осуществления - один, два или три) атомов кольца представляют собой гетероатом, выбранный из N, O и S, при этом остальные атомы кольца представляют собой углерод. Иллюстративные примеры включают, без ограничения, пирролил, тиенил, тиазолил, имидазолил, фуранил, индолил, изоиндолил, оксазолил, изоксазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, хинолинил, изохинолинил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазолил, тетразолил и т.п.

"Млекопитающее", как используется в данном документе, означает одомашненных животных (таких как собаки, кошки и лошади) и людей. В одном варианте осуществления млекопитающее представляет собой человека.

Настоящее изобретение также включает пролекарства на основе соединений формулы (I) (или любого из его вариантов осуществления, описанных в данном документе) и/или их фармацевтически приемлемой соли. Термин "пролекарство" подразумевают как представляющее ковалентно связанные носители, которые способны высвобождать активный ингредиент формулы (I) (или любой из его вариантов осуществления, описанных в данном документе) при введении пролекарства субъекту, представляющему собой млекопитающее. Высвобождение активного ингредиента происходит *in vivo*. Пролекарства можно получать с помощью методик, известных специалисту в данной области техники. С помощью этих методик обычно модифицируют соответствующие функциональные группы в данном соединении. Однако эти модифицированные функциональные группы восстанавливаются до исходных функциональных групп *in vivo* или с помощью стандартной процедуры. Пролекарства на основе соединений формулы (I) включают соединения, где гидроксигруппа, аминогруппа, карбоксильная или аналогичная группа является модифицированной. Примеры пролекарств включают, без ограничения, сложные эфиры (например, ацетатные, формиатные и бензоатные производные), карбаматы (например, N,N-диметиламинокарбонил) гидроксигруппы или аминофункциональных групп в соединениях формулы (I), амиды (например, трифторацетиламино, ацетиламино и т.п.) и т.п. Пролекарства на основе соединений формулы (I) и/или их фармацевтически приемлемой соли также входят в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение также включает полиморфные формы (аморфную, а также кристаллическую) и дейтерированные формы соединений формулы (I) и/или их фармацевтически приемлемую соль.

"Фармацевтически приемлемая соль" соединения означает соль, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает необходимой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают соли присоединения кислоты, образованные с помощью неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или образованные с помощью органических кислот, таких как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 4,4'-метиленис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и т.п.; или соли, образованные в случае, когда протон кислоты, присутствующий в исходном соединении, либо заменен ионом металла, например ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; либо координирован с помощью органического основания, такого как этаноламин, диэтиламин, триэтиламин, триметамин, N-метилглюкамин и т.п. Понятно, что фармацевтически приемлемые соли являются нетоксичными. Дополнительную информацию о подходящих фармацевтически приемлемых солях можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-е изд., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, который включен в данный документ с помощью ссылки.

Соединения по настоящему изобретению могут иметь асимметричные центры. Соединения по настоящему изобретению, содержащие асимметрично замещенный атом, можно выделить в оптически активные или рацемические формы. Из уровня техники хорошо известно, как получить оптически активные формы, например, путем разделения материалов. Все хиральные, диастереоизомерные, рацемические формы, в виде отдельных форм и их смесей, входят в объем настоящего изобретения, если конкретно не указана конкретная стереохимическая или изомерная форма.

Некоторые соединения формулы (I) и/или их фармацевтически приемлемая соль могут существовать в виде таутомеров и/или геометрических изомеров. Все возможные таутомеры и цис- и транс-

изомеры, в виде отдельных форм и их смесей, входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, используемый в данном документе термин "алкил" включает все возможные изомерные формы указанной алкильной группы, несмотря на то, что изложено лишь несколько примеров. Кроме того, если циклические группы, такие как гетероарил, гетероцикл, являются замещенными, то они включают все позиционные изомеры, несмотря на то, что изложено лишь несколько примеров. Кроме того, все гидратные формы соединения формулы (I) (или любого из его вариантов осуществления, описанных в данном документе, и/или его фармацевтически приемлемой соли входят в объем настоящего изобретения.

"Оксо" или "карбонил" означает группу $=O$.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что описываемое далее событие или условие может иметь место, но не в обязательном порядке, и что описание включает примеры, где событие или условие имеет место, и примеры, в которых его нет. Например, "гетероциклическая группа, необязательно замещенная алкильной группой" означает, что алкил может, но необязательно, присутствовать и что описание включает ситуации, где гетероциклическая группа замещена алкильной группой, и ситуации, где гетероциклическая группа не замещена алкилом.

"Фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество" означает носитель или вспомогательное вещество, которые являются пригодными для получения фармацевтической композиции, которая в целом безопасна, нетоксична и не имеет биологических или других нежелательных свойств и содержит носитель или вспомогательное вещество, которые являются приемлемыми для применения в области ветеринарии, а также для применения в фармацевтическом производстве лекарств для людей. Используемое в описании и формуле изобретения выражение "фармацевтически приемлемый носитель/вспомогательное вещество" включает как одно, так и более чем одно такое вспомогательное вещество.

Фраза "где два необязательных заместителя независимо выбраны из алкила, алкокси, гидрокси, галогена и оксо и один необязательный заместитель представляет собой алкил, циклоалкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, ацил, галогеналкил, алкилсульфонил, алкоксикарбонил или гетероцикл" в определении гетероцикла для R^c в формуле (I) (и подобные фразы где-либо еще в формуле изобретения и/или описании) означает, что если гетероцикл замещен одним заместителем, то заместитель может представлять собой любой из перечисленных необязательных заместителей. Если гетероциклическое кольцо замещено двумя заместителями, то либо оба заместителя могут быть выбраны из алкила, алкокси, гидрокси, галогена и оксо, либо один из двух заместителей выбран из алкила, алкокси, гидрокси, галогена и оксо, а другой заместитель выбран из алкила, циклоалкила, гидроксиалкила, алкоксиалкила, ацила, галогеналкила, алкилсульфонил, алкоксикарбонила и гетероцикла. И если гетероциклическое кольцо замещено тремя заместителями, то два заместителя выбраны из алкила, алкокси, гидрокси, галогена и оксо, а третий заместитель выбран из алкила, циклоалкила, гидроксиалкила, алкоксиалкила, ацила, галогеналкила, алкилсульфонил, алкоксикарбонила и гетероцикла.

"Осуществление лечения" или "лечение" заболевания включает:

(1) предупреждение заболевания, т.е. осуществление действий, которые обуславливают то, что клинические симптомы заболевания не развиваются у млекопитающего, которое может быть подвержено или предрасположено к заболеванию, но еще не испытывает или не проявляет симптомы заболевания;

(2) замедление развития заболевания, т.е. прекращение или снижение скорости развития заболевания или его клинических симптомов; или

(3) ослабление заболевания, т.е. осуществление действий, которые обуславливают ремиссию заболевания или его клинических симптомов.

"Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения формулы (I) (или любого из его вариантов осуществления, описанных в данном документе), которое при введении млекопитающему для лечения заболевания является достаточным для оказания эффекта такого лечения заболевания. "Терапевтически эффективное количество" будет варьировать в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести и возраста, веса и т.д. млекопитающего, подлежащего лечению.

Варианты осуществления

В вариантах осуществления 1-24, представленных ниже, и вариантах осуществления или подвариантах осуществления, содержащихся в данном документе, настоящее изобретение включает следующее.

1. Соединение формулы (I), определенное в первом варианте осуществления согласно первому аспекту, представленному выше, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение согласно варианту осуществления 1 и/или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой водород.

3. Соединение согласно вариантам осуществления 1, 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где -X-Ag присоединен к углероду в положении 4 фенильного кольца, при этом углерод фенильного кольца, присоединенный к N кольца цикломочевины, находится в положении 1.

4. Соединение согласно вариантам осуществления 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 независимо представляют собой водород или галоген.

5. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо Z представляет собой пиперидинил, где атом углерода в положении 3 пипериди-

нильного кольца присоединен к атому азота кольца цикломочевины, и Y представляет собой связь.

6. Соединение согласно варианту осуществления 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где стереохимическая структура при атоме углерода пиперидинила, присоединенном к атому азота цикломочевины, представляет собой (R).

7. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1 или 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁵ представляет собой группу формулы (i).

Иллюстративные соединения перечислены в табл. I.

Таблица I

№ соед.	Название	MS M+1
1	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енонитрил	537,2
2	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)акрилонитрил	565,5
3	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-метилциклобутил)акрилонитрил	549,4
4	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-енонитрил	608,3
5	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-енонитрил	663,3
6	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил)пент-2-енонитрил	689,3
7	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(1-метилпиперидин-4-ил)пент-2-енонитрил	620,4
8	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклобутилакрилонитрил	535,4
9	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)-4-метилпент-2-енонитрил	665,3
10	(R)-Метил-4-(5-(3-(4-амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-циано-2-метил-5-оксопент-3-ен-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат	665,3
11	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-	583,2

	имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-6-гидрокси-4-(2-гидроксиэтил)гекс-2-енонитрил	
12	(S)-2-(2-((4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енонитрил	537,0
13	(S)-2-(2-((4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-енонитрил	662,8
14	(S)-2-(2-((4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-морфолинопент-2-енонитрил	607,8
15	(S)-Метил-4-(5-(2-((4-амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-4-циано-2-метил-5-оксопент-3-ен-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат	665,7
16	(R)-1-(1-Акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3Н)-он	456,2
17	(R)-4-Амино-1-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-3-ил)-3-(4-феноксифенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3Н)-он	468,2
18	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пент-2-енонитрил	635,3
19	2-((R)-3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-4-метилпент-2-енонитрил	635,3
20	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)акрилонитрил	581,2
21	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(3-оксопиперазин-1-ил)пент-2-енонитрил	621,3
22	(S)-1-((1-Акрилоилпирролидин-2-ил)метил)-4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3Н)-он	455,9
23	(S)-4-Амино-1-((1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)метил)-3-(4-	467,9

	феноксифенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3Н)-он	
24	(R)-2-(3-(4-Амино-3-(4-(2,6-дифторфенокси)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-енонитрил	699,3
25	(R)-2-(3-(4-Амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-енонитрил	699,2
26	(R)-2-(3-(4-Амино-3-(3-фтор-4-феноксифенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-енонитрил	681,4
27	(R)-2-(3-(4-Амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-енонитрил	681,3
28	(R)-2-(3-(4-Амино-3-(3-метил-4-феноксифенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-енонитрил	677,3
29	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-(5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил)-4-метилпент-2-енонитрил	645,3
30	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-(3-метилоксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-енонитрил	677,3
31	(R)-2-(3-(6-Амино-8-оксо-7-(4-феноксифенил)-7Н-пурин-9(8Н)-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-енонитрил	663,8
32	(R)-2-(3-(6-Амино-8-оксо-7-(4-феноксифенил)-7Н-пурин-9(8Н)-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(4-метил-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)акрилонитрил	635,0
33	(R)-2-(3-(6-Амино-8-оксо-7-(4-феноксифенил)-7Н-пурин-9(8Н)-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-(3-метилоксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-енонитрил	
34	(S)-2-(2-((4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-	620,9

	метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)пент-2-енонитрил	
35	(S)-2-(2-((4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пент-2-енонитрил	635,0
36	(S)-2-(2-((4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-(метил(оксетан-3-ил)амино)пент-2-енонитрил	607,9
37	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)акрилонитрил	579,2
38	(R)-2-(3-(4-Амино-3-(4-(2-фторфенокси)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-енонитрил	681,3
39	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-оксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)акрилонитрил	597,2
40	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-(4-этил-3-оксопиперазин-1-ил)-4-метилпент-2-енонитрил	649,3
41	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-циклопропилакрилонитрил	521,2
42	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(4-метил-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)акрилонитрил	635,3
43	(R)-Трет-бутил-4-(5-(3-(4-амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-циано-2-метил-5-оксопент-3-ен-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат	707,5
44	(R)-4-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-2-(3-(4-амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енонитрил	649,3
45	2-((R)-3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-((1R,5S)-3-	634,5

	окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-4-метилпент-2-енонитрил	
46	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-фенилциклопропил)акрилонитрил	597,4
47	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(пиперазин-1-ил)пент-2-енонитрил	607,4
48	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(1-метилциклопропил)акрилонитрил	535,3
49	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-оксопент-2-енонитрил	648,7
50	(R)-5-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-циано-N,N,2,2-тетраметил-5-оксопент-3-енамид	593,9
51	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметил-5-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)-5-оксопент-2-енонитрил	690,7
52	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(2,2-дифторциклопропил)акрилонитрил	557,2
53	2-((R)-3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-((1R,5S)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)акрилонитрил	563,2
54	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пент-2-енонитрил	698,0
55	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(пиридин-2-ил)пент-2-енонитрил	599,7
56	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-(4-	698,9

	метилпиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)пент-2-енонитрил	
57	(R)-4-Амино-2-(3-(4-амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метилпент-2-енонитрил	538,3
58	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-енонитрил	628,3
59	2-((R)-3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-енонитрил	622,2
60	2-((R)-3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-((R)-3-метоксипирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-енонитрил	622,3
61	2-((R)-3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-((R)-6-оксогексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1Н)-ил)пент-2-енонитрил	661,4
62	2-((R)-3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-((R)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-енонитрил	636,4
63	2-((R)-3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-((S)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)-4-метилпент-2-енонитрил	636,3
64	2-((R)-3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-((S)-6-оксогексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1Н)-ил)пент-2-енонитрил	661,3
65	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(4-этилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)акрилонитрил	593,2
66	(R)-2-(3-(4-Амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-3-(4-(метоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)акрилонитрил	609,3
67	(R)-4-Амино-1-(1-(2-фторакилоил)пиперидин-3-ил)-3-(4-феноксифенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3Н)-он	474,1

Фармацевтически приемлемые соли любого из этих соединений также включены в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение также относится к следующим соединениям:

(R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-

имидазо[4,5-с]пиридин-2(3Н)-он;

(R)-4-амино-1-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-3-ил)-3-(4-феноксифенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3Н)-он;

(S)-1-((1-акрилоилпирролидин-2-ил)метил)-4-амино-3-(4-феноксифенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3Н)-он;

(S)-4-амино-1-((1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)метил)-3-(4-феноксифенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3Н)-он; и

(R)-4-амино-1-(1-(2-фторакилоил)пиперидин-3-ил)-3-(4-феноксифенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3Н)-он;

или их фармацевтически приемлемой соли.

Эти соединения могут быть получены в соответствии со схемой 4, изложенной ниже, и характеризуются такой же полезностью, что и соединения формулы (I).

Общая схема синтеза

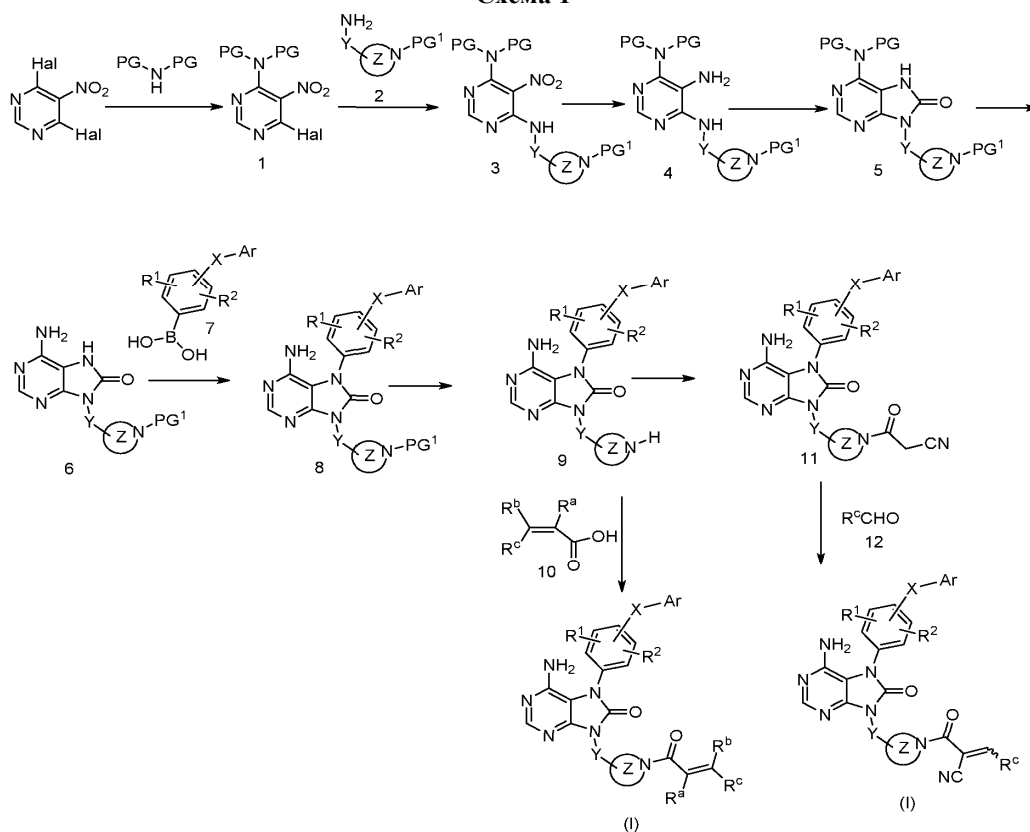
Соединения согласно настоящему изобретению можно получать с помощью способов, изображенных на схемах реакций, показанных ниже.

Исходные материалы и реактивы, применяемые при получении этих соединений, являются либо доступными от коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Co. (Милуоки, штат Висконсин), Bachem (Торранс, штат Калифорния) или Sigma (Сент-Луис, штат Миссури), либо их получают с помощью способов, известных специалистам в данной области техники, при следовании процедурам, изложенным в источниках, таких как Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, тома 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, тома 1-5 и дополнения (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, тома 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 4-е изд.) и Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Эти схемы представляют собой всего лишь иллюстрацию некоторых способов, с помощью которых можно синтезировать соединения согласно настоящему изобретению, и можно осуществлять разнообразные модификации этих схем, и они будут предполагаться специалистом в данной области техники при ссылке на настоящее изобретение. Исходные материалы и промежуточные соединения, а также конечные продукты реакции можно выделить и очистить, при необходимости, применяя общепринятые методики, в том числе без, ограничения, фильтрацию, дистилляцию, кристаллизацию, хроматографию и т.п. Такие материалы можно охарактеризовать при использовании обычных средств, в том числе физических констант и спектральных данных.

Если не указано иное, то реакции, описанные в данном документе, происходят при атмосферном давлении в диапазоне значений температуры от приблизительно -78 до приблизительно 150°C или от приблизительно 0 до приблизительно 125°C или приблизительно при комнатной температуре (или температуре окружающей среды), например приблизительно 20°C.

Соединения формулы (I), где R⁵ представляет собой группу формулы (i) и другие группы, как определено в кратком описании, можно получать, как проиллюстрировано и описано на схеме 1.

Схема 1



С помощью реакции дигалогенгетероарильного соединения, такого как 4,6-дихлор-5-нитропиримидин, с амином формулы NH(PG)₂, где PG представляет собой подходящую защитную группу для аминогруппы, такую как бензил, обеспечивают соединение формулы 1. Реакцию осуществляют в подходящем органическом растворителе, таком как диоксан, дихлорметан и т.п. С помощью замены второй галогеновой группы посредством аминосоединения формулы 2, где Y и кольцо Z определены в кратком описании и PG¹ представляет собой подходящую защитную группу для аминогруппы, такую как Вос, получают соединение формулы 3. Реакцию осуществляют в дихлорметане, диоксане, тетрагидрофуране и т.п. с дополнительным основанием, таким как триэтиламин. Соединения формулы 2, такие как (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилат, (S)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилат, (R)-трет-бутил-3-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилат, (S)-трет-бутил-3-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилат, (R)-трет-бутил-2-(аминометил)азетидин-1-карбоксилат и (S)-трет-бутил-2-(аминометил)азетидин-1-карбоксилат, являются коммерчески доступными или их можно получать с по-

мощью способов, хорошо известных из уровня техники. Нитрогруппу соединений формулы 3 можно восстановить при использовании реагентов, таких как Zn и хлорид аммония в EtOAc, или при использовании Fe или SnCl в растворителе, таком как уксусная кислота в EtOH, с получением соединений формулы 4.

Соединения формулы 4 можно циклизировать с образованием бензимидазолонов формулы 5 посредством нагревания 4 в органическом растворителе, таком как дихлорэтан и т.п., при использовании карбонилдиимидазола, фосгена или аналога фосгена (например, дифосгена или трифосгена) в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин и т.п. С помощью удаления защитной группы PG для аминогруппы обеспечивается соединение формулы 6. Применяемые условия реакции зависят от природы защитной группы для аминогруппы. Например, если PG представляет собой бензильную группу, то ее можно удалить посредством гидрогенизации при использовании катализатора Pd/C и т.п. при использовании добавки, такой как уксусная кислота, с получением соединения формулы 6. Посредством реакции 6 при использовании арилбороновой кислоты формулы 7, где R¹, R², Ag и X определены в кратком описании, с помощью механизма сочетания, опосредованного медью (реакция сочетания Чана-Лама), при использовании, например, Cu(OAc)₂ в качестве катализатора в растворителе, таком как DCM, при использовании добавки, такой как TEMP или кислород, и основания, такого как пиридин или триэтиламин, получают соединение формулы 8. Соединения формулы 7, например (4-феноксифенил)бороновая кислота, 2-[4-(3-фторфеноксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан, 4-(4-фторфеноксифенил)бороновая кислота, 4-(3-фторфеноксифенил)бороновая кислота, 4-(3,5-дифторфеноксифенил)бороновая кислота, 4-(4-хлор-2-фторфеноксифенил)бороновая кислота и 4-(3-(трифторметил)феноксифенил)бороновая кислота, либо являются коммерчески доступными, либо могут быть получены из фенилгалогенида посредством обмена литий-галоген и гашения с помощью триизопропилбората.

В качестве альтернативы соединение 8 можно получать посредством осуществления реакции соединения 5 сначала с бороновой кислотой 7 с последующим удалением защитной группы для аминогруппы при условиях, описанных выше. С помощью удаления защитной группы для аминогруппы PG¹ в соединении 8 обеспечивают соединение формулы 9. Применяемые условия реакции зависят от природы защитной группы для аминогруппы. Например, если PG¹ представляет собой Boc, то ее можно удалить при условиях реакции гидролиза в кислой среде, например, путем обработки с использованием кислоты, такой как TFA, HCl и т.п.

Соединение 9 можно превратить в соединение формулы (I) посредством способов, хорошо известных из уровня техники. Например, соединения формулы (I) можно получать посредством сочетания соединения 9 с кислотой формулы 10 или производного соединения 10 с кислотой, такого как хлорангидрид, где R^a, R^b и R^c описаны в кратком описании, с получением соединения формулы (I). Если применяют соединение 10, то реакцию осуществляют при стандартных условиях амидного сочетания, например, в присутствии HATU, DCC, карбонилдиимидазола (CDI) и т.п. Соединения формулы 10 или их производные, представляющие собой хлорангидриды, являются коммерчески доступными (например, акрилоилхлорид) или они могут быть получены посредством способов, хорошо известных из уровня техники, например продукт конденсации цианоуксусной кислоты и альдегида, такой как изомасляный альдегид или триметилуксусный альдегид.

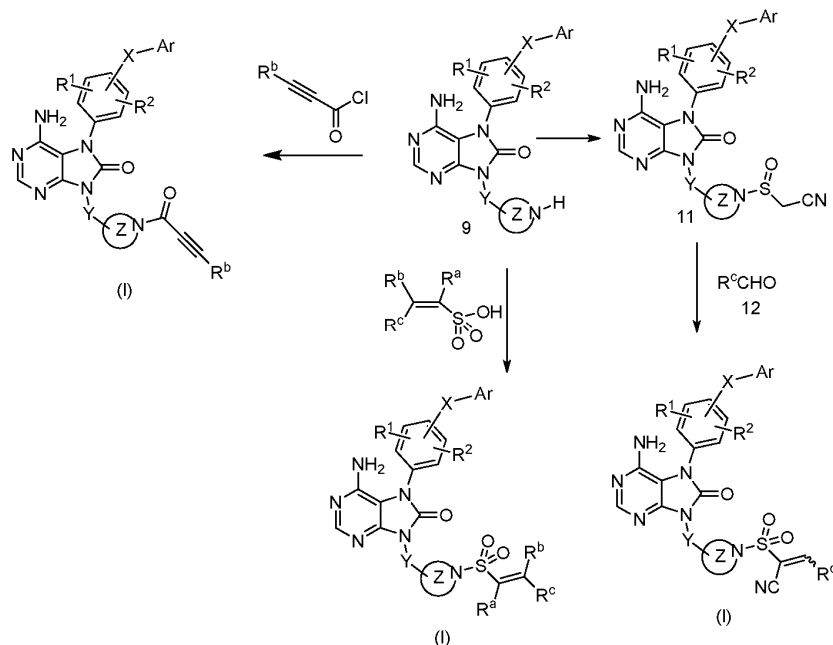
Соединение формулы (I), где R^a представляет собой циано, также получают посредством первой конденсации соединения 9 при использовании 2-цианоуксусной кислоты при стандартных условиях амидного сочетания, например карбонилдиимидазол (CDI) и т.п., с получением соединения формулы 11. С помощью конденсации соединения формулы 11 с использованием альдегида формулы R^cCHO, где R^c определен в кратком описании, при стандартных условиях реакции конденсации, например при использовании основания, такого как пиперидин и т.п., в присутствии или в отсутствие уксусной кислоты и т.п., в растворителях, таких как этанол и т.п., при значениях температуры, находящихся в диапазоне от комнатной температуры до температуры образования флегмы, затем обеспечивают соединение формулы (I). Соединения формулы R^cCHO являются коммерчески доступными или они могут быть получены посредством способов, хорошо известных из уровня техники, например ацетальдегид, циклопропилальдегид, изомасляный альдегид, 3-метилоксетан-3-карбальдегид, 2-(диметиламино)-2-метилпропаналь, 2-метил-2-(1-пиперидил)пропаналь, трет-бутил-(2S)-2-формилпирролидин-1-карбоксилат и 2-метил-2-(морфолин-4-ил)пропаналь являются коммерчески доступными. Этоксид-2-метилпропаналь получен из изомасляного альдегида, как описано в международной заявке на патент согласно PCT № 2007142576. Соединения R^cCHO, где R^c представляет собой -(алкилен)-NR⁶R⁷, можно получать посредством обработки изомасляного альдегида при использовании брома с образованием бромизомасляного альдегида с последующей заменой бромидом посредством добавления HNR⁶R⁷.

В качестве альтернативы соединение 11 также можно конденсировать при использовании группы предшественника R^cCHO и затем превратить в соединение формулы (I). Например, соединение 11 можно конденсировать при использовании трет-бутил-2-метил-1-оксопропан-2-илкарбамата с последующим удалением защитной группы для аминогруппы с получением соединения формулы (I), где R^c представляет собой 2-аминопропан-2-ил. Реакцию конденсации также можно проводить посредством добавления

необходимого альдегида R^cCHO при использовании основания, такого как пирролидин или пиперидин, в присутствии или в отсутствие хлортриметилсилана в дихлорметане или другом подходящем растворителе (например, диоксане и этаноле). Соединения формулы (I), где R^5 представляет собой группу формулы (ii)-(iv), можно получать, как описано на схеме 2. Посредством следующей процедуры, описанной выше, и замещающего соединения 9 при использовании подходящих исходных веществ, таких как 2-бутиновая кислота, винилсульфонилхлорид, (E)-проп-1-ен-1-сульфонилхлорид, 1-пропин-1-сульфонилхлорид, могут быть получены соединения формулы (I).

В качестве альтернативы для получения соединений формулы (I), где R^5 представляет собой группу формулы (ii), можно осуществлять реакцию соединений формулы 11 с цианометансульфонилхлоридом, коммерчески доступным, с получением цианометилсульфонамида, который можно конденсировать при использовании альдегидов формулы 12 с TMSCl и пирролидином с получением структур формулы (I).

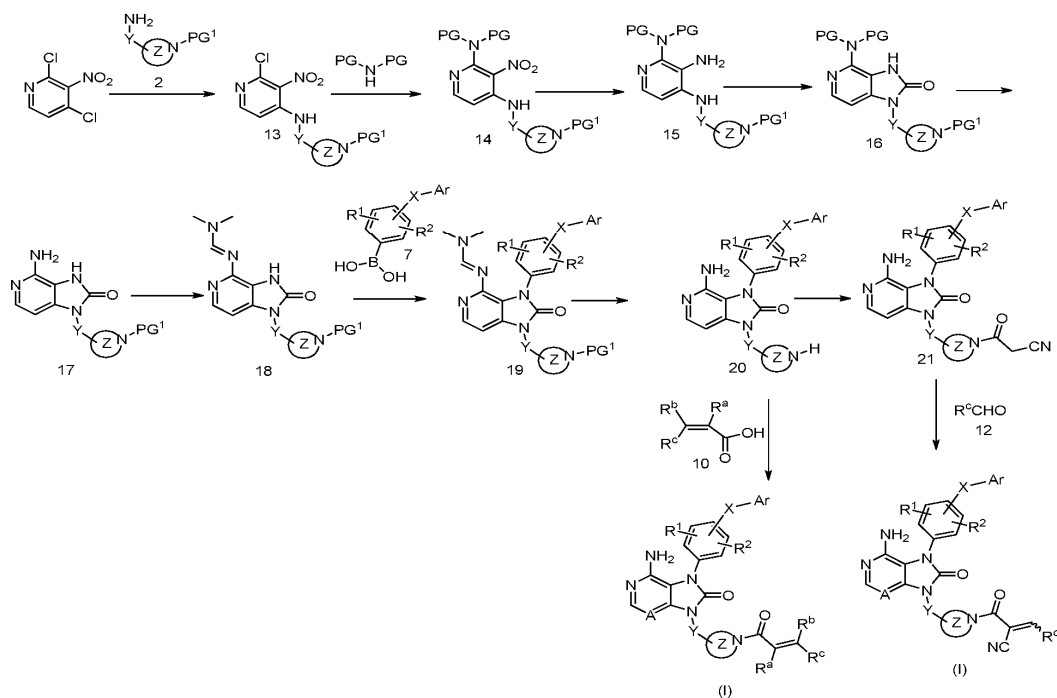
Схема 2



Соединения формулы (I), где $A=CH$, можно получать, как описано на схеме 3. Сначала можно осуществлять реакцию 2,4-дихлор-3-нитропиридина с аминсоединением формулы 2, где Y и кольцо Z определены в кратком описании и PG^1 представляет собой подходящую защитную группу для аминогруппы, такую как Boc. С помощью последующей реакции с амином формулы $NH(PG)_2$, где PG представляет собой подходящую защитную группу для аминогруппы, такую как 4-метоксибензил, в растворителе, таком как DMF, получают соединение формулы 14. С помощью восстановления нитрогруппы посредством гидрогенизации при использовании Pd/C или посредством восстановления при использовании Zn, Fe или SnCl при стандартных условиях получают соединение формулы 15. С помощью конденсации при использовании карбонилдиимидзола или аналога фосгена получают цикломочевину 16. Реакцию сочетания Чана-Лама можно осуществлять на данном этапе, и синтез соединений (I) можно выполнять, как описано на схеме 1.

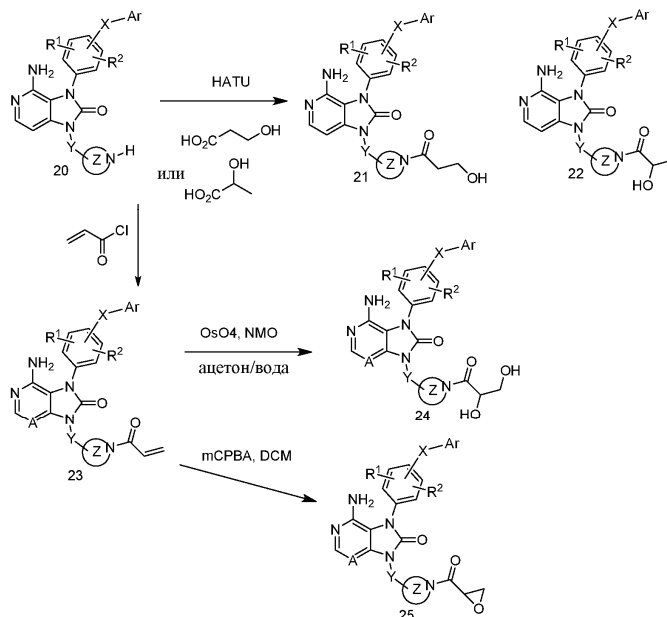
В качестве альтернативы соединение 17 можно получать посредством обработки сначала при использовании кислоты, такой как TFA, с удалением обеих защитных групп и последовательного введения группы PG^1 (например, Boc). С помощью последующей обработки при использовании диметилформамида диметилацетата получают соединение формулы 18. С помощью реакции при условиях реакции Чана-Лама, как описано выше, затем получают соединение 19. С помощью последующего снятия защиты посредством обработки соединения 19 при использовании кислоты, такой как HCl или TFA, в растворителях, таких как дихлорметан, диоксан, MeOH или EtOH, получают соединение формулы 20. Получение соединений формулы (I) затем осуществляют способом, аналогичным способом, описанным на схемах 1 и 2.

Схема 3



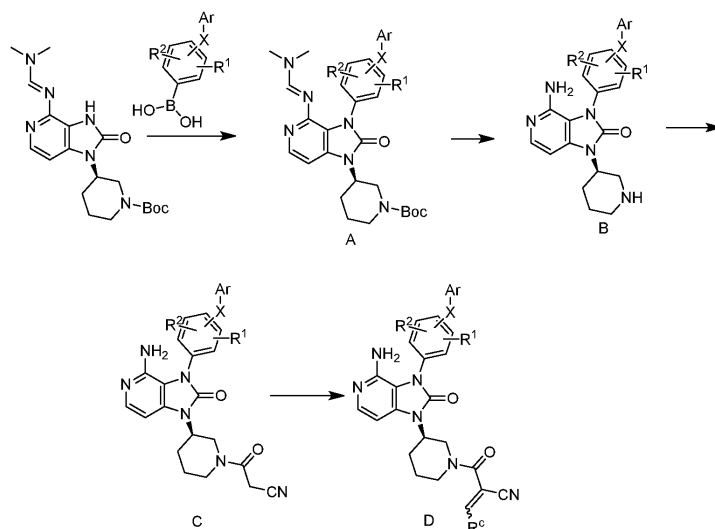
На схеме 4 продемонстрировано получение соединений формулы 21, 22, 24 и 25. С помощью сочетания коммерчески доступной кислоты, такой как 3-гидроксипропановая кислота или 2-гидроксипропановая кислота (в виде рацемата или в виде (S)-или (R)-изомера), с соединением 20 из схемы 2 при использовании реагента, такого как HATU, в растворителе, таком как DMF, получают соединения формулы 21 и 22 соответственно. Акрилоилхлорид можно добавлять к соединению 20 в растворителе, таком как DMF, при использовании основания, такого как триметиламин или диизопропилэтиламин, с получением соединения формулы 23. С помощью окисления реагентов, таких как осмий тетраоксид и N-метилморфолина оксид (NMO), в смеси ацетона и воды получают диолы формулы 24. Соединение 25 можно получать из соединения формулы 23 посредством окисления при использовании окислителя, такого как mCPBA, в растворителе, таком как толуол или дихлорметан, или с помощью трет-бутилгидропероксида (TBHP) и катализатора на основе алкалоида хинного дерева (эпоксидирование по Шарплессу).

Схема 4



Общий способ А.

Некоторые другие соединения можно получать с помощью общего способа, продемонстрированного ниже.



Стадия 1.

В круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували и поддерживали в атмосфере O_2 , помещали арилбороновую кислоту (1,0 экв.), TEA (4,0 экв.), $Cu(OAc)_2$ (0,50 экв.), TEMPO (1,10 экв.) и молекулярные сита (4 Å) (500 мг) в дихлорметане (0,1 мМ). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 30 мин и затем добавляли арилбороновую кислоту (2,00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при к.т. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем с элюированием с помощью дихлорметана/метанола с получением необходимого продукта А.

Стадия 2.

К раствору соединения А (1,0 экв.) в диоксане добавляли хлороводород (12 М). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 85°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили посредством добавления бикарбоната натрия (нас.). Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью DCM/MeOH (10:1) и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали насыщенным хлоридом натрия. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. В результате получали 360 мг (100%) соединения В.

Стадия 3.

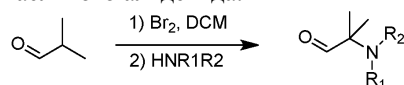
В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали соединение В (1,0 экв.), 2-цианоксусную кислоту (1,0 экв.), NATU (1,5 экв.), TEA (3,0 экв.) и N,N-диметилформамид (0,1 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью дихлорметана и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали с помощью 6×100 мл воды. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом с получением соединения С.

Стадия 4.

В круглодонную колбу помещали соединение С (1,0 экв.), которое растворяли в DCM до концентрации 0,2 М. Раствор охлаждали до 0°C и добавляли альдегид (3,0 экв.) с последующим добавлением пирролидина (6,0 экв.) и TMSCl (4,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 3 ч. или до израсходования исходных веществ. Добавляли воду и разделяли слои. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли in vacuo. С помощью очистки посредством либо хроматографии на силикагеле, либо препаративной HPLC получали необходимые соединения D. Альдегиды либо приобретали у поставщиков, либо получали посредством способа, продемонстрированного ниже, либо посредством способов, известных в литературе (т.е. окисление спирта с применением условий по Сверну или при использовании окислителя, такого как РСС или периодат Десса-Мартина).

Общий способ В.

Получение альдегидов из изомасляного альдегида.



К раствору 2-метилпропанала (1,0 экв.) в DCM (0,2 М), охлажденному при использовании ледяной бани, по каплям добавляли бром (1,0 экв.). Через 1 ч большую часть растворителя удаляли из полученного в результате раствора 2-бром-2-метилпропанала in vacuo. Данное вещество разводили в DCM (8 мл) при к.т. и добавляли амин (2,0 экв.). После перемешивания в течение ночи смесь разбавляли солевым раствором (30 мл) и слои разделяли. Органический слой высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концен-

трировали с выделением необходимого альдегида, который либо непосредственно применяли на следующей стадии, либо очищали посредством хроматографии на силикагеле перед применением.

Тестирование.

Ингибирующая активность ВТК, время удерживания связанного комплекса ингибитора и ВТК и способность соединений согласно настоящему изобретению образовывать необратимую ковалентную связь или обратимую ковалентную связь с Cys 481 (ID последовательности в UniprotKB Q06187) ВТК можно исследовать с помощью анализов *in vitro* и/или *in vivo*, описанных в биологических примерах, приведенных ниже.

Ингибирующую активность ВТК соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению можно исследовать с помощью анализов *in vitro* и/или *in vivo*, описанных в биологических примерах 1, 3, 4 и 5, приведенных ниже. Определение ингибирующей активности в отношении киназы с помощью данных исследований рассматривают как ингибирующую активность в отношении киназы в рамках объема настоящего изобретения, даже если в результате проведения любого или всех этих анализов ингибирующая активность в отношении киназы не определена.

Не ограничиваясь какой-либо конкретной механистической теорией, в тех вариантах осуществления, где соединение согласно настоящему изобретению представляет собой обратимый ковалентный ингибитор, предполагается, что сульфгидрильная группа цистеина и атом углерода, образующий часть двойной связи углерод-углерод в группе R^5 в соединении формулы (I), где R^5 представляет собой группу формулы (i), (ii) или (iii), при этом R^a представляет собой циано (см. формулу (I)), могут образовывать обратимую, т.е. лабильную, ковалентную связь, такую, где Cys 481 ВТК атакует электронодефицитный атом углерода двойной связи углерод-углерод в перечисленных выше группах R^5 в соединении согласно настоящему изобретению с образованием тиольного аддукта.

В некоторых вариантах осуществления электронодефицитный атом углерода олефина отдален от углерода, присоединенного к группе R^a (где R^a представляет собой циано), т.е. атома углерода, присоединенного к группе R^b и R^c (см. формулу (I) в соединениях согласно настоящему изобретению). Следовательно комбинация группы R^a (где R^a представляет собой циано) и фрагментов "-N-CO-", "-NSO₂" или "-N-SO-" и олефинового фрагмента, с которым они связаны в соединениях согласно настоящему изобретению, может повышать реакционную способность олефина для образования тиольного аддукта с активным сайтом цистеинового остатка в ВТК.

Соединения согласно настоящему изобретению, которые представляют собой обратимые ковалентные ингибиторы, могут связываться с ВТК двумя различными способами. В дополнение к лабильной ковалентной связи, рассмотренной выше, предполагается, что они также образуют нековалентную связь (например, связь Ван-дер-Ваальса, водородную связь, гидрофобную связь, гидрофильную связь и/или связь, обусловленную электростатическим притяжением) с ВТК, причем нековалентной связи достаточно по меньшей мере для частичного ингибирования киназной активности ВТК.

Как раскрыто в данном документе, лабильная ковалентная связь возникает между олефином в ингибиторе и тиольной боковой цепью остатка цистеина 481 по сайту или вблизи него, где в ингибиторе имеется вышеупомянутая нековалентная связь с ВТК.

Очевидно, что соединения согласно настоящему изобретению, которые представляют собой обратимые ковалентные ингибиторы, содержат как образованную с помощью цистеина ковалентную связь, так и нековалентную связь с ВТК. В отличие от этого, нековалентные обратимые ингибиторы ингибируют ВТК только путем образования нековалентной связи и не образуют ковалентную связь с помощью цистеина.

При образовании связи соединений согласно настоящему изобретению с ВТК двумя различными способами, упомянутыми выше, получают обратимый ковалентный ингибитор, обладающий медленной скоростью диссоциации и продолжительным действием, в некоторых случаях сравнимым с необратимым ковалентным ингибитором, без образования устойчивых необратимых белковых аддуктов. Различие между необратимыми и обратимыми ковалентными ингибиторами, в частности раскрываемыми в данном документе соединениями, можно установить с использованием анализов, раскрываемых в данном документе. В общем, образование связей, происходящее в ингибиторе, который образует обратимую ковалентную связь с ВТК, которая является устойчивой в случае если ВТК находится в определенных конфигурациях, и предрасположена к разрушению в случае, если ВТК находится в других конфигурациях (в обоих случаях - в физиологических условиях), в то время как взаимодействие между ингибитором, который образует необратимую ковалентную связь, и ВТК является устойчивым в физиологических условиях, даже если ВТК находится в других конфигурациях.

Обратимая ковалентная связь часто придает уникальные свойства, относящиеся ко времени удерживания соединения в содержащем цистеин сайте связывания. В данном контексте время удерживания относится к временной продолжительности существования комплекса соединение-мишень в различных условиях (см. Copeland R.A., Pompliano D.L., Meek T.D. Drug-target residence time and its implications for lead optimization. *Nat. Rev. Drug Discov.* 5(9), 730-739 (2006)).

Присутствие обратимой ковалентной связи в обратимом ковалентном ингибиторе, как раскрыто в данном документе, может приводить к увеличенному времени удерживания по сравнению с соединени-

ем, которое не образует ковалентную связь с ВТК. В одном варианте осуществления, раскрытом в данном документе, соединения согласно настоящему изобретению, которые представляют собой обратимые ковалентные ингибиторы, характеризуются временем удерживания по меньшей мере приблизительно 1 ч. Время удерживания можно измерять с использованием анализа степени занятости в биохимическом или клеточном окружении (см. биологический пример 2 и 9, приведенные ниже). Кроме того, время удерживания можно измерять с использованием функционального анализа после определенного периода вымывания.

Соединения, которые образуют необратимую ковалентную связь в необратимом ковалентном ингибиторе, обладают такими же свойствами увеличенного времени удерживания, но тем не менее могут отличаться от обратимого ковалентного ингибитора по результатам анализа обратимости. Способность соединения согласно настоящему изобретению образовывать обратимую ковалентную связь с Cys481 ВТК можно определять с помощью анализов, описанных в биологических примерах 2, 6-8, представленных ниже. Определение обратимости образования связи ковалентной связи между цистеиновым остатком и олефиновой связью соединения согласно настоящему изобретению в любом из биологических примеров 2, 6-8, представленных ниже, рассматривается как обратимость образования связи в пределах объема настоящего изобретения, даже если в результате осуществления одного или обоих способов обратимость образования связи не определена.

Введение и фармацевтическая композиция.

В основном соединения согласно настоящему изобретению будут вводить в терапевтически эффективном количестве с помощью любого из принятых способов введения для средств, которые служат аналогичным целям. Терапевтически эффективные количества соединений формулы (I) могут находиться в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 500 мг на 1 кг веса тела пациента в день, при этом их могут вводить в одной или нескольких дозах. В одном варианте осуществления уровень дозировки будет составлять от приблизительно 0,1 до приблизительно 250 мг/кг в день. В другом варианте осуществления уровень дозировки будет составлять от приблизительно 0,5 до приблизительно 100 мг/кг в день. Подходящий уровень дозировки может составлять от приблизительно 0,01 до приблизительно 250 мг/кг в день, от приблизительно 0,05 до приблизительно 100 мг/кг в день или от приблизительно 0,1 до приблизительно 50 мг/кг в день. В пределах этого диапазона дозировка может составлять от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,5, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 или от приблизительно 5 до приблизительно 50 мг/кг в день. Для перорального введения композиции могут быть предоставлены в форме таблеток, содержащих от приблизительно 1,0 до приблизительно 1000 мг активного ингредиента, в частности приблизительно 1,0, 5,0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 и 1000 мг активного ингредиента. Фактическое количество соединения согласно настоящему изобретению, т.е. активного ингредиента, будет зависеть от многочисленных факторов, таких как тяжесть заболевания, подлежащего лечению, возраст и относительное состояние здоровья субъекта, эффективность соединения, которое используется, путь и форма введения и другие факторы.

В целом, соединения согласно настоящему изобретению будут вводиться в виде фармацевтических композиций любым из следующих путей: перорального, системного (например, внутрикожного, интраназального или с помощью суппозитория) или парентерального (например, внутримышечного, внутривенного или подкожного) введения. Предпочтительный способ введения представляет собой пероральный с применением удобной ежедневной схемы приема, которую можно регулировать в соответствии со степенью заболевания. Композиции могут принимать форму таблеток, пилюль, капсул, мягких лекарственных форм, порошков, составов с замедленным высвобождением, растворов, суспензий, крепких настоев, аэрозолей или любых других подходящих композиций.

Выбор состава зависит от различных факторов, таких как способ введения лекарственного средства (например, для перорального введения предпочтительны составы в форме таблеток, пилюль или капсул) и биодоступность лекарственного вещества. В последнее время были разработаны фармацевтические составы, в частности, для лекарственных средств, которые демонстрируют слабую биодоступность, исходя из того принципа, что биодоступность можно увеличивать путем увеличения площади поверхности, т.е. уменьшения размера частиц. Например, в патенте США № 4107288 описан фармацевтический состав с размерами частиц в диапазоне от 10 до 1000 нм, в котором активное вещество удерживается сшитым матриксом из макромолекул. В патенте США № 5145684 описано получение фармацевтического состава, в котором лекарственное вещество распылено на наночастицы (средний размер частиц 400 нм) в присутствии модификатора поверхности и затем диспергировано в жидкой среде с получением фармацевтического состава, который проявляет заметно высокую биодоступность. Биодоступность лекарственных средств, которые распадаются при значении pH в желудке, можно повысить посредством введения таких лекарственных средств в состав, в котором лекарственное средство высвобождается интрадуоденально.

Композиции в целом состоят из соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, таким как связующие вещества, поверхностно-активные вещества, разбавители, буферные вещества, антиадгезивы, вещества, способствующие скольжению, гидрофильные или гидрофобные полимеры, ретарданты, стабилизирующие вещества или стабилизаторы, разрыхлители или суперразрыхлители, антиоксиданты, противоспе-

нивающие вещества, наполнители, ароматизаторы, красители, смазывающие вещества, сорбенты, консерванты, пластификаторы или подсластители или их смеси, которые облегчают обработку соединения формулы (I) (или его вариантов осуществления, раскрытых в данном документе) и/или его фармацевтически приемлемой соли с получением препаратов, которые можно применять в фармацевтической области. Можно использовать любые из хорошо известных методик и вспомогательных веществ, которые являются подходящими и понятными из уровня техники, см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21-е изд., (Pharmaceutical Press, 2005); Liberman, H.A., Lachman, L., и Schwartz, J.B. Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Vol. 1-2 Taylor & Francis 1990; и R.I. Mahato, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 2-е изд. (Taylor & Francis, 2012).

В определенных вариантах осуществления составы могут содержать одно или несколько веществ для регулирования уровня pH или буферных веществ, например кислоты, такие как уксусная, борная, лимонная, фумаровая, малеиновая, винная, яблочная, молочная, фосфорная и хлористоводородная кислоты; основания, такие как гидроксид натрия, фосфат натрия, борат натрия, цитрат натрия, ацетат натрия, лактат натрия и трис-гидроксиметиламинометан; и буферы, такие как цитрат/декстроза, бикарбонат натрия, хлорид аммония и т.п. Такие буферы, применяемые в качестве оснований, могут содержать противоионы, отличные от натрия, например калий, магний, кальций, аммоний или другие противоионы. Такие кислоты, основания и буферы содержатся в количестве, необходимом для поддержания значения pH композиции в приемлемом диапазоне.

В определенных вариантах осуществления составы также могут содержать одну или несколько солей в количестве, необходимом для обеспечения значений осмоляльности композиции в приемлемом диапазоне. Такие соли включают соли, содержащие катионы натрия, калия или аммония и анионы хлорида, цитрата, аскорбата, бората, фосфата, бикарбоната, сульфата, тиосульфата или бисульфита; подходящие соли включают хлорид натрия, хлорид калия, тиосульфат натрия, бисульфит натрия и сульфат аммония.

В определенных вариантах осуществления составы также могут содержать одно или несколько противовспенивающих веществ для снижения пенообразования в ходе обработки, которое может приводить в результате к коагуляции водных дисперсий, образованию пузырьков в готовой пленке или в целом ухудшать обработку. Иллюстративные противовспенивающие вещества включают силиконовые эмульсии или сесквиолеат сорбитана.

В определенных вариантах осуществления составы также могут содержать один или несколько антиоксидантов, таких как отличные от тиоловых антиоксиданты, например, бутилированный гидрокситолуол (BHT), аскорбат натрия, аскорбиновая кислота или ее производное и токоферол или его производные. В определенных вариантах осуществления антиоксиданты повышают химическую стойкость в случае необходимости. Другие вещества, такие как лимонная кислота, или соли лимонной кислоты, или EDTA, также можно добавлять для медленного окисления.

В определенных вариантах осуществления составы также могут содержать один или несколько консервантов для ингибирования активности микроорганизмов. Подходящие консерванты включают содержащие ртуть вещества, такие как мерфен и тиомерсал; стабилизированный диоксид хлора; и соединения четвертичного аммония, такие как бензалкония хлорид, цетилтриметиламмония бромид и цетилпиридиния хлорид.

В определенных вариантах осуществления составы также могут содержать одно или несколько связующих веществ. Связующие вещества придают когезионные свойства и включают, например, альгиновую кислоту и ее соли; производные целлюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза (например, Methocel®), гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза (например, Klucel®), этилцеллюлоза (например, Ethocel®) и микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel®); микрокристаллическую декстрозу; амилозу; алюмосиликат магния; полисахаридные кислоты; бентониты; желатин; сополимер поливинилпирролидона и винилацетата; кросповидон; повидон; крахмал; прежелатинизированный крахмал; трагакант, декстрин, сахар, такой как сахароза (например, Dīrac®), глюкоза, декстроза, меласса, маннит, сорбит, ксилит (например, Xylitab®) и лактоза; природную или синтетическую камедь, такую как аравийская камедь, трагакант, гхатти камедь, растительная слизь шелухи семян подорожника, поливинилпирролидон (например, Polyvidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10), арабиногалактан лиственницы, Veegum®, полиэтиленгликоль, полиэтиленоксид, воски, альгинат натрия и т.п.

В определенных вариантах осуществления составы также могут содержать диспергирующие вещества и/или вещества, регулирующие вязкость. Диспергирующие вещества и/или вещества, регулирующие вязкость, включают материалы, которые регулируют диффузию и однородность лекарственного средства посредством жидкой среды или способа гранулирования или способа смешивания. В некоторых вариантах осуществления эти вещества также повышают эффективность матрицы для нанесения покрытий или разрушающейся матрицы.

Иллюстративные вещества, облегчающие диффузию/диспергирующие вещества включают, например, гидрофильные полимеры, электролиты, Tween®60 или 80, PEG, поливинилпирролидон (PVP; из-

вестный на рынке как Plasdone®) и диспергирующие вещества на основе углеводов, такие как, например, гидроксипропилцеллюлозы (например, HPC, H-PC-SL и HPC-L), гидроксипропилметилцеллюлозы (например, HPMC K100, RPMC K4M, HPMC K15M и HPMC K100M), карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), некристаллическая целлюлоза, полиэтиленоксиды, алюмосиликат магния, триэтанолламин, поливиниловый спирт (PVA), сополимер винилпирролидона и винилацетата (S630), полимер 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенола с этиленоксидом и формальдегидом (также известный как тилоксапол), полоксамеры (например, Pluronic F68®, F88® и F10®8, которые представляют собой блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида) и полоксамины (например, Tetronic 908®, также известный как Poloxamine 908®, который представляет собой тетрафункциональный блок-сополимер, полученный в результате последовательного добавления пропиленоксида и этиленоксида к этилендиамину (BASF Corporation, Парсиппани, штат Нью-Джерси)), поливинилпирролидон K12, поливинилпирролидон K17, поливинилпирролидон K25 или поливинилпирролидон K30, сополимер поливинилпирролидона и винилацетата (S-630), полиэтиленгликоль, например, полиэтиленгликоль, который может характеризоваться молекулярной массой от приблизительно 300 до приблизительно 6000, или от приблизительно 3350 до приблизительно 4000, или от приблизительно 7000 до 5400, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, полисорбат-80, альгинат натрия, камеди, такие как, например, трагакантовая камедь и гуммиарабик, гуаровая камедь, ксантаны, в том числе ксантановая камедь, виды сахара, производные целлюлозы, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полисорбат-80, альгинат натрия, полиэтиленоксидированный сорбитанмонолаурат, полиэтиленоксидированный сорбитанмонолаурат, повидон, карбомеры, поливиниловый спирт (PVA), альгинаты, хитозаны и их комбинации. Пластификаторы, такие как целлюлоза или триэтилцеллюлоза, также можно применять в качестве диспергирующих веществ. Диспергирующие вещества, в частности, используемые в липосомальных дисперсиях и самоэмульгирующихся дисперсиях, представляют собой димристоилфосфатидилхолин, природный фосфатидилхолин из яиц, природный фосфатидилглицерин из яиц, холестерин и изопропилмиристит. В целом, количества связующих веществ от приблизительно 10 до приблизительно 70% применяют в составах, представляющих собой заполненные порошком желатиновые капсулы. Уровень потребления связующих веществ в составах, представляющих собой таблетки, варьирует в зависимости от того, будь то прямое прессование, влажное гранулирование, вальцевание или применение других вспомогательных веществ, таких как наполнители, которые сами по себе могут действовать в качестве связующего вещества средней силы. Специалисты в области разработки составов могут определить количество связующего вещества для составов, но уровень потребления связующего вещества до 90% и более характерно до 70% в составах, представляющих собой таблетки, является общепринятым.

В определенных вариантах осуществления составы также могут содержать один или несколько разбавителей, которые представляют собой химические соединения, которые применяют для разбавления представляющего интерес соединения перед доставкой. Разбавители также можно использовать для обеспечения устойчивости соединений, так как они могут обеспечивать более стабильные условия, при этом соли, растворенные в забуференных растворах (которые также могут обеспечивать регулирование или поддержание значения pH), используются в качестве разбавителей, известных из уровня техники, в том числе, без ограничения, фосфатно-солевой буферный раствор. В определенных вариантах осуществления разбавители повышают объем композиции для облегчения прессования или создания достаточного объема для однородной смеси для заполнения капсул. Такие соединения включают, например, лактозу, крахмал, маннит, сорбит, декстрозу, микрокристаллическую целлюлозу, такую как Avicel®, двухосновной фосфат кальция, дикальцийфосфат дигидрат, трикальцийфосфат, фосфат кальция; безводную лактозу, высушенную распылением лактозу; прежелатинизированный крахмал, прессуемый сахар, такой как Di-Pac® (Amstar); гидроксипропилметилцеллюлозу, ацетат-стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы, разбавители на основе сахарозы, кондитерский сахар; моногидрат однозамещенного сульфата кальция, дигидрат сульфата кальция; тригидрат лактата кальция, декстраты; гидролизованные твердые вещества, полученные из злаков, амилозу; порошкообразную целлюлозу, карбонат кальция; глицин, каолин, маннит, хлорид натрия; инозитол, бентонит и т.п.

В определенных вариантах осуществления составы также могут содержать один или несколько разрыхлителей, которые обеспечивают как растворение, так и диспергирование лекарственной формы при контакте с желудочно-кишечным соком. Разрыхляющие вещества или разрыхлители облегчают разрушение или распадаемость вещества. Примеры разрыхляющих веществ включают крахмал, например природный крахмал, такой как кукурузный крахмал или картофельный крахмал, прежелатинизированный крахмал, такой как National 1551, или натрия крахмалгликолят, такой как Promogel® или Explotab®, целлюлозу, такую как древесный продукт, кристаллическую метилцеллюлозу, например Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH 102, Avicel® PH105, Elceme® P100, Emcocel®, Vivacel® и Solka-Floc®, метилцеллюлозу, кроскармеллозу или поперечно сшитую целлюлозу, такую как поперечно сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия (Ac-Di-Sol®), поперечно сшитая карбоксиметилцеллюлоза или поперечно

сшитая кроскармеллоза, поперечно сшитый крахмал, такой как натрия крахмалгликолят, поперечно сшитый полимер, такой как кросповидон, поперечно сшитый поливинилпирролидон, альгинат, такой как альгиновая кислота или соль альгиновой кислоты, такая как альгинат натрия, глину, такую как Veegum® HV (алюмосиликат магния), камедь, такую как агар, гуар, камедь плодов рожкового дерева, камедь карайи, пектин или трагакант, натрия крахмалгликолят, бентонит, природную губку, поверхностно-активное вещество, смолу, такую как катионообменная смола, цитрусовую пульпу, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат натрия в комбинации с крахмалом и т.п.

В определенных вариантах осуществления составы также содержат вещества, облегчающие разрушение. Вещества, облегчающие разрушение, включают материалы, которые регулируют разрушение определенного материала в желудочно-кишечном соке. Вещества, облегчающие разрушение, в целом, известны среднему специалисту в данной области техники. Иллюстративные вещества, облегчающие разрушение, включают, например, гидрофильные полимеры, электролиты, белки, пептиды и аминокислоты.

В определенных вариантах осуществления составы также могут содержать одно или несколько наполняющих веществ, которые включают соединения, такие как лактоза, карбонат кальция, фосфат кальция, двухосновный фосфат кальция, сульфат кальция, микрокристаллическая целлюлоза, порошок целлюлозы, декстроза, декстраты, декстран, виды крахмала, прежелатинизированный крахмал, сахароза, ксилит, лактитол, маннит, сорбит, хлорид натрия, полиэтиленгликоль и т.п.

В определенных вариантах осуществления составы также могут содержать одно или несколько ароматизирующих веществ и/или подсластителей, например сироп на основе аравийской камеди, ацесульфам К, алитам, анис, яблоко, аспартам, банан, желе со взбитыми сливками и ягодами, черная смородина, ирис, цитрат кальция, камфора, карамель, вишня, шоколад с вишневым кремом, корица, жевательная резинка, цитрус, цитрусовый пунш, цитрусовый крем, сладкая вата, какао, кола, прохладная вишня, прохладный цитрус, цикламат, циламат, декстроза, эвкалипт, эвгенол, фруктоза, фруктовый пунш, имбирь, глицерретионат, сироп солодки (лакрицы), виноград, грейпфрут, мед, изомальт, лимон, лайм, лимонный крем, глицерризинат аммония однозамещенный, мальтол, маннит, клен, алтей лекарственный, ментол, крем с ментоловым ароматом, смесь ягод, неогесперидин DC, неотам, апельсин, груша, персик, мята перечная, крем с ароматом мяты перечной, порошок, малина, корневое пиво, ром, сахарин, сафрол, сорбит, мята кучерявая, крем с ароматом мяты кучерявой, клубника, клубничный крем, стевия, сукралоза, сахароза, сахарин натрия, сахарин, аспартам, ацесульфам калия, маннит, талин, силит, сукралоза, сорбит, швейцарский крем, тагатоza, мандарин, тауматин, тутти-фрутти, ваниль, грецкий орех, дыня, дикая вишня, грушанка, ксилит или любая комбинация этих ароматизирующих ингредиентов, например, анис-ментол, вишня-анис, корица-апельсин, вишня-корица, шоколад-мята, мед-лимон, лимон-лайм, лимон-мята, ментол-эвкалипт, апельсин-крем, ваниль-мята и их смеси.

В определенных вариантах осуществления составы также могут содержать одно или несколько смазывающих веществ и веществ, способствующих скольжению, представляющих собой соединения, которые предотвращают, снижают или подавляют адгезию или трение материалов. Иллюстративные смазывающие вещества включают, например, стеариновую кислоту, гидроксид кальция, тальк, стеарилфумарат натрия, углеводород, такой как минеральное масло, или гидрогенизованное растительное масло, такое как гидрогенизованное соевое масло, высшие жирные кислоты и их соли со щелочными металлами и щелочноземельными металлами, такими как алюминий, кальций, магний, цинк, стеариновую кислоту, стеарат натрия, глицерин, тальк, воски, борную кислоту, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, полиэтиленгликоль (например, PEG4000) или метоксиполиэтиленгликоль, такой как Carbowax®, олеат натрия, бензоат натрия, глицерилбегенат, полиэтиленгликоль, лаурилсульфат магния или натрия, коллоидный диоксид кремния, такой как Syloid®, Cab-O-Sil®, крахмал, такой как кукурузный крахмал, силиконовое масло, поверхностно-активное вещество и т.п.

В определенных вариантах осуществления составы также могут содержать один или несколько пластификаторов, которые представляют собой соединения, применяемые для смягчения энтеросолюбильных покрытий или покрытий с замедленным высвобождением, для того чтобы сделать их менее хрупкими. Подходящие пластификаторы включают, например, полиэтиленгликоли, такие как PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 и PEG 800, стеариновую кислоту, пропиленгликоль, олеиновую кислоту, триэтилцитрат, дибутилсебацинат, триэтилцеллюлозу и триацетин. В некоторых вариантах осуществления пластификаторы также могут выполнять функцию диспергирующих веществ или смачивающих веществ.

В определенных вариантах осуществления составы также могут содержать один или несколько солюбилизаторов, которые включают соединения, такие как триацетин, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, лаурилсульфат натрия, докзат натрия, витамин E TPGS, диметилацетамид, N-метилпирролидон, N-гидроксиэтилпирролидон, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилциклодекстрины, например Captisol®, этанол, n-бутанол, изопропиловый спирт, холестерин, соли желчных кислот, полиэтиленгликоль 200-600, гликофурол, транскутол, пропиленгликоль и диметилизосорбид и т.п. В одном варианте осуществления солюбилизатор представляет собой витамин E TPGS и/или Capti-

sol® или β-гидроксипропилциклодекстрин.

В определенных вариантах осуществления составы также могут содержать одно или несколько суспендирующих веществ, которые включают соединения, такие как поливинилпирролидон, например поливинилпирролидон K112, поливинилпирролидон K17, поливинилпирролидон K25 или поливинилпирролидон K30, сополимер винилпирролидона и винилацетата (S630), полиэтиленгликоль, например, полиэтиленгликоль, который может характеризоваться молекулярной массой от приблизительно 300 до приблизительно 6000, или от приблизительно 3350 до приблизительно 4000, или от приблизительно 7000 до приблизительно 5400, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, ацетат-стеарат гидроксиметилцеллюлозы, полисорбат-80, гидроксиэтилцеллюлоза, альгинат натрия, камеди, такие как, например, трагакантовая камедь и гуммиарабик, гуаровая камедь, ксантаны, в том числе ксантановая камедь, виды сахара, производные целлюлозы, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, полисорбат-80, альгинат натрия, полиэтоксифирированный сорбитанмонолаурат, полиэтоксифирированный сорбитанмоноолеат, повидон и т.п.

В определенных вариантах осуществления составы также могут содержать одно или несколько поверхностно-активных веществ, которые включают соединения, такие как лаурилсульфат натрия, докозат натрия, Tween 20, 60 или 80, триацетин, витамин E TPGS, сорбитанмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат, полисорбаты, полоксамеры, соли желчных кислот, глицерилмоностеарат, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, например Pluronic® (BASF), и т.п. Некоторые другие поверхностно-активные вещества включают глицериды полиоксиэтиленовых производных жирных кислот и растительные масла, например производное полиоксиэтилена (60) и гидрогенизованного касторового масла; и полиоксиэтиленовые алкиловые эфиры и алкилфениловые эфиры, например октоксинол 10, октоксинол 40. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активные вещества могут быть включены для повышения физической стойкости или для других целей.

В определенных вариантах осуществления составы также могут содержать одно или несколько веществ, повышающих вязкость, которые включают, например, метилцеллюлозу, ксантановую камедь, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ацетат-стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, карбомер, поливиниловый спирт, альгинаты, аравийскую камедь, хитозаны и их комбинации.

В определенных вариантах осуществления составы также могут содержать одно или несколько смачивающих веществ, которые включают соединения, такие как олеиновая кислота, глицерилмоностеарат, сорбитанмоноолеат, сорбитанмонолаурат, олеат триэтаноламина, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат, докозат натрия, олеат натрия, лаурилсульфат натрия, докозат натрия, триацетин, Tween 80, витамин E TPGS, аммонийные соли и т.п.

Фармацевтические препараты, раскрытые в данном документе, можно получать посредством смешивания одного или нескольких твердых вспомогательных веществ, таких как носитель, связующее вещество, наполняющее вещество, суспендирующее вещество, ароматизирующее вещество, подслащивающее вещество, разрыхляющее вещество, диспергирующее вещество, поверхностно-активное вещество, смазывающее вещество, краситель, разбавитель, солиобилизатор, увлажняющее вещество, пластификатор, стабилизатор, вещество, способствующее проникновению, смачивающее вещество, противоспекающее вещество, антиоксидант, консервант или комбинация одного или нескольких из них с одним или несколькими из соединений, описанных в данном документе, при этом необязательно измельчают полученную в результате смесь и обрабатывают смесь гранул после добавления подходящих вспомогательных веществ, в случае необходимости, с получением таблеток.

Фармацевтические препараты, раскрытые в данном документе, также включают капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Капсулы также могут быть изготовлены из полимеров, таких как гипромеллоза. Капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как виды крахмала, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин, липиды, солиобилизаторы или жидкие полиэтиленгликоли. Помимо этого, могут быть добавлены стабилизаторы. Все составы для перорального введения должны быть в дозах, подходящих для такого введения.

Эти составы можно изготавливать посредством стандартных фармакологических методик. Стандартные фармакологические методики включают, например, один способ или комбинацию способов: (1) сухое смешивание, (2) прямое прессование, (3) размалывание, (4) сухое гранулирование или гранулирование в неводных средах, (5) влажное гранулирование, (6) плавление или (7) экструзию. См., например, Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3-е изд. (1986). Другие способы включают, например, высушивание распылением, дражирование, гранулирование из расплава, гранулирование, высушивание распылением в псевдооживленном слое или нанесение покрытий (например, нане-

сение покрытий методом Вюрстера), нанесение покрытий путем тангенциального распыления, нанесение с помощью верхнего сопла, таблетирование, экструдирование, экструзию/окачивание и т.п.

Следует понимать, что в данном документе имеет место совпадение между вспомогательными веществами, применяемыми в твердых лекарственных формах, описанных в данном документе. Таким образом, вышеперечисленные добавки следует считать лишь иллюстративными и не ограничивающими типы вспомогательного вещества, которое может содержаться в твердых лекарственных формах, описанных в данном документе. Специалист в данной области техники может легко определить тип и количества такого вспомогательного вещества в соответствии с необходимыми конкретными свойствами.

В некоторых вариантах осуществления твердые лекарственные формы, описанные в данном документе, представляют собой лекарственные формы для перорального применения с энтеросолюбильными покрытиями, т.е. в качестве лекарственной формы для перорального применения на основе фармацевтической композиции, описанной в данном документе, в которой применяется энтеросолюбильное покрытие для обеспечения высвобождения соединения в кишечнике желудочно-кишечного тракта. "Покрытые энтеросолюбильным покрытием" лекарственное средство и/или таблетка относятся к лекарственному средству и/или таблетке, покрытыми веществом, которое остается целым в желудке, но при этом растворяется и высвобождает лекарственное средство после того, как достигает кишечника (в одном варианте осуществления - тонкий кишечник). Используемое в данном документе "энтеросолюбильное покрытие" представляет собой материал, такой как полимерный материал или материалы, которые включают оболочку ядро, представляющее собой терапевтически активное средство либо в виде лекарственной формы, либо в виде частиц. Как правило, значительное количество или весь материал энтеросолюбильного покрытия растворяется прежде, чем терапевтически активное средство высвобождается из лекарственной формы, так, чтобы достигнуть замедленного растворения ядра или частиц, представляющих собой терапевтически активное средство, в тонком и/или толстом кишечнике. Энтеросолюбильные покрытия обсуждаются, например, в Loyd, V. Allen, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, двадцать первое изд., (Pharmaceutical Press, 2005); и P. J. Tarcha, Polymers for Controlled Drug Delivery, глава 3, CRC Press, 1991. Способы нанесения энтеросолюбильных покрытий на фармацевтические композиции хорошо известны из уровня техники и включают, например, публикацию патента США № 2006/0045822.

Лекарственная форма с энтеросолюбильным покрытием может представлять собой спрессованную таблетку, или изготовленную в пресс-форме таблетку, или таблетку, изготовленную путем экструдирования (покрытую или непокрытую), содержащую гранулы, порошок, пеллеты, драже или частицы соединения формулы (I) (или его любых вариантов осуществления) и/или его фармацевтически приемлемой соли, и/или других вспомогательных веществ, которые сами по себе являются покрытыми или непокрытыми, при условии, что по меньшей мере таблетка или соединение формулы (I) являются покрытыми. Лекарственная форма для перорального применения с энтеросолюбильным покрытием также может представлять собой капсулу (покрытую или непокрытую), содержащую пеллеты, драже или гранулы соединения формулы (I) (или его вариантов осуществления) и/или его фармацевтически приемлемой соли, и/или других вспомогательных веществ, которые сами по себе являются покрытыми или непокрытыми, при условии, что по меньшей мере одно из них является покрытым. Некоторыми примерами покрытий, которые первоначально применялись в качестве энтеросолюбильных покрытий, являются пчелиный воск и глицерилмоностеарат; пчелиный воск, шеллак и целлюлоза; и цетиловый спирт, мастика и шеллак, а также шеллак и стеариновая кислота (патент США № 2809918); поливинилацетат и этилцеллюлоза (патент США № 3835221). В последнее время применяемые покрытия стали представлять собой нейтральные сополимеры сложных эфиров метакриловой кислоты (Eudragit L30D). (F.W. Goodhart et al., Pharm. Tech., p. 64-71, April, 1984); сополимеры метакриловой кислоты и сложного метилового эфира метакриловой кислоты (Eudragit S) или нейтральный сополимер сложных эфиров метакриловой кислоты, содержащих стеараты металлов (Mehta et al патенты США № 4728512 и 4794001), ацетосукцинат целлюлозы и фталат гипромеллозы.

Любой анионный полимер, проявляющий профиль растворимости, зависимый от pH, можно использовать в качестве энтеросолюбильного покрытия в способах и композициях, описанных в данном документе, для обеспечения доставки в кишечник. В одном варианте осуществления - для обеспечения доставки в тонкий кишечник. В другом варианте осуществления - для обеспечения доставки в двенадцатиперстную кишку. В некоторых вариантах осуществления полимеры, описанные в данном документе, представляют собой анионные карбоксилсодержащие полимеры. В других вариантах осуществления полимеры и их совместимые смеси и некоторые их свойства включают, без ограничения, следующие.

Шеллак.

Также называемый очищенным лаком, он представляет собой очищенный продукт, полученный из смолистого секрета насекомого. Данное покрытие растворяется в среде со значением pH >7.

Акриловые полимеры.

Характеристики акриловых полимеров (главным образом, их растворимость в биологических жидкостях) могут варьировать в зависимости от степени и типа замещения. Примеры подходящих акриловых полимеров включают сополимеры метакриловой кислоты и метакрилатные сополимеры аммония. Серии Eudragit L, S и RS (изготавливаемые Rohm Pharma и известные в качестве Evonik®) доступны в виде рас-

творимых в органическом растворителе, водной дисперсии или сухих порошков. Серии Eudragit RL, NE и RS являются нерастворимыми в желудочно-кишечном тракте, но являются проницаемыми и применяются главным образом для введения в толстую кишку. Серии Eudragit L, L-30D и S являются нерастворимыми в желудке и растворимыми в кишечнике и могут быть выбраны и составлены для растворения при значении pH выше 5,5, или минимум выше 5, или максимум выше 7.

Производные целлюлозы.

Примерами подходящих производных целлюлозы являются этилцеллюлоза; реакционные смеси частичных ацетатных сложных эфиров целлюлозы со фталевым ангидридом. Характеристики могут варьировать в зависимости от степени и типа замещения. Ацетофталат целлюлозы (CAP) растворяется при pH >6. Aquateric (FMC) является системой на водной основе и представляет собой высушенный распылением полимерный псевдозоль CAP с частицами <1 мкм. Другие компоненты в Aquateric могут включать плуроники, Tween и ацелированные моноглицериды. Другие подходящие производные целлюлозы включают; ацетат-тримеллитат целлюлозы (Eastman); метилцеллюлозу (Pharmacoat, Methocel); фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP); сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCS) и ацетосукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS, например, AQOAT (Shin Etsu)). Характеристики могут варьировать в зависимости от степени и типа замещения. Например, HPMCP, а именно марки HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F, являются подходящими. Характеристики могут варьировать в зависимости от степени и типа замещения. Например, подходящие марки ацетосукцината гидроксипропилметилцеллюлозы включают, без ограничения, AS-LG (LF), который растворяется при значении pH 5, AS-MG (MF), который растворяется при значении pH 5,5, и AS-HG (HF), который растворяется при более высоких значениях pH. Эти полимеры предлагаются в виде гранул или в виде тонкодисперсных порошков для водных дисперсий.

Поливинилацетатфталат (PVAP).

PVAP растворяется при pH >5, и он является намного менее проницаемым для водяного пара и желудочного сока. Подробное описание приведенных выше полимеров и их растворимости в зависимости от pH можно найти в статье под названием "Enteric coated hard gelatin capsules" под редакцией профессора Karl Thoma и Karoline Bechtold на <http://pop.www.capsugel.com/media/library/enteric-coated-hard-gelatin-capsules.pdf>. В некоторых вариантах осуществления покрытие может содержать, и обычно содержит, пластификатор и возможно другие вспомогательные вещества для покрытия, такие как красители, тальк и/или стеарат магния, которые хорошо известны из уровня техники. Подходящие пластификаторы включают триэтилцитрат (Citroflex 2), триацетин (глицерилтриацетат), ацетилтриэтилцитрат (Citroflex A2), Carbowax 400 (полиэтиленгликоль 400), диэтилфталат, трибутилцитрат, ацелированные моноглицериды, глицерин, сложные эфиры жирных кислот, пропиленгликоль и дибутилфталат. В частности, анионные карбоксилсодержащие акриловые полимеры обычно будут содержать 10-25% по весу пластификатора, в частности, дибутилфталата, полиэтиленгликоля, триэтилцитрата и триацетина. Для нанесения покрытий используются традиционные методики нанесения покрытий, такие как с использованием устройства для нанесения покрытий в псевдооживленном слое, или с использованием устройства для нанесения покрытий Вюрстера, или распыление, или дражирование. Толщина покрытий должна быть достаточной для обеспечения того, что лекарственная форма для перорального применения остается целой до достижения необходимого участка доставки в кишечный тракт.

Красители, поверхностно-активные вещества, антиадгезионные вещества, противовспенивающие вещества, смазывающие вещества (например, карнаубский воск или PEG) и другие добавки можно добавлять к покрытиям, помимо пластификаторов, для растворения или диспергирования материала для нанесения покрытия и улучшения характеристик покрытия и продукта с покрытием.

Для повышения скорости растворения энтеросолюбильного покрытия, можно наносить двойное покрытие на основе энтеросолюбильного полимера (например, Eudragit L30 D-55) с толщиной, равной половине толщины стандартного покрытия, и внутреннее энтеросолюбильное покрытие может иметь буфер до pH 6,0 в присутствии 10%-ной лимонной кислоты с последующим заключительным слоем стандартного Eudragit L 30 D-55. Посредством нанесения двух слоев энтеросолюбильного покрытия, каждый из которых составляет половину толщины стандартного энтеросолюбильного покрытия, Liu и Basit смогли повысить скорость растворения энтеросолюбильного покрытия по сравнению с аналогичной применяемой системой покрытий, без буфера, в виде одного слоя (Liu, F. and Basit, A. Journal of Controlled Release. 147 (2010), 242-245.)

Целостность энтеросолюбильного покрытия можно измерять, например, посредством разложения лекарственного средства в микропеллетах. Лекарственные формы или пеллеты с энтеросолюбильными покрытиями можно тестировать для проверки растворимости сначала в желудочном соке и отдельно в кишечном соке, как описано в USP с определением их действия.

Состав, представляющий собой таблетки и капсулы с энтеросолюбильными покрытиями, содержащий раскрытый соединения, может быть получен посредством способов, хорошо известных из уровня техники. Например, таблетки, содержащие соединения, раскрытое в данном документе, могут быть покрыты энтеросолюбильными покрытиями с использованием раствора для нанесения покрытий, содержащего Eudragit®, диэтилфталат, изопропиловый спирт, тальк и воду, с помощью дражировочного котла

для нанесения покрытий (Freund Hi-Coater).

В качестве альтернативы многокомпонентную лекарственную форму, представляющую собой пеллеты с энтеросолюбильными покрытиями, которые могут быть включены в таблетку или в капсулу, можно получать следующим образом.

Материал ядра.

Материал ядра для пеллет с энтеросолюбильными покрытиями в виде отдельных слоев может быть составлен в соответствии с различными принципами. Зерна, на которые нанесены слои активного средства (т.е. соединения формулы (I) (в том числе вариантов осуществления, раскрытых в данном документе) и/или его фармацевтически приемлемой соли), необязательно смешанные с щелочными веществами или буфером, можно применять в качестве материала ядра для дополнительной обработки. Зерна, которые подлежат нанесению слоев активного средства, могут представлять собой нерастворимые в воде зерна, содержащие различные оксиды, целлюлозы, органические полимеры и другие материалы, отдельно или в виде смесей, или водорастворимые зерна, содержащие различные неорганические соли, виды сахара, непарель и другие материалы, отдельно или в виде смесей. Кроме того, зерна могут содержать активное средство в форме кристаллов, агломератов, компактных материалов и т.д. Размер зерен не имеет принципиального значения для настоящего изобретения, но может варьировать от примерно 0,1 до 2 мм. Зерна, на которые нанесены слои активного средства, получают нанесением слоев либо порошка, либо раствора/суспензии, например, с помощью оборудования для гранулирования или для нанесения слоев покрытий распылением.

Перед нанесением слоев на зерна активное средство можно смешивать с дополнительными компонентами. Такие компоненты могут представлять собой связующие вещества, поверхностно-активные вещества, наполнители, разрыхляющие вещества, щелочные добавки или другие и/или фармацевтически приемлемые ингредиенты, отдельно или в виде смесей. Связующие вещества представляют собой, например, полимеры, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), карбоксиметилцеллюлоза натрия, поливинилпирролидон (PVP) или виды сахара, виды крахмала или другие фармацевтически приемлемые вещества с когезионными свойствами. Подходящие поверхностно-активные вещества входят в состав групп фармацевтически приемлемых неионогенных или ионных поверхностно-активных веществ, таких как, например, лаурилсульфат натрия.

В качестве альтернативы активное средство, необязательно смешанное с подходящими составляющими, можно составлять в материал ядра. Указанный материал ядра можно получать посредством экструдирования/окачивания, окомкования или прессования с использованием традиционного технологического оборудования. Размер составленного материала ядра составляет от примерно 0,1 до 4 мм и, например, от 0,1 до 2 мм. На изготовленный материал ядра дополнительно можно наносить слои с дополнительными ингредиентами, содержащими активное средство, и/или их можно применять для дополнительной обработки.

Активное средство смешивают с фармацевтическими составляющими для получения предпочтительной обработки и технологических свойств и подходящей концентрации активного средства в конечном препарате. Можно использовать фармацевтические составляющие, такие как наполнители, связующие вещества, смазывающие вещества, разрыхляющие вещества, поверхностно-активные вещества и другие фармацевтически приемлемые добавки.

В качестве альтернативы вышеупомянутый материал ядра можно получать путем использования методики высушивания распылением или распылительного отверждения.

Слой (слои) энтеросолюбильного покрытия.

Перед нанесением слоя (слоев) энтеросолюбильного покрытия на материал ядра в форме отдельных пеллет пеллеты необязательно можно покрывать одним или несколькими отделяющими слоями, содержащими фармацевтические вспомогательные вещества, необязательно включающие щелочные соединения, такие как соединения для буферирования pH. Этот (эти) отделяющий слой (слои) отделяет материал ядра от наружных слоев, представляющих собой слой (слои) энтеросолюбильного покрытия. Этот (эти) отделяющий слой (слои), защищающий материал ядра активного средства, должен быть растворимым в воде или быстро разрыхляющимся в воде.

Отделяющий слой (слои) можно необязательно наносить на материал ядра с помощью процедур нанесения покрытий или нанесения слоев посредством подходящего оборудования, такого как дражировочный котел, гранулятор для нанесения покрытий или устройство для нанесения покрытий в псевдооживленном слое, с использованием воды и/или органических растворителей для нанесения покрытий. В качестве альтернативы, отделяющий слой (слои) можно наносить на материал ядра путем использования методики нанесения порошковых покрытий. Материалы для отделяющих слоев представляют собой фармацевтически приемлемые соединения, такие как, например, сахар, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, поливинилацетат, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, водорастворимые соли полимеров для энтеросолюбильных покрытий и другие, применяемые отдельно или в виде смесей. Добавки, такие как пластификаторы, красители, пигменты, наполнители, вещества против слипания и антистатические вещества, такие как, например, стеарат магния, диоксид титана, тальк и другие добавки,

также могут быть включены в отделяющий слой (слои).

В случае нанесения необязательного отделяющего слоя на материал ядра он может формировать варьируемую толщину. Максимальная толщина отделяющего слоя (слоев), как правило, ограничивается только условиями обработки. Отделяющий слой может служить в качестве диффузионного барьера и может действовать в качестве зоны, буферирующей pH. Необязательно наносимый отделяющий слой (слои) не имеет принципиального значения для настоящего изобретения. Однако отделяющий слой (слои) может улучшать химическую стойкость активного вещества и/или физические свойства новой многокомпонентной таблетированной лекарственной формы.

В качестве альтернативы отделяющий слой можно образовывать *in situ* посредством осуществления реакции между слоем полимерного энтеросолюбильного покрытия, нанесенным на материал ядра, и щелочным реакционноспособным соединением в материале ядра. Так, образованный отделяющий слой содержит водорастворимую соль, образованную взаимодействием полимера (полимеров) слоя энтеросолюбильного покрытия и щелочного реакционноспособного соединения, которое подходит для образования соли.

Один или несколько слоев энтеросолюбильного покрытия наносят на материал ядра или на материал ядра, покрытый отделяющим слоем (слоями), путем использования подходящей методики нанесения покрытий. Материал слоя энтеросолюбильного покрытия может быть диспергирован или растворен либо в воде, либо в подходящем органическом растворителе. В качестве полимеров для слоя энтеросолюбильного покрытия можно применять одно или несколько из следующего, отдельно или в комбинации, например, растворы или дисперсии сополимеров метакриловой кислоты, ацетифталат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетосукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат поливинилацетата, ацетотримеллитат целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозу, шеллак или другой подходящий полимер(полимеры) энтеросолюбильного покрытия.

Слои энтеросолюбильного покрытия содержат фармацевтически приемлемые пластификаторы для получения необходимых механических свойства, таких как пластичность и твердость слоев энтеросолюбильного покрытия. Такие пластификаторы представляют собой, например, без ограничения, триацетин, сложные эфиры лимонной кислоты, сложные эфиры фталевой кислоты, дибутилсебацат, цетиловый спирт, полиэтиленгликоли, полисорбаты или другие пластификаторы.

Количество пластификатора оптимизируют для каждого состава слоя энтеросолюбильного покрытия в зависимости от выбранного полимера (полимеров) для слоя энтеросолюбильного покрытия, выбранного пластификатора (пластификаторов) и применяемого количества указанного полимера (полимеров) таким образом, чтобы механические свойства, т.е. пластичность и твердость слоя (слоев) энтеросолюбильного покрытия, например, в качестве примера, твердость по Виккерсу, регулируют таким образом, что если требуется таблетка, то кислотоустойчивость пеллет, покрытых слоем (слоями) энтеросолюбильного покрытия, значительно не снижается в ходе прессования пеллет в таблетки. Количество пластификатора, как правило, составляет выше 5% по весу полимера (полимеров) для слоя энтеросолюбильного покрытия, например 15-50% а также, например, 20-50%. В слое (слоях) энтеросолюбильного покрытия также могут содержаться добавки, такие как дисперсанты, красители, пигменты полимеры, например, сополимер этилакрилата и метилметакрилата, вещества против слипания и против вспенивающие вещества. Можно добавлять другие соединения для увеличения толщины пленки и снижения диффузии кислотных желудочных соков в кислотоустойчивый материал. Максимальная толщина наносимого энтеросолюбильного покрытия, как правило, ограничивается только условиями обработки и необходимым профилем растворения.

Верхний слой покрытия.

Пеллеты, покрытые слоем (слоями) энтеросолюбильного покрытия, необязательно дополнительно можно покрывать одним или несколькими верхними слоями. Верхний слой (слои) покрытия должен быть водорастворимым или быстро разрыхляющимся в воде. Верхний слой (слои) покрытия можно наносить на пеллеты, на которые нанесены слои энтеросолюбильного покрытия, с помощью процедур нанесения покрытий или нанесения слоев посредством подходящего оборудования, такого как дражировочный котел, гранулятор для нанесения покрытий или устройство для нанесения покрытий в псевдооживленном слое, с использованием воды и/или органических растворителей для нанесения покрытий или слоев. Материалы для верхних слоев выбраны среди фармацевтически приемлемых соединений, таких как, например, сахар, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, поливинилацетат, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и другие, применяемые отдельно или в виде смесей. В верхнем слое (слоях) покрытия также могут содержаться добавки, такие как пластификаторы, красители, пигменты, наполнители, вещества против слипания и антистатические вещества, такие как, например, стеарат магния, диоксид титана, тальк и другие добавки. Верхний слой покрытия дополнительно может предотвращать возможную агломерацию пеллет, на которые нанесены слои энтеросолюбильного покрытия, также он может защищать слой энтеросолюбильного покрытия от растрескивания в ходе процесса уплотнения и улучшать процесс таблетирования. Максимальная толщина наносимого верхнего слоя (слоев) покрытия, как правило, ограничивается условиями обработки и необходимым профилем растворения. Верхний

слой покрытия также может применяться в качестве слоя пленочного покрытия таблетки.

Энтеросолюбильное покрытие мягких желатиновых капсул может содержать эмульсию, масло, микроэмульсию, самоэмульгирующуюся систему, липид, триглицериды, полиэтиленгликоль, поверхностно-активные вещества, другие солюбилизаторы и т.п. и их комбинации для повышения растворимости активного средства. Пластичность мягкой желатиновой капсулы поддерживается с помощью остаточного количества воды и пластификатора. Кроме того, для желатиновых капсул желатин можно растворять в воде таким образом, что распыление должно осуществляться при скорости с относительно низкой относительной влажностью, например распыление, которое можно осуществлять в псевдооживленном слое или методом Вюрстера. Помимо этого, высушивание следует осуществлять без удаления остаточного количества воды или пластификатора, вызывающего растрескивание оболочки капсулы. Коммерчески доступные смеси, оптимальные для энтеросолюбильного покрытия мягких желатиновых капсул, такие как Instamodel EPD (энтеросолюбильная полимерная дисперсия), доступны от Ideal Cures, Pvt. Ltd. (Мумбаи, Индия). В лабораторном масштабе капсулы с энтеросолюбильными покрытиями можно получать посредством а) вращения капсул в колбе или погружения капсул в раствор осторожно нагреваемого материала энтеросолюбильного покрытия с пластификатором при наиболее низком возможном значении температуры или б) в лабораторном распылителе/устройстве для нанесения покрытий в псевдооживленном слое и затем высушивания.

Для водных активных средств может быть необходимо, в частности, включение лекарственного средства в водную фазу эмульсии. Такая эмульсия типа "вода в масле" обеспечивает подходящее биофизическое окружение для лекарственного средства и может обеспечивать поверхность раздела масло-вода, которая может защищать лекарственное средство от негативного воздействия pH или ферментов, которые могут разрушать лекарственное средство. Кроме того, такие составы типа "вода в масле" могут обеспечивать липидный слой, который может взаимодействовать подходящим образом с липидами в клетках тела и может улучшать распределение состава в мембранах клеток. Такое распределение может повышать поглощение лекарственных средств в таких составах в кровотоке и следовательно может повышать биодоступность лекарственного средства.

В некоторых вариантах осуществления эмульсия типа "вода в масле" содержит масляную фазу, в состав которой входят карбоновые кислоты со средней длиной цепи или с длинной цепью или соответствующие им сложные эфиры или спирты, поверхностно-активное вещество или поверхностно-активное средство, и водную фазу, содержащую главным образом воду и активное средство.

Карбоновые кислоты со средней длиной цепи или с длинной цепью представляют собой такие, которые находятся в диапазоне от C₈ до C₂₂, содержащие до трех ненасыщенных связей (также разветвленные). Примеры насыщенных кислот с прямой цепью представляют собой н-додекановую кислоту, н-тетрадекановую кислоту, н-гексадекановую кислоту, капроновую кислоту, каприловую кислоту, каприновую кислоту, лауриновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, арахидоновую кислоту, бегеновую кислоту, монтановую кислоту и мелissoвую кислоту. Также пригодными являются ненасыщенные одноосновные моноолефиновые карбоновые кислоты с прямой цепью. Примерами таковых являются олеиновая кислота, гадолеиновая кислота и эруковая кислота. Также пригодными являются ненасыщенные (полиолефиновые) одноосновные карбоновые кислоты с прямой цепью. Примерами таковых являются линолевая кислота, рицинолевая кислота, линоленовая кислота, арахидоновая кислота и бегеноловая кислота. Пригодные кислоты с разветвленной цепью включают, например, диацетилвинную кислоту. Ненасыщенные олефиновые цепи также могут быть гидроксилированными или этоксилированными для предотвращения окисления или для изменения поверхностных свойств.

Примеры сложных эфиров карбоновых кислот с длинной цепью включают, без ограничения, таковые из группы глицерилмоностеаратов; глицерилмонопальмитатов; смесей глицерилмоностеарата и глицерилмонопальмитата; глицерилмонолинолеата; глицерилмоноолеата; смесей глицерилмонопальмитата, глицерилмоностеарата, глицерилмоноолеата и глицерилмонолинолеата; глицерилмонолинолеата; глицерилмоногадолеата; смесей глицерилмонопальмитата, глицерилмоностеарата, глицерилмоноолеата, глицерилмонолинолеата, глицерилмонолинолеата и глицерилмоногадолеата; ацетилованных глицеридов, таких как дистиллированные ацетилованные моноглицериды; смесей сложных моноэфиров пропиленгликоля, дистиллированных моноглицеридов, стеароиллактата натрия и диоксида кремния; d-альфа-токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцината; смесей сложных эфиров, представляющих собой моно- и диглицериды, такие как Atmul; стеароиллактата кальция; этоксилированных моно- и диглицеридов; лактированных моно- и диглицеридов; сложных эфиров молочной кислоты с карбоновыми кислотами, глицерином и пропиленгликолем; сложных эфиров молочной кислоты с карбоновыми кислотами с длинной цепью; сложных эфиров полиглицерина с карбоновыми кислотами с длинной цепью, сложных моно- и диэфиров пропиленгликоля с карбоновыми кислотами с длинной цепью; стеароиллактата натрия; сорбитанмоностеарата; сорбитанмоноолеата; других сложных сорбитановых эфиров карбоновых кислот с длинной цепью; сукцинилованных моноглицеридов; стеарилмоноглицерилцитрата; стеарилгептаноата; сложных цетиловых эфиров восков; стеариллактаноата; C₈-C₃₀-сложных эфиров холестерина/ланостерина и сложных эфиров сахарозы с карбоновыми кислотами с длинной цепью. Примеры самоэмульгирую-

щихся сложных эфиров карбоновых кислот с длинной цепью включают таковые из групп стеаратов, пальмитатов, рицинолеатов, олеатов, бегенатов, рициноленатов, миристов, лауратов, каприлатов и капроатов. В некоторых вариантах осуществления масляная фаза может содержать комбинацию двух или более карбоновых кислот с длинной цепью или соответствующих им сложных эфиров или спиртов. В некоторых вариантах осуществления могут применяться поверхностно-активные вещества со средней длиной цепи и масляная фаза может содержать смесь каприлового/капринового триглицерида и C_8/C_{10} -моно-/диглицеридов каприловой кислоты, глицерилкаприлата или пропиленгликоля монокаприлата или их смесей.

Примеры спиртов, которые можно применять, представлены гидроксильными формами карбоновых кислот, приведенных в качестве примера выше, а также стеариловым спиртом.

Поверхностно-активные средства или поверхностно-активные вещества представляют собой молекулы с длинной цепью, которые могут накапливаться при поверхности раздела гидрофильной/гидрофобной фаз (вода/масло) и снижать поверхностное натяжение при поверхности раздела. В результате они могут стабилизировать эмульсию. В некоторых вариантах осуществления согласно настоящему изобретению поверхностно-активное вещество может включать группу поверхностно-активных веществ Tween® (полиоксиэтиленсорбат), группу поверхностно-активных веществ Span® (сорбитановые сложные эфиры карбоновых кислот с длинной цепью), группу поверхностно-активных веществ Pluronic® (блок-сополимеры этилена или пропиленоксида), группы поверхностно-активных веществ Labrasol®, Labrafil® и Labrafac® (каждая из них - полиглицеролизированные глицериды), сорбитановые сложные эфиры олеата, стеарата, лаурата, или других карбоновых кислот с длинной цепью, полксамеры (блок-сополимеры полиэтилен-полипропиленгликоль или Pluronic®), другие сорбитановые сложные эфиры карбоновых кислот с длинной цепью или сложные эфиры сахарозы с карбоновыми кислотами с длинной цепью, моно- и диглицериды, производные PEG и каприлового/капринового триглицеридов и их смесей или смесь двух или более из указанных выше. В некоторых вариантах осуществления фаза поверхностно-активных веществ может содержать смесь полиоксиэтилен (20) сорбитанмоноолеата (Tween 80®) и сорбитанмоноолеата (Span 80®).

Водная фаза необязательно может содержать активное средство, суспендированное в воде, и буфер.

В некоторых вариантах осуществления такие эмульсии представляют собой грубые эмульсии, микроэмульсии и жидкокристаллические эмульсии. В других вариантах осуществления такая эмульсия необязательно может содержать вещество, способствующее пропитыванию. В других вариантах осуществления могут применяться высушенные распылением дисперсии, или микрочастицы, или наночастицы, содержащие инкапсулированную микроэмульсию, грубую эмульсию или жидкокристаллическую эмульсию.

В некоторых вариантах осуществления твердые лекарственные формы, описанные в данном документе, представляют собой лекарственные формы с замедленным высвобождением, не имеющие энтеросолюбильных покрытий. Используемый в данном документе термин "замедленное высвобождение без использования энтеросолюбильного покрытия" относится к доставке таким образом, что высвобождение лекарственного средства может осуществляться на некотором обычно прогнозируемом участке в кишечном тракте, более дистальном к тому, в котором будет осуществляться в случае отсутствия изменений в отношении замедленного высвобождения. В некоторых вариантах осуществления способ замедления высвобождения представляет собой покрытие, которое становится проницаемым, растворяется, разрывается и/или целостность которого нарушается после заданного периода времени. Покрытие в лекарственных формах с замедленным высвобождением может характеризоваться фиксированным значением времени разрушения, спустя которое лекарственное средство высвобождается (подходящее покрытие включает полимерное покрытие, такое как HPMS, PEO и т.п.), или имеет внутреннюю часть, содержащую суперразрыхлитель(суперразрыхлители), или осмотическое вещество (вещества), или вещество, притягивающее воду, такое как соль, гидрофильный полимер, как правило, полиэтиленоксид или алкилцеллюлоза, соли, такие как хлорид натрия, хлорид магния, ацетат натрия, цитрат натрия, сахар, такой как глюкоза, лактоза или сахароза, или т.п., которое втягивает воду через полупроницаемую мембрану, или вещество, образующее газ, такое как лимонная кислота и бикарбонат натрия, с кислотами, такими как лимонная кислота или любая из вышеупомянутых кислот, включаемых в лекарственные формы, или без них. Полупроницаемая мембрана, при том что преимущественно не является проницаемой ни для лекарственного средства, ни для осмотического вещества, является проницаемой для воды, которая проникает при скорости введения лекарственной формы, близкой к постоянной, с повышением давления и разрывом после превышения определенной граничной величины давления набухания в течение необходимого времени выдерживания. Проницаемость лекарственного средства через эту мембрану должна быть менее 1/10 проницаемости воды и в одном варианте осуществления менее 1/100 проницаемости воды. В качестве альтернативы мембрану можно делать пористой посредством выщелачивания экстрагируемых в воде веществ в течение необходимого времени выдерживания.

Осмотические лекарственные формы описаны Theeuwes в патенте США № 3760984, и осмотическая лекарственная форма для немедленного высвобождения описана Baker в патенте США № 3952741.

Данная осмотическая лекарственная форма для немедленного высвобождения может обеспечивать один импульс высвобождения или последовательность импульсов в случае использования различных устройств с различными временными характеристиками. Временные характеристики немедленного высвобождения под действием осмотического давления можно контролировать путем выбора полимера и толщины или площади полупроницаемой мембраны, окружающей ядро, которая содержит как лекарственное средство, так и осмотическое вещество или притягивающее вещество. Поскольку давление в лекарственной форме повышается вследствие дополнительного пропитывания водой, мембрана растягивается до достижения разрушающего напряжения, а затем лекарственное средство высвобождается. В качестве альтернативы в мембране можно создавать конкретные области разрыва путем получения более тонкой, более слабой области в мембране или путем добавления более слабого материала в область мембраны покрытия. Некоторыми предпочтительными полимерами с высокими значениями водопроницаемости, которые можно применять в качестве полупроницаемых мембран, являются ацетат целлюлозы, ацетат-бутират целлюлозы, нитрат целлюлозы, поперечно сшитый поливиниловый спирт, полиуретаны, нейлон 6, нейлон 6.6 и ароматический нейлон. Наиболее предпочтительным полимером является ацетат целлюлозы.

В другом варианте осуществления покрытие для замедленного высвобождения, которое начинает задерживать высвобождение лекарственного средства после того, как энтеросолюбильное покрытие по меньшей мере частично растворяется, состоит из гидрофильных, подверженных эрозии полимеров, которые при контакте с водой начинают постепенно разрушаться в течение определенного времени. Примеры таких полимеров включают полимеры целлюлозы и их производные, в том числе, без ограничения, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу; полисахариды и их производные; полиалкиленоксиды, такие как полиэтиленоксид или полиэтиленгликоли, в частности полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой; хитозан; поли(виниловый спирт); ксантановую камедь; сополимеры малеинового ангидрида; поли(винилпирролидон); крахмал и полимеры на основе крахмала; мальтодекстрины; поли(2-этил-2-оксазолин); поли(этиленимин); полиуретан; гидрогели; поперечно сшитые полиакриловые кислоты и комбинации или смеси любых из приведенных выше.

Некоторые предпочтительные подверженные эрозии гидрофильные полимеры, подходящие для образования покрытия, подверженного эрозии, представляют собой поли(этиленоксид), гидроксипропилметилцеллюлозу и комбинации поли(этиленоксида) и гидроксипропилметилцеллюлозы. Поли(этиленоксид) применяется в данном документе для обозначения линейного полимера незамещенного этиленоксида. Молекулярная масса полимеров этиленоксида может находиться в диапазоне от приблизительно 10^5 до приблизительно 10^7 Да. Диапазон значений предпочтительной молекулярной массы полимеров этиленоксида составляет от приблизительно 2×10^5 до 2×10^6 Да и коммерчески доступен от The Dow Chemical Company (Мидленд, штат Мичиган) под названием водорастворимые смолы SENTRY® POLYOX™, марка согласно NF (национальный формуляр). Если применяют полиэтиленоксид с более высокими значениями молекулярной массы, то также включают другие гидрофильные вещества, такие как соли или виды сахара, подобные глюкозе, сахарозе или лактозе, которые способствуют эрозии или распадаемости данного покрытия.

Лекарственная форма с замедленным высвобождением может представлять собой пилюлю с механизмом высвобождения, такую как капсула Enterion® или капсула, чувствительная к pH, которая может высвобождать лекарственное средство спустя предварительно заданный промежуток времени, или в случае, если она получает сигнал, который может быть передан, или как только она покидает желудок.

Количество соединения согласно настоящему изобретению в составе может варьировать в пределах всего диапазона, используемого специалистами в данной области техники. Как правило, состав будет содержать, исходя из содержания в процентах по весу (вес.%), приблизительно 0,01-99,99 вес.% соединения формулы (I), в пересчете на общее содержание, при этом остальное представляет собой одно или несколько подходящих фармацевтических вспомогательных веществ. В одном варианте осуществления соединение присутствует на уровне приблизительно 1-80 вес.%.

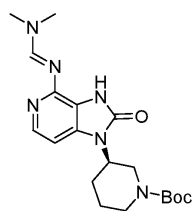
Примеры

Следующие примеры получения соединений формулы (I) и промежуточных соединений (эталонные примеры) приведены для того, чтобы позволить специалистам в данной области техники более ясно понять и применить на практике настоящее раскрытие. Их не следует рассматривать в качестве ограничивающих объем настоящего изобретения, а только в качестве его иллюстрации и представления.

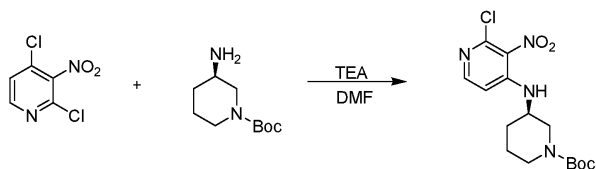
Линия  при углеороде алкена в соединениях, представленных ниже, означает, что соединения выделены в виде неидентифицированной смеси (E)- и (Z)-изомеров.

Эталонный пример 1.

Синтез трет-бутил-(R,E)-3-(4-(((диметиламино)метил)амино)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата

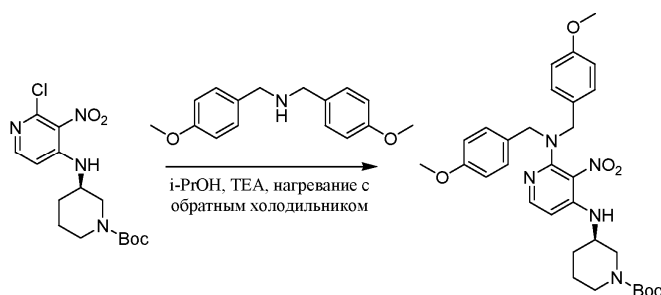


Стадия 1.



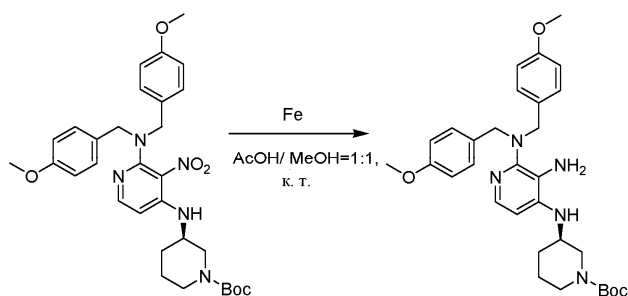
В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2,4-дихлор-3-нитропиридин (8 г, 41,45 ммоль, 1,00 экв.), N,N-диметилформаид (50 мл), трет-бутил-(R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат (8,3 г, 41,44 ммоль, 1,00 экв.) и TEA (6,29 г, 62,16 ммоль, 1,50 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 25°C. Полученный в результате раствор разбавляли H₂O, экстрагировали с помощью этилацетата и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали насыщенным хлоридом натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали этилацетатом/петролейным эфиром (1:1) с получением 8 г (51%) трет-бутил-(R)-3-((2-хлор-3-нитропиридин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла.

Стадия 2.



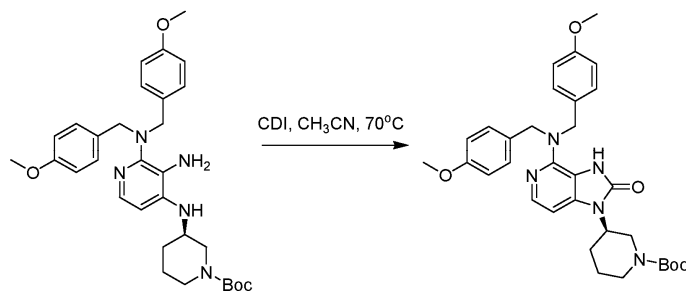
В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали трет-бутил-(R)-3-((2-хлор-3-нитропиридин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (8 г, 22,42 ммоль, 1,00 экв.), изопропанол (100 мл), бис-[(4-метоксифенил)метил]амин (5,78 г, 22,46 ммоль, 1,00 экв.) и TEA (2,955 г, 29,20 ммоль, 1,30 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 95°C. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали под вакуумом. В результате получали 12 г (92%) трет-бутил-(R)-3-((2-(бис-(4-метоксибензил)амино)-3-нитропиридин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла.

Стадия 3.



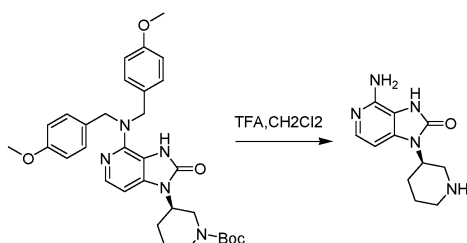
В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали трет-бутил-(R)-3-((2-(бис-(4-метоксибензил)амино)-3-нитропиридин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (10 г, 17,31 ммоль, 1,00 экв.), AcOH/MeOH (1:1, 100 мл) и Fe (9,69 г, 173,04 ммоль, 10,00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 25°C и затем концентрировали под вакуумом. Значение pH раствора довели до 8,0-9,0 с помощью бикарбоната натрия. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью дихлорметана и органические слои промывали с помощью бикарбоната натрия, фильтровали и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем концентрировали под вакуумом с получением 8,8 г (92,8%) трет-бутил-(R)-3-((3-амино-2-(бис-(4-метоксибензил)амино)пиридин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла.

Стадия 4.



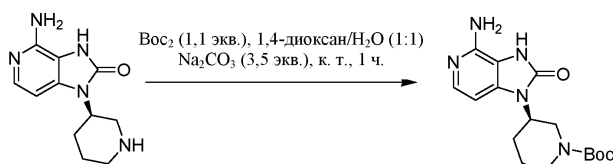
В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали трет-бутил-(R)-3-((3-амино-2-(бис-(4-метоксибензил)амино)пиридин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (12 г, 19,72 ммоль, 1,00 экв., 90%), CH₃CN (100 мл) и CDI (5,336 г, 32,91 ммоль, 1,50 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали этилацетатом/петролевым эфиром (1:5) с получением 11 г (89%) трет-бутил-(R)-3-(4-[бис-[(4-метоксифенил)метил]амино]-2-оксо-1H,2H,3H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого масла.

Стадия 5.



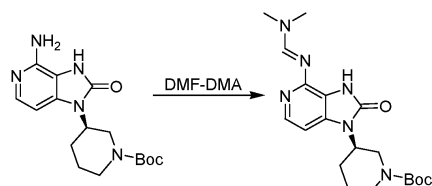
В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-(R)-3-(4-[бис-[(4-метоксифенил)-метил]амино]-2-оксо-1H,2H,3H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1,5 г, 2,61 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (30 мл) и трифторуксусную кислоту (30 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 4 ч при 50°C. Значение pH раствора довели до 9 с помощью бикарбоната натрия. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью дихлорметана и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом с получением 0,45 г (73,7%) (R)-4-амино-1-(пиперидин-3-ил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-она в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 6.



В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (R)-4-амино-1-(пиперидин-3-ил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он (1 г, 4,29 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан/H₂O (1:1, 50 мл), Boc₂O (1,03 г, 4,72 ммоль, 1,03 экв.) и карбонат натрия (1,5 г, 14,15 ммоль, 1,50 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 25°C, затем экстрагировали с помощью дихлорметана и органические слои объединяли. Полученный в результате органический слой промывали водой и насыщенным хлоридом натрия и затем концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (30:1) с получением 1,2 г (84%) трет-бутил-(R)-3-(4-амино-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 7.



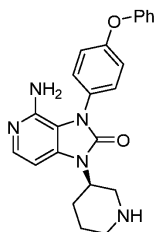
В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-(R)-3-(4-амино-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (6,5 г, 19,50 ммоль, 1,00 экв.) и DMF-DMA (50 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 40°C и затем концентрировали под вакуумом. Полученную в результате смесь затем растворяли с помощью CH₂Cl₂ и промывали со-

левым раствором. Органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом и промывали гексаном. Твердые вещества собирали посредством фильтрации с получением 5,0289 г (66%) трет-бутил-(R,E)-3-(4-(((диметиламино)метил)амино)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества.

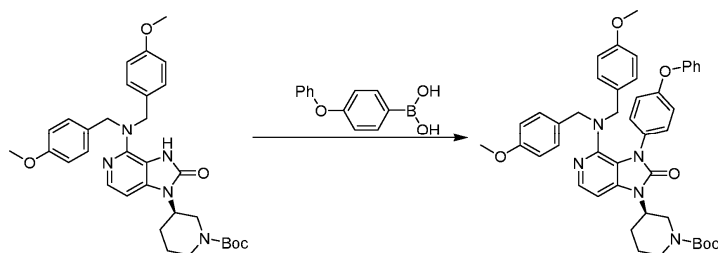
LC-MS масса/заряд: 389,2 (M+1).

Эталонный пример 2.

Синтез 4-амино-3-(4-феноксифенил)-1-[(3R)-пиперидин-3-ил]-1H,2H,3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-она

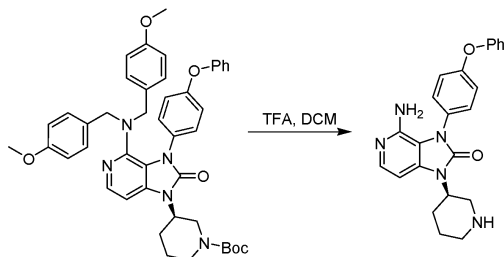


Стадия 1.



В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали трет-бутил-(R)-3-(4-[бис-[(4-метоксифенил)метил]амино]-2-оксо-1H,2H,3H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (10 г, 17,43 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (100 мл), (4-феноксифенил)бороновую кислоту (7,5 г, 35,04 ммоль, 2,00 экв.), ТЕМПО (3 г, 19,20 ммоль, 1,10 экв.) и ТЕА (7 г, 69,18 ммоль, 4,00 экв.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1,6 г, 8,81 ммоль, 0,50 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 25°C при давлении окружающей среды в атмосфере кислорода. Добавляли (4-феноксифенил)бороновую кислоту (7,5 г, 35,04 ммоль, 2,00 экв.) и обеспечивали реакцию полученного в результате раствора в течение ночи при 25°C. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали этилацетатом/петролевым эфиром (1:3) с получением 1,5 г (12%) трет-бутил-(R)-3-(4-[бис-[(4-метоксифенил)метил]амино]-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-1H,2H,3H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

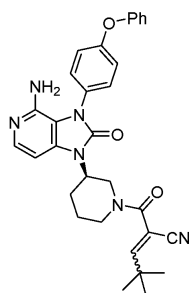
Стадия 6.



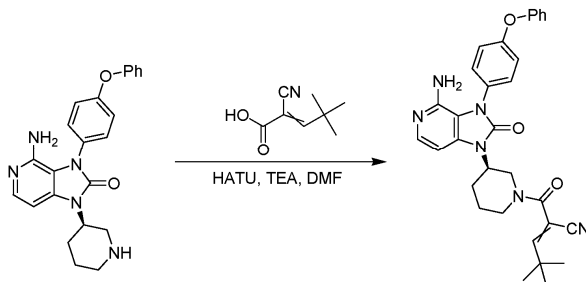
В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали трет-бутил-(R)-3-(4-[бис-[(4-метоксифенил)метил]амино]-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-1H,2H,3H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (5 г, 6,07 ммоль, 1,00 экв., 90%), дихлорметан (80 мл) и трифторуксусную кислоту (80 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 5 ч при 50°C. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Значение pH раствора доводили до 9 с помощью бикарбоната натрия. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью дихлорметана и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (30:1) с получением 1 г (41%) 4-амино-3-(4-феноксифенил)-1-[(3R)-пиперидин-3-ил]-1H,2H,3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-она в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 1.

Синтез (R)-2-(3-(4-амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидроимидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4,4-диметилпент-2-енонитрила



Стадия 1.

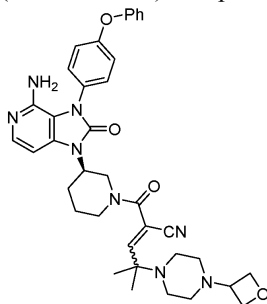


В круглодонную колбу объемом 10 мл помещали 4-амино-3-(4-феноксифенил)-1-[(3R)-пиперидин-3-ил]-1H,2H,3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он (79 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.), N,N-диметилформамид (2 мл), TEA (0,082 мл, 1,50 экв.), HATU (113 мг, 0,30 ммоль, 1,50 экв.) и 2-циано-4,4-диметилпент-2-еновую кислоту (46 мг, 0,30 ммоль, 3,00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2,5 ч при комнатной температуре и затем гасили посредством добавления воды. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью дихлорметана и органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством Prep-HPLC при следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка Gemini-NX C18 AXAI Packed, 21,2×150 мм, 5 мкм, 11 нм; подвижная фаза - вода с 0,05%TFA и ACN (20,0% ACN до 50,0% за 8 мин); детектор 254 нм, с получением 50 мг (47%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

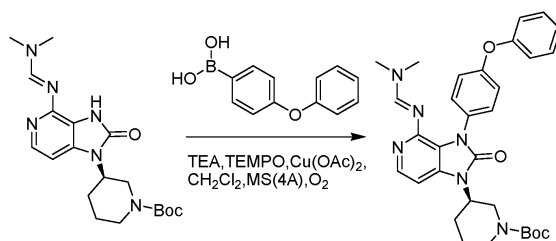
LC-MS масса/заряд: 537,2 (M+1).

Пример 2.

Синтез (R)-2-(3-(4-амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидроимидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-енонитрила



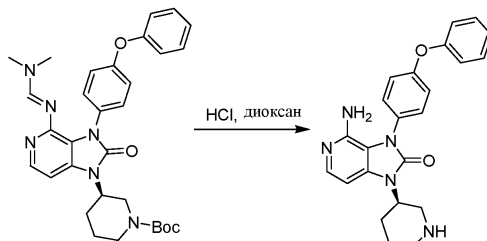
Стадия 1.



В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил-(R,E)-3-(4-(((диметиламино)метилен)-амино)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,51 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (20 мл), TEA (208 мг, 2,06 ммоль, 4,00 экв.), TEMPO (88,5 мг, 0,57 ммоль, 1,10 экв.) и Cu(OAc)₂ (46,7 мг, 0,26 ммоль, 0,50 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C. Добавляли (4-феноксифенил)бороновую кислоту (220 мг, 1,03 ммоль, 2,00 экв.) и обеспечивали реакцию полученного в результате раствора в течение ночи при 25°C. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/этилацетатом (5:1) с получением 150 мг (52%) трет-бутил-(R)-3-[4-[(E)-[[(диметиламино)метилен]амино]-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-1-[(3R)-пиперидин-3-ил]-1H,2H,3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-онил]пиперазин-1-ил]пент-2-енонитрила.

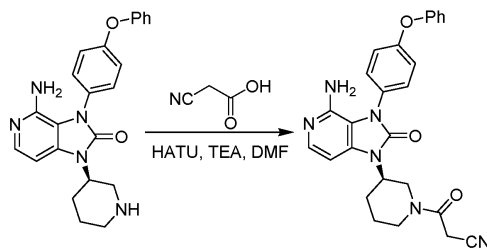
феноксифенил)-1H,2H,3H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 2.



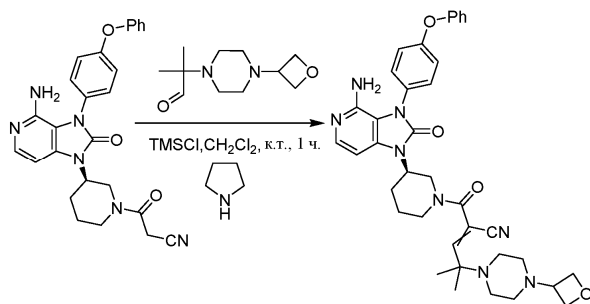
В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали трет-бутил-(3R)-3-[4-[(E)-[(диметиламино)-метилен]амино]-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-1H,2H,3H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (150 мг, 0,27 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (6 мл) и хлороводород (3 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при 50° С. Реакционную смесь гасили с помощью воды. Значение pH раствора доводили до 9 с помощью бикарбоната натрия. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью дихлорметана:CH₃OH = 10:1 и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали хлоридом натрия и органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали дихлорметаном/метанолом (30:1) с получением 80 мг (74%) 4-амино-3-(4-феноксифенил)-1-[(3R)-пиперидин-3-ил]-1H,2H,3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-она в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 3.



В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 4-амино-3-(4-феноксифенил)-1-[(3R)-пиперидин-3-ил]-1H,2H,3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он (2 г, 4,98 ммоль, 1,00 экв.), N,N-диметилформамид (20 мл), 2-цианоуксусную кислоту (402,5 мг, 4,73 ммоль, 0,95 экв.), HATU (2,84 г, 7,47 ммоль, 1,50 экв.) и TEA (1,51 г, 14,92 ммоль, 3,00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем гасили с помощью воды. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью этилацетата и органические слои объединяли. Органический слой промывали насыщенным хлоридом натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (30:1) с получением 1,3 г (56%) 3-[(3R)-3-[4-амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-1H,2H,3H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил]пиперидин-1-ил]-3-оксопропанонитрила в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 4.



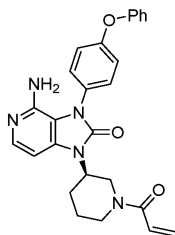
В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 3-[(3R)-3-[4-амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-1H,2H,3H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил]пиперидин-1-ил]-3-оксопропанонитрил (800 мг, 1,71 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (20 мл), 2-метил-2-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]пропаналь (1,0875 г, 5,12 ммоль, 3,00 экв.), TMSCl (922 мг, 8,49 ммоль, 4,97 экв.) и пирролидин (0,607 г). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством Prep-TLC, затем очищали посредством Prep-HPLC при следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка Gemini-NX C18 AXAI Packed, 21,2×150 мм, 5 мкм, 11 нм; подвижная фаза - вода с 0,05%TFA и ACN (20,0% ACN до 40,0% за 10 мин); детектор УФ 254 нм), с получением 0,478 г (42%) указанного в

заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

LC-MS масса/заряд: 663,3 (M+1).

Пример 3.

Синтез (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-она

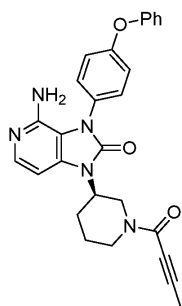


В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (R)-4-амино-3-(4-феноксифенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-он (150 мг, 0,37 ммоль, 1,00 экв.), DCM-CH₃OH (6 мл), TEA (113 мг, 1,12 ммоль, 3,00 экв.). После этого следовало добавление по каплям проп-2-еноилхлорида (40,1 мг, 0,44 ммоль, 1,20 экв.) при перемешивании при 0°C в течение 5 мин. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (30:1). Неочищенный продукт (100 мг) очищали посредством Prep-HPLC при следующих условиях (колонка XBridge Prep C18 OBD, колонка 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза - вода с 0,05%TFA и ACN (25,0% ACN до 45,0% за 8 мин). Получали 54,5 мг продукта, представляющего собой (R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-он, в виде белого твердого вещества.

LC-MS масса/заряд: 465,2 (M+1).

Пример 4.

Синтез (R)-4-амино-1-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-3-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-она

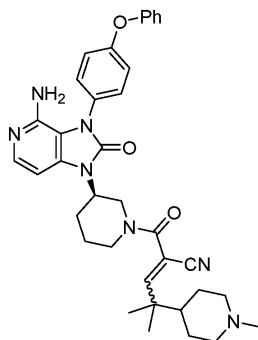


В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (R)-4-амино-3-(4-феноксифенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-он (150 мг, 0,37 ммоль, 1,00 экв.), N,N-диметилформамид (15 мл), бут-2-иновую кислоту (31,42 мг, 0,37 ммоль, 1,00 экв.), HATU (213,2 мг, 0,56 ммоль, 1,50 экв.), TEA (113,4 мг, 1,12 ммоль, 3,00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили посредством добавления 50 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3×50 мл дихлорметана и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали с помощью 50 мл солевого раствора. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (30:1). Неочищенный продукт (100 мг) очищали посредством Prep-HPLC, как описано в примере 3, с получением 86,5 мг (50%) (R)-4-амино-1-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-3-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-она в виде белого твердого вещества.

LC-MS масса/заряд: 468,2 (M+1).

Пример 5.

Синтез (R)-2-(3-(4-амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(1-метилпиперидин-4-ил)пент-2-енонитрила



Стадия 1.

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл помещали гидрохлорид метил-2-(пиперидин-4-ил)ацетата (10 г, 51,63 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (100 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Затем добавляли триэтиламин (15,65 г, 154,66 ммоль 3 экв.), Woc_2O (12,4 г, 56,82 ммоль, 1,1 экв.). Обеспечивали реакцию полученного в результате раствора при перемешивании в течение дополнительных 14 ч при 25°C. Значение pH раствора доводили до 7,0 с помощью лимонной кислоты (3%). Полученную в результате смесь промывали с помощью 2×100 мл воды и 2×100 мл насыщенного водного солевого раствора. Остаток загружали на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролевым эфиром (1:10). В результате получали 10 г (75,2%) трет-бутил-4-(2-метокси-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла.

Стадия 2.

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл помещали LDA (46,7 мл, 3,00 экв.), тетрагидрофуран (80 мл), трет-бутил-4-(2-метокси-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат (8 г, 31,1 ммоль, 1,00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 30 мин при -78°C. Затем добавляли CH_3I (22 г, 155 ммоль, 5,00 экв.). Обеспечивали реакцию полученного в результате раствора при перемешивании в течение дополнительного 1 ч при -78°C. Добавляли дополнительное количество LDA (46,7 мл, 3,00 экв.) при -78°C и через 0,5 ч добавляли CH_3I (22 г, 155 ммоль, 5,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали 16 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили посредством добавления 200 мл NH_4Cl .

Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2×200 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали с помощью 2×200 мл воды и 2×200 мл насыщенного хлорида натрия. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с помощью этилацетата/петролевого эфира (1:35). В результате получали 6 г (68%) трет-бутил-4-(1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла.

Стадия 3.

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали LiAlH_4 (1,6 г, 42,2 ммоль 4,00 экв.), тетрагидрофуран (50 мл), трет-бутил-4-(1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (3 г, 10,5 ммоль, 1,00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при -78°C. Реакционную смесь нагревали до 0°C. Затем реакционную смесь гасили посредством добавления 1,6 мл воды, затем добавляли 1,6 мл 15% NaOH с последующим добавлением 4,8 мл H_2O . Твердые вещества фильтровали с получением 1,5 г (83%) 2-метил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)пропан-1-ола в виде розового масла.

Стадия 4.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали оксалилдихлорид (440 мг, 3,47 ммоль, 1,20 экв.), дихлорметан (50 мл), при -78°C, помещенный в DMSO (684 мг, 8,75 ммоль, 3,00 экв.), 2-метил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)пропан-1-ол (500 мг, 2,92 ммоль, 1,00 экв.), TEA (1,48 г, 14,6 ммоль, 5,00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 30 мин при -78°C. Обеспечивали реакцию полученного в результате раствора при перемешивании в течение дополнительных 2 ч при 25°C. Затем реакционную смесь гасили посредством добавления воды. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью дихлорметана и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, и концентрировали под вакуумом. В результате получали 385 мг (88%) 2-метил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)пропаналя в виде желтого масла.

Стадия 5.

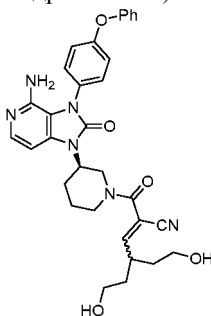
В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (R)-3-(3-(4-амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропанонитрил (100 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв., 90%), дихлорметан (50 мл), 2-метил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)пропаналя (108 мг, 0,57 ммоль, 3,00 экв.), TMSCl (115 мг, 1,01 ммоль, 5,00 экв., 95%), пирролидин (75,8 мг, 1,01 ммоль, 5,00 экв., 95%). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 16 ч при к.т. Неочищенный продукт очищали посредством Prep-HPLC при следующих условиях (колонка Gemini-NX C18 AXAI Packed, 21,2×150 мм, 5 мкм, 11 нм; подвижная фаза - вода с 0,05%TFA и ACN (20,0% ACN до 50,0% за 8 мин); детектор 254 нм. В результате получали 15,5 мг (12%) (R)-2-(3-(4-амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-

1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(1-метилпиперидин-4-ил)пент-2-енонитрила в виде светло-желтого твердого вещества.

LC-MS масса/заряд: 620,3 (M+1).

Пример 6.

Синтез (R)-2-(3-(4-амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-6-гидрокси-4-(2-гидроксиэтил)гекс-2-енонитрила



Стадия 1.

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували и поддерживали в инертной атмосфере азота, НМРА (6,0 мл) и LDA (16,8 ммоль) в сухом THF (20 мл) при -78°C обрабатывали с помощью ацетонитрила (690 мг, 16,8 ммоль). Раствор перемешивали в течение 30 мин и добавляли по каплям (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилан (3,4 г, 14,3 ммоль) в THF (15 мл). Перемешивание продолжали в течение 2 ч, после чего добавляли вторую порцию LDA (16,8 ммоль в 20 мл THF). Раствор перемешивали в течение 30 мин и добавляли по каплям (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилан (3,4 г, 14,3 ммоль) в THF (15 мл). Обеспечивали продолжение реакции в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный NH₄Cl и обеспечивали достижение смеси комнатной температуры. Добавляли диэтиловый эфир, фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью диэтилового эфира. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. С помощью колоночной хроматографии [диоксид кремния, петролейный эфир] получали бесцветное масло (3,2 г, 53%).

Стадия 2.

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували и поддерживали в инертной атмосфере азота, помещали 4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-2-[2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил]бутанонитрил (1 г, 2,80 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (15 мл). Добавляли DIBAL-H (1 M) (3,36 мл, 1,20 экв.) при -78°C и полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при -78°C в бане с жидким азотом. Добавляли воду (0,7 мл) и обеспечивали достижение смеси к.т. Добавляли водный NaOH (0,7 мл, 4 M) и перемешивание продолжали в течение 15 мин. Добавляли воду (2,1 мл) и суспензию перемешивали в течение дополнительных 15 мин. Смесь высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем с PE/EA (20:1). В результате получали 900 мг (89%) 4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-2-[2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил]бутаналь в виде бесцветного масла.

Стадия 3.

В пробирку объемом 8 мл помещали 3-[(3R)-3-[4-амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-1H,2H,3H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил]пиперидин-1-ил]-3-оксопропанонитрил (150 мг, 0,32 ммоль, 1,00 экв.), 4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-2-[2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил]бутаналь (346 мг, 0,96 ммоль, 3,00 экв.), TMSCl (173 мг, 1,59 ммоль, 5,00 экв.), пирролидин (114 мг, 1,61 ммоль, 5,00 экв.), дихлорметан (2 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при к.т. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (30:1). В результате получали 120 мг (46%) 2-[(3R)-3-[4-амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-1H,2H,3H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил]пиперидин-1-ил]карбонил]-6-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-4-[2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил]гекс-2-енонитрила в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4.

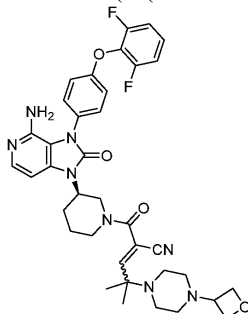
В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали 2-[(3R)-3-[4-амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-1H,2H,3H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил]пиперидин-1-ил]карбонил]-6-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-4-[2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил]гекс-2-енонитрил (120 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.), трифторуксусную кислоту (1 мл), дихлорметан (5 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного бикарбоната натрия. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3×20 мл DCM/MeOH (10:1) и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали насыщенным хлоридом натрия. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством Prep-TLC с использованием DCM/MeOH (15:1). Неочищенный продукт очищали посредством Prep-HPLC при следующих условиях (колонка Atlantis Prep T3 OBD, 19×150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная

фаза - вода с 0,1% FA и MeCN (20,0% MeCN до 50,0% за 10 мин); детектор 254 нм. В результате получали 7,9 мг (9%) (R)-2-(3-(4-амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-6-гидрокси-4-(2-гидроксиэтил)гекс-2-енонитрила в виде белого твердого вещества.

LC-MS масса/заряд: 583,2 (M+1).

Пример 7.

Синтез (R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,6-дифторфенокси)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-енонитрила



Стадия 1.

В круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували и поддерживали в атмосфере O₂, помещали Cu(OAc)₂ (6,96 г, 38,3 ммоль, 1,00 экв.), пиридин (15,2 г, 192 ммоль, 5,00 экв.) и молекулярные сита 4 Å (5 г) в дихлорметане (100 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 30 мин и затем добавляли 2,6-дифторфенол (5 г, 38,4 ммоль, 1,00 экв.) и (4-бромфенил)бороновую кислоту (15,4 г, 76,6 ммоль 2,00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при к.т. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали петролейным эфиром. В результате получали 5,5 г (50%) 2-(4-бромфенокси)-1,3-дифторбензола в виде желтого масла.

Стадия 2.

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували и поддерживали в инертной атмосфере азота, помещали 2-(4-бромфенокси)-1,3-дифторбензол (5,5 г, 19,3 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (100 мл). Добавляли 2,5 М раствор nBuLi в гексане (11,6 мл, 1,50 экв.) при -78°C и полученный в результате раствор перемешивали в течение 30 мин и затем добавляли триметилборат (4,03 г, 38,8 ммоль, 2,00 экв.). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к.т. и полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили посредством добавления хлороводорода (2 М). Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3×150 мл эфира и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали с помощью 1×200 мл хлорида натрия (насыщенного). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (50:1). В результате получали 2,15 г (45%) [4-(2,6-дифторфенокси)фенил]бороновой кислоты в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 3.

В круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували и поддерживали в атмосфере O₂, помещали (R,E)-трет-бутил-3-(4-(((диметиламино)метил)амино)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,29 ммоль, 1,00 экв.), TEA (521 мг, 5,15 ммоль, 4,00 экв.), Cu(OAc)₂ (117 мг, 0,64 ммоль, 0,50 экв.), TEMPO (221 мг, 1,41 ммоль, 1,10 экв.) и Ms (4 Å) (500 мг) в дихлорметане (50 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 30 мин и затем добавляли [4-(2,6-дифторфенокси)фенил]бороновую кислоту (644 мг, 2,58 ммоль, 2,00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (30:1). В результате получали 490 мг (R,E)-трет-бутил-3-(4-(((диметиламино)метил)амино)-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 4.

К раствору (R,E)-трет-бутил-3-(4-(((диметиламино)метил)амино)-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (490 мг, 0,83 ммоль, 1,00 экв.) в 30 мл диоксана добавляли 15 мл хлороводорода (12 М). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 85°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили посредством добавления бикарбоната натрия (нас.). Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3×100 мл DCM/MeOH (10:1) и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали с помощью 1×100 мл хлорида натрия (нас.). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. В результате получали 360 мг (100%) 4-амино-3-[4-(2,6-дифторфенокси)-

фенил]-1-[(3R)-пиперидин-3-ил]-1H,2H,3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-она в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 5.

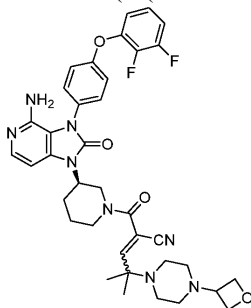
В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 4-амино-3-[4-(2,6-дифторфенокси)фенил]-1-[(3R)-пиперидин-3-ил]-1H,2H,3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он (360 мг, 0,82 ммоль, 1,00 экв.), 2-цианоуксусную кислоту (70 мг, 0,82 ммоль, 1,00 экв.), НАТУ (470 мг, 1,24 ммоль, 1,50 экв.), ТЕА (250 мг, 2,47 ммоль, 3,00 экв.), N,N-диметилформамид (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при к.т. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью дихлорметана и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали с помощью 6×100 мл воды. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (30:1). В результате получали 260 мг (63%) (R)-3-(3-(4-амино-3-(4-(2,6-дифторфенокси)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропанонитрила в виде коричневого твердого вещества.

Следуя протоколу на стадии 4 примера 2 получали (R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,6-дифторфенокси)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-енонитрила.

LC-MS масса/заряд: 699,2 (M+1).

Пример 8.

Синтез (R)-2-(3-(4-амино-3-(4-(2,3-дифторфенокси)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-енонитрила



Стадия 1.

В круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували и поддерживали в атмосфере O₂, помещали Cu(OAc)₂ (6,96 г, 38,3 ммоль, 1,00 экв.), пиридин (15,2 г, 192 ммоль, 5,00 экв.) и молекулярные сита 4 Å (5 г) в дихлорметане (100 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 30 мин и затем добавляли 2,3-дифторфенол (5 г, 38,43 ммоль, 1,00 экв.) и (4-бромфенил)бороновую кислоту (15,4 г, 76,6 ммоль, 2,00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при к.т. Полученную в результате смесь концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем с петролейным эфиром. В результате получали 3,17 г (29%) 1-(4-бромфенокси)-2,3-дифторбензола в виде бесцветного масла.

Стадия 2.

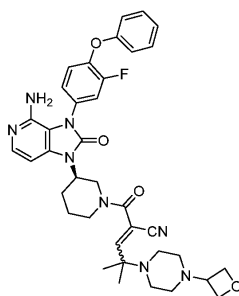
В 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували и поддерживали в инертной атмосфере азота, помещали 1-(4-бромфенокси)-2,3-дифторбензол (3,17 г, 11,12 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (100 мл). Добавляли 2,5 М раствор nBuLi (6,7 мл, 1,50 экв.) при -78°C, полученный в результате раствор перемешивали в течение 30 мин и затем добавляли триметилборат (2,32 г, 22,3 ммоль, 2,00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при к.т. Затем реакционную смесь гасили посредством добавления HCl (2 М). Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3×150 мл эфира и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали с помощью 1×200 мл хлорида натрия (нас.). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на колонку с силикагелем с дихлорметаном/метанолом (50:1). В результате получали 1 г (36%) [4-(2,3-дифторфенокси)фенил]бороновой кислоты в виде белого твердого вещества.

Следуя протоколам, описанным в примере 2, но с использованием [4-(2,3-дифторфенокси)фенил]бороновой кислоты, получали указанное в заголовке соединение.

LC-MS масса/заряд: 699,2 (M+1).

Пример 9.

Синтез (R)-2-(3-(4-амино-3-(3-фтор-4-феноксифенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-енонитрила

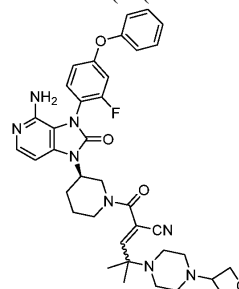


Следуя протоколам, описанным в примере 7, но с использованием (3-фтор-4-феноксифенил)-бороновой кислоты, получали указанное в заголовке соединение с использованием способов, описанных в примере 2.

LC-MS масса/заряд: 681,4 (M+1).

Пример 10.

Синтез (R)-2-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-енонитрила

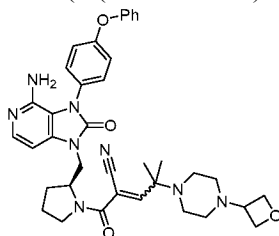


Следуя протоколам, описанным в примере 7, но с использованием (2-фтор-4-феноксифенил)-бороновой кислоты (полученной, как описано в международной заявке № 2012158764 согласно РСТ, 22 ноября 2011 г.), получали указанное в заголовке соединение.

LC-MS масса/заряд: 681,2 (M+1).

Пример 11.

Синтез (S)-2-(2-(((4-амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-енонитрила



Стадия 1.

К раствору 2,4-дихлор-3-нитропиридина (5 г, 25,9 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли Et₃N (5,2 г, 51,8 ммоль) и (S)-трет-бутил-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилат (5,4 г, 27,2 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем фильтровали и фильтрат концентрировали до сухого состояния. Остаток обрабатывали с помощью воды (150 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (40 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния. Полученные в результате 6,9 г (S)-трет-бутил-2-(((2-хлор-3-нитропиридин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2.

К раствору (S)-трет-бутил-2-(((2-хлор-3-нитропиридин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата (6,9 г, 19,4 ммоль) в i-PrOH (100 мл) добавляли бис-(4-метоксибензил)амин (7,5 г, 29,1 ммоль) и TEA (5,9 г, 58,2 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до к. т. смесь концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат от 5:1 до 2:1) с получением 4,4 г (S)-трет-бутил-2-(((2-(бис-(4-метоксибензил)амино)-3-нитропиридин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 3.

К раствору (S)-трет-бутил-2-(((2-(бис-(4-метоксибензил)амино)-3-нитропиридин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата (4,4 г, 7,6 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли NH₄Cl (2,0 г, 38,1 ммоль)

и H₂O (10 мл) с последующим добавлением порциями порошка Zn (2,5 г, 38,1 ммоль) при перемешивании. Полученную в результате смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч перед фильтрованием через целит. Фильтрат концентрировали с получением остатка, который повторно растворяли в воде (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (400 мл), высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением 2,9 г (S)-трет-бутил-2-(((3-амино-2-(бис-(4-метоксибензил)амино)пиридин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 4.

К раствору (S)-трет-бутил-2-(((3-амино-2-(бис-(4-метоксибензил)амино)пиридин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата (2,9 г, 5,3 ммоль) в безводном ацетонитриле (30 мл) добавляли порциями CDI (2,6 г, 15,9 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч перед концентрированием с получением остатка, который очищали посредством хроматографии на силикагеле с PE:EtOAc=2:1 с получением 2,6 г (S)-трет-бутил-2-((4-(бис-(4-метоксибензил)амино)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 5.

К раствору (S)-трет-бутил-2-((4-(бис-(4-метоксибензил)амино)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (7 г, 12,2 ммоль) в безводном DCM (100 мл) добавляли Cu(OAc)₂ (2,2 г, 12,4 ммоль), TEMPO (2,1 г, 13,4 ммоль), молекулярные сита 4 Å (20 г) и Et₃N (20 г, 196 ммоль) с последующим добавлением порциями 4-феноксифенилбороновой кислоты (10,5 г, 48,9 ммоль) при перемешивании. Смесь перемешивали при к.т. в течение 78 ч в атмосфере O₂. Растворитель концентрировали и остаток очищали посредством колонки с силикагелем с PE:EtOAc=2:1 с получением (S)-трет-бутил-2-((4-(бис-(4-метоксибензил)амино)-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата (3,2 г, 36%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 5.

(S)-трет-Бутил-2-((4-(бис-(4-метоксибензил)амино)-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат (2 г, 2,7 ммоль) растворяли в TFA (10 мл) и перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, остаток разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc. Водную фазу доводили до значения pH 13 водным NaOH, экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл) и органическую фазу концентрировали с получением 870 мг (S)-4-амино-3-(4-феноксифенил)-1-(пирролидин-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-она, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 6.

К раствору (S)-4-амино-3-(4-феноксифенил)-1-(пирролидин-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-она (200 мг, 0,5 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C добавляли Et₃N (150 мг, 1,5 ммоль), 2-цианоуксусную кислоту (47 мг, 0,55 ммоль) и HATU (284 мг, 0,75 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин при 0°C реакционную смесь вливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл дважды), органическую фазу концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью PE:EtOAc=1:1 с получением 70 мг (S)-3-(2-((4-амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропанонитрила в виде белого твердого вещества.

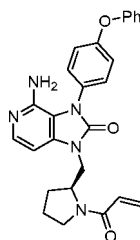
Стадия 7.

К раствору (S)-3-(2-((4-амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-3-оксопропанонитрила (80 мг, 0,17 ммоль), 2-метил-2-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пропаналя (72 мг, 0,34 ммоль) и пирролидина (120 мг, 1,7 ммоль) в DCM (2 мл) при комнатной температуре медленно добавляли по каплям хлор(триметил)силан (69 мг, 0,68 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и промывали водн. NaHCO₃ (20 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали посредством Prep-TLC с получением (S)-2-(2-((4-амино-2-оксо-3-(4-феноксифенил)-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбонил)-4-метил-4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пент-2-енонитрила в виде белого твердого вещества (10 мг, 9%).

LC-MS масса/заряд: 662,8 (M+1).

Пример 12.

Синтез (S)-1-((1-акрилоилпирролидин-2-ил)метил)-4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-она

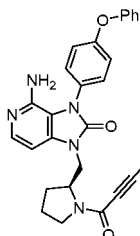


К раствору (S)-4-амино-3-(4-феноксифенил)-1-(пирролидин-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-она (200 мг, 0,17 ммоль) и DIPEA (129 мг, 1,0 ммоль) в DCM (2 мл) медленно добавляли по каплям акрилоилхлорид (45 мг, 0,50 ммоль) при 0°C. Через 30 мин реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и промывали водн. NaHCO₃ (20 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали посредством Prep-TLC с получением 70 мг (S)-1-((1-акрилоилпирролидин-2-ил)метил)-4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-она в виде белого твердого вещества.

LC-MS масса/заряд: 455,9 (M+1).

Пример 13.

Синтез (S)-4-амино-1-((1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)метил)-3-(4-феноксифенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-она

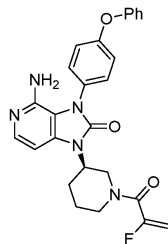


К раствору (S)-4-амино-3-(4-феноксифенил)-1-(пирролидин-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-она (200 мг, 0,17 ммоль) и DIPEA (129 мг, 1,0 ммоль) в DCM (10 мл) медленно добавляли по каплям бут-2-иноилхлорид (50 мг, 0,50 ммоль) при 0°C. Через 0,5 ч реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и промывали водн. NaHCO₃ (20 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали посредством Prep-TLC с получением 50 мг (S)-4-амино-1-((1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)метил)-3-(4-феноксифенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-она в виде белого твердого вещества.

LC-MS масса/заряд: 467,9 (M+1).

Пример 14.

Синтез (R)-4-амино-1-(1-(2-фторакрилоил)пиперидин-3-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-она



К раствору (R)-4-амино-3-(4-феноксифенил)-1-(пиперидин-3-ил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-она (154 мг, 0,38 ммоль, 1,0 экв.) в 2 мл DMF добавляли диизопропилэтиламин (0,2 мл, 1,1 ммоль). Добавляли 2-фторпроп-2-еновую кислоту (51,8 мг, 0,580 ммоль) с последующим добавлением HATU (97 мг, 1,1 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч вещество очищали непосредственно посредством Prep HPLC (Shimadzu, колонка C18; подвижная фаза - вода с 0,05% TFA и ACN (от 10 до 90% в течение 20 мин). Очищенные фракции разбавляли насыщенным бикарбонатом натрия и DCM и слои разделяли. Органический слой высушивали с помощью MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Его растворяли в минимальном количестве воды и ацетонитрила и лиофилизировали с получением 65 мг (R)-4-амино-1-(1-(2-фторакрилоил)пиперидин-3-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-она в виде белого твердого вещества.

LC-MS масса/заряд: 474,1 (M+1).

Биологические примеры

Пример 1.

Анализ ферментативной активности ВТК.

Для измерения ингибирования киназной активности ВТК соединением согласно настоящему изобретению применяли анализ активности киназы Caliper (Caliper Life Sciences, Хопкингтон, штат Массачусетс).

сетс). Серийные разведения исследуемых соединений инкубировали с рекомбинантной ВТК человека (0,5 нМ), АТР (16 мкМ) и фосфоакцепторным пептидным субстратом FAM-GEEPLYWSFPAKKK-NH₂ (1 мкМ) при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакцию прерывали с помощью EDTA, конечная концентрация 20 мМ, и фосфорилированный продукт реакции оценивали количественно на Caliper Desktop Profiler (Caliper LabChip 3000). Процент ингибирования рассчитывали для каждого разведения соединения, а также рассчитывали концентрацию, которая приводила к 50% ингибированию. Это значение представлено как IC₅₀. Ниже представлены IC₅₀ для некоторых соединений согласно настоящему изобретению.

Таблица II

№ соединения в таблице I соединений	IC ₅₀ (мкМ)
1	0,0082
2	0,0091
3	0,0216
4	0,0078
5	0,0025
6	0,0059
7	0,0018
8	0,0239

039006

9	0,0078
10	0,007
11	0,0786
12	0,0066
13	0,0211
14	0,0172
15	0,0723
16	0,0012
17	0,0133
18	0,0037
19	0,0078
20	0,0145
21	0,0046
22	0,0048
23	0,0259
24	0,0047
25	0,0054
26	0,0035
27	0,0049
28	0,0048
29	0,0018
30	0,0015
31	0,0037
32	0,0029
34	0,0231
35	0,0262
36	0,0157
37	0,0043
38	0,0057
39	0,0053
40	0,0057
41	0,0031

42	0,0041
43	0,0225
44	0,0033
45	0,0251
46	0,0131
47	0,0031
48	0,009
49	0,0128
50	0,0083
51	0,0241
52	0,012
53	0,0042
54	0,0178
55	0,0031
56	0,0078
57	0,0614
58	0,0042
59	0,0026
60	0,0024
61	0,0025
62	0,0059
63	0,0014
65	0,0024
66	0,002
67	0,0012

Пример 2.

Измерение занятости ВТК в моноклеарных клетках периферической крови человека.

Эффективность соединений в отношении ингибирования активности ВТК можно измерить путем образования связи между соединениями и мишенью в моноклеарных клетках периферической крови человека (РВМС), содержащих ВТК. Степень занятости ВТК измеряли после обработки клеток соединениями и определения незанятых ВТК путем связывания для определения занятости (R,E)-N-(2-(4-(3-(4-амино-3-(2-фтор-4-феноксифенил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-4-оксобут-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил)этил)-3-(5,5-дифтор-7,9-диметил-5Н-4Н-5,14-дипирроло[1,2-с:2',1'-f][1,3,2]диазaborинин-2-ил)пропанамида в качестве зонда.

Вкратце, кровь человека получали от здоровых добровольцев и распределяли по 5 мл каждого образца в 9 отдельных пробирок объемом 15 мл. Серийное разведение соединения, подлежащего исследованию в отношении эффективности, добавляли таким образом, чтобы значения конечной концентрации начинались с 10 мкМ, и выполняли серийные разведения в 3 раза в общей сложности за 9 серийных разведений. Обеспечивали взаимодействие соединений с кровью в течение 1 ч. Затем выделяли РВМС из каждой пробирки с использованием Ficoll. Выделенные РВМС затем повторно суспендировали в 1 мл среды RPMI1640 и зонд для определения занятости добавляли до концентрации 1 мкМ для каждого образца в течение 1 ч. РВМС промывали, лизировали и оценивали посредством SDS-PAGE. Применяли флуоресцентную визуализацию в геле для измерения степени ингибирования зонда для определения занятости ВТК путем связывания с ВТК. После этого общее содержание ВТК в каждом образце определяли посредством вестерн-блоттинга с использованием антитела к ВТК (BD Bioscience, № по кат. 611117).

Данный анализ также модифицировали для измерения продолжительности связывания ВТК в РВМС. В данном случае соединение концентрацией 2 мкМ добавляли к цельной крови человека в течение 1 ч. РВМС выделяли с помощью Ficoll, промывали и повторно суспендировали в среде в течение либо 4 ч, либо 18 ч при 37°C. Зонд для определения занятости добавляли до концентрации 1 мкМ для каждого образца в течение 1 ч и затем определяли занятость ВТК способом, аналогичным описанному выше.

Пример 3.

Блокирование экспрессии CD69 в образцах цельной крови человека.

Активация В-клеточного рецептора приводит к повышенной активности ВТК, мобилизации кальция и активации В-клеток (см. Honigberg L.A., et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 107:13075-80. 2010). Было показано, что ингибиторы ВТК блокируют активацию В-клеток, измеряемую с помощью экспрессии CD69 (см. Karp, R., et. al., Inhibition of BTK with AVL-292 Translates to Protective Activity in Animal Models of Rheumatoid Arthritis. Inflammation Research Association Meeting, Sept, 2010). В качестве меры активности ВТК в цельной крови использовали экспрессию CD69, которая следовала после активации В-клеток. Аликвоты цельной крови предварительно инкубировали с серийными разведениями исследуемого соединения в течение 30 мин с последующей активацией с использованием антитела к IgM (Fab₂ козы, 50 мкг/мл). Образцы инкубировали в течение суток при 37°C и затем окрашивали посредством меченого с помощью PE антитела к CD20 и меченого с помощью APC антитела к CD69 (BD Pharmingen) в течение 30 мин в соответствии с инструкциями производителя. Затем цельную кровь лизировали и клетки, отобранные по экспрессии CD20, количественно оценивали в отношении экспрессии CD69 с помощью FACS. Процент ингибирования рассчитывали на основании DMSO-контроля для отсутствия ингибирования и строили в виде графика функции концентрации исследуемого соединения, из которого рассчитывали значение IC₅₀.

Пример 4.

Ингибирование коллаген-индуцированного артрита у мыши.

Ингибирование коллаген-индуцированного артрита у мышей (mCIA) представляет собой стандартную животную модель заболевания для ревматоидного артрита. Предыдущие исследования показали, что ингибирование ВТК эффективно при блокировании mCIA (см. Honigberg L.A., et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 107:13075-80. 2010). Начиная в день 0 мышам DBA/1 вводили эмульсию коллагена типа II в полном адьюванте Фрейнда. Мышам повторно проводили инъекцию через 21 день для синхронизации развития заболевания. После развития легкого заболевания животных вводили в исследование и рандомизировали. Введение дозы осуществляли пероральным путем, как правило, один раз в день в течение 11 дней с исследуемым соединением или дексаметазоном (0,2 мг/кг) в качестве контроля. Одна группа получала только среду-носитель. Клиническое оценивание (0-4) производили на основе степени отека и тяжести артрита. Оценки для всех четырех лап в сумме максимально составляли 16. Антитела к коллагену и общий Ig измеряли в случае каждого животного посредством Elisa в конце исследования (Bolder BioPath, Boulder, CO).

Пример 5.

Восстановление киназной активности при диализе для оценки необратимого ковалентного связывания относительно обратимого ковалентного связывания.

Соединение и/или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению в концентрации, в 10 раз превышающей значение его IC₅₀, добавляли к раствору протеинкиназы (5 нМ) в буфере, содержащем 20 mM Hepes [pH 7,5], 5 mM MgCl₂, 0,01% Triton X-100 и 1 mM дитиотреитола. Через 60 мин при 22°C реакционные смеси переносили в кассету для диализа (0,1-0,5 мл Slide-A-Lyzer, MWCO 10 кДа, Pierce) и подвергали диализу относительно 1 л буфера (20 mM Hepes [pH 7,5], 5 mM MgCl₂, 0,01% Triton X-100, 1 mM дитиотреитола) при 22°C. Буфер для диализа заменяли два раза в день до конца эксперимента. Аликвоты отбирали из диализных кассет каждые 24 ч и анализировали в отношении протеинкиназной активности. Киназную активность для каждого образца нормировали по отношению к контролю DMSO для данного момента времени и выражали как среднее $\pm$ SD. Наблюдали, что киназная активность восстанавливалась при диализе в случае соединения согласно настоящему изобретению, где R^a представляет собой циано, и не восстанавливалась в случае соединения согласно настоящему изобретению, где R^a представляет собой водород или фтор.

Пример 6.

Масс-спектральный анализ.

Протеинкиназу, которая ингибируется соединением и/или фармацевтически приемлемой солью согласно настоящему изобретению, можно подвергать масс-спектральному анализу для оценки образования постоянных необратимых ковалентных аддуктов. Подходящие аналитические способы исследования интактных полных белковых или пептидных фрагментов, образованных при расщеплении протеинкиназы трипсином, широко известны из уровня техники (см. Lipton, Mary S., Ljiljana, Pasa-Tolic, Eds. Mass Spectrometry of Proteins and Peptides, Methods and Protocols, второе изд. Humana Press. 2009). С помощью таких способов идентифицируют постоянные необратимые ковалентные белковые аддукты посредством наблюдения массового пика, который соответствует массе контрольного образца плюс масса необратимого аддукта. Два таких способа описаны ниже.

Масс-спектральный анализ интактной полной киназы.

Способ.

Протеинкиназу (5 мкМ) (такую как ВТК) инкубировали с соединением согласно настоящему изобретению (25 мкМ, 5 экв.) в течение 1 ч при комнатной температуре в буфере (20 mM Hepes [pH 8.0], 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂). Также получали контрольный образец, который не содержал соединения согласно настоящему изобретению. Реакцию останавливали добавлением равного объема 0,4% муравьиной кислоты и образцы анализировали с помощью жидкостной хроматографии (колонок для белков

Microtrap C18 [Michrom Bioresources], 5% MeCN, 0,2% муравьиная кислота, 0,25 мл/мин; при элюировании 95% MeCN, 0,2% муравьиной кислотой) и совместной ESI масс-спектрометрии (LCT Premier, Waters). Значения молекулярной массы протеинкиназы и любых аддуктов можно определять с использованием деконволюционного программного обеспечения MassLynx (см. заявки на патенты WO 2014/011900 и PCT/US2010/048916).

Результаты.

Масс-спектрометрический анализ высокого разрешения интактной протеинкиназы, такой как ВТК, которая ингибируется соединением согласно настоящему изобретению, где R^a представляет собой циано, будет обнаруживать спектр, аналогичный для киназы в отсутствие ингибитора (например, контрольного образца). Новый пик в масс-спектре, соответствующий молекулярной массе киназы плюс молекулярная масса соединения, образовываться не будет. В противоположность, масс-спектрометрический анализ высокого разрешения интактной протеинкиназы, которая ингибируется соединением согласно настоящему изобретению, где R^a представляет собой водород или фтор, будет обнаруживать образование нового пика (например, пика, не присутствующего в контрольном образце без ингибитора) в масс-спектре, соответствующем молекулярной массе киназы плюс молекулярная масса необратимого киназного ингибитора. На основании этого эксперимента для специалиста в данной области техники будет очевиден необратимый белковый аддукт.

Масс-спектральный анализ расщепления киназы трипсином.

Способ.

Белок (10-100 пкмоль) инкубировали с соединением и/или фармацевтически приемлемой солью согласно настоящему изобретению (100-1000 пкмоль, 10 экв.) в течение 3 ч перед расщеплением трипсином. Йодацетамид можно применять в качестве алкилирующего средства после инкубирования с использованием соединения. Также получали контрольный образец, в котором не использовали соединение и/или фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению. Для расщеплений с помощью трипсина 1 мкл аликвоту (3,3 пкмоль) разводили с помощью 10 мкл 0,1% TFA перед проведением micro C18 Zip Tipping непосредственно на мишени MALDI с применением альфа-циано-4-гидроксикоричной кислоты в качестве десорбционной матрицы (5 мг/моль в 0,1% TFA:ацетонитриле 50:50) или синапиновой кислоты в качестве десорбционной матрицы (10 мг/моль в 0,1% TFA:ацетонитриле 50:50) (см. PCT/US2010/048916).

Результаты.

Масс-спектрометрический анализ высокого разрешения триптических фрагментов киназы, которая ингибируется соединением и/или фармацевтически приемлемой солью согласно настоящему изобретению, где R^a представляет собой циано, будет обнаруживать спектр, аналогичный для киназы в отсутствие ингибитора (например, контрольного образца). Не будет признаков каких-либо модифицированных пептидов, которые не присутствуют в контрольном образце. На основании этого эксперимента для специалиста в данной области техники будет очевидно, что устойчивые необратимые белковые аддукты отсутствуют.

Напротив, масс-спектрометрический анализ с высоким разрешением триптических фрагментов киназы, которая ингибируется соединениями согласно настоящему изобретению, где R^a представляет собой водород или фтор, будет обнаруживать спектр, который содержит модифицированные пептиды, которые не присутствуют в контрольном образце. На основании этого эксперимента для специалиста в данной области техники будут очевидны необратимые белковые аддукты. Кроме того, на основании точной схемы фрагментации с использованием масс-спектрометрического анализа и MS-MS может быть определена последовательность модифицированного пептида посредством определения цистеинового остатка, который представляет собой сайт ковалентной модификации.

Пример 7.

Определение времени удерживания лекарственное средство-киназа.

Следующее представляет собой протокол, который можно использовать для определения того, проявляет ли соединение медленную или несущественную скорость диссоциации от ВТК, такую как обычно будет наблюдаться при образовании ковалентной связи между соединением и мишенью. Показателями медленной диссоциации является способность представляющего интерес соединения блокировать связывание высокоаффинной флуоресцентной маркерной молекулы с активным сайтом киназы, как определяется с применением резонансного переноса энергии флуоресценции с временным разрешением (TR-FRET). Эксперимент проводили в буфере, состоящем из 50 mM Hepes, pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 0,01% Triton X-100 и 1 mM EGTA.

Первой стадией данной процедуры являлось инкубирование 500 nM ВТК (Invitrogen, № по кат. PV3587) с использованием 1,5 мкМ соединения согласно настоящему изобретению в течение 30 мин в объеме, составляющем 10 мкл. Затем смесь разводили в 5 раз путем добавления 40 мкл буфера. Затем 10 мкл объема разбавленного раствора киназы/соединения вносили в лунку 384-луночного планшета малого объема (такого как Greiner, № по кат. 784076). С целью исследования обратимости взаимодействия связывания киназы-соединения получали конкурентный раствор, содержащий как высокоаффинный флуоресцентный маркер, так и антитело, соединенное с европием. В случае ВТК конкурентный раствор

содержал 1,5 мкМ Tracer 178 (Invitrogen, № по кат. PV5593), который представлял собой патентованный высокоаффинный лиганд с к ВТК, соединенный с флуорофором AlexaFluor 647. Конкурентный раствор также содержал 80 нМ антитела к полигистидину, соединенного с европием (Invitrogen, № по кат. PV5596), которое разработано для связывания полигистидиновой метки для очистки в ВТК.

После добавления 10 мкл конкурентного раствора в планшет Greiner смесь инкубировали в течение 1 ч или дольше для обеспечения времени для диссоциации нековалентных ингибиторов и связывания высокоаффинного маркера. Следует ожидать, что ковалентные и медленно диссоциирующие ингибиторы будут блокировать связывание маркера, тогда как быстро диссоциирующие нековалентные ингибиторы не будут. Связывание маркера с ВТК обнаруживали с применением TR-FRET между фрагментом европия антитела к гистидину и AlexaFluor 647 группы Tracer 178. Связывание оценивали с применением прибора Perkin Elmer Envision (модель 2101), оснащенного фильтрами и зеркалами, совместимыми с экспериментами TR-FRET типа LANCE. По полученным данным строили график в виде процентной доли сигнала, полученного в отсутствие конкурентного соединения. Фоновый сигнал получали с помощью исключения ВТК из реакционной смеси. Если соединение является необратимым ковалентным ингибитором, то образование связи маркера с мишенью будет полностью заблокировано в течение всего эксперимента. Если соединение является обратимым ковалентным ингибитором, то маркер будет связываться с мишенью, поскольку соединение диссоциирует от мишени. В случае продолжительных измерений диапазон занятости для соединений, раскрытых в данном документе, при 1, 6 и 24 ч вымывания показан ниже.

Таблица III

Соединение в таблице I соединений, приведенной выше	% занятости при 1, 6 и 24 ч.	Соединение в таблице I соединений, приведенной выше	% занятости при 1, 6 и 24 ч.
1	97,036 82,199 70,975	10	94,392 77,985 49,145
2	93,602 85,49 65,826	12	95,906 96,44 90,847
3	65,626 58,519 46,073	13	91,54 83,963 49,152
4	90,005 66,344 18,2	14	91,481 76,396 22,922
5	93,773 83,103 57,488	15	91,927 85,356 50,188
6	94,404 86,64	16	96,326 97,673

	67,505		102,07
7	61,932	17	81,247
	-1,3946		78,623
	-12,344		74,744
8	93,335	18	93,065
	89,195		73,513
	80,873		31,704
9	93,363		
	70,733		
	31,4		

Пример 8.

Обратимость связывания.

Следующий подход разработан для определения того, образует ли соединение необратимую ковалентную или обратимую ковалентную связь со своими мишенями. Реакционные смеси получали с белковой мишенью при более высокой концентрации, чем концентрация соединений, представляющих интерес. Как необратимые, так и обратимые ковалентные соединения связывали мишень, и их содержание в растворе уменьшалось. Затем реакционные смеси обрабатывали с образованием нарушений, включая как денатурацию с использованием 5 М гидрохлорида гуанидина, так и расщепление трипсином, которые нарушают правильную укладку мишени. Было обнаружено, что нарушение возвращало обратимые ковалентные соединения в раствор в результате диссоциации от мишени, тогда как необратимые ковалентные соединения оставались связанными с мишенью. Концентрацию соединения в растворе оценивали как перед, так и после нарушения с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в сочетании с tandemной масс-спектрометрией. С применением данной методики можно продемонстрировать, что содержание необратимого ковалентного соединения согласно настоящему изобретению, где R^a представляет собой водород или фтор, уменьшалось в растворе как в нативном, так и нарушенном состоянии, тогда как содержание соединений, раскрытых в данном документе, где R^a представляет собой циано, уменьшалось в уложенном состоянии, но они возвращались в раствор после нарушения мишени, что свидетельствует о том, что такие соединения образуют обратимую ковалентную связь.

Примеры составов

Следующее представляет собой иллюстративные фармацевтические составы, содержащие соединения формулы (I).

Состав в виде таблетки.

Следующие ингредиенты тщательно перемешивают и прессуют в таблетки с одной насечкой.

Ингредиент	Количество на таблетку
	мг
Соединение согласно настоящему раскрытию	400
Кукурузный крахмал	50
Кроскармеллоза натрия	25
Лактоза	120
Стеарат магния	5

Состав в виде капсулы.

Следующие ингредиенты тщательно перемешивают и загружают в желатиновые капсулы с твердой оболочкой.

Ингредиент	Количество на таблетку
	мг
Соединение согласно настоящему раскрытию	200
Лактоза, высушенная распылением	148
Стеарат магния	2

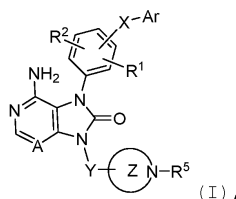
Инъекционный состав.

Соединение согласно настоящему изобретению (например, соединение 1) в 2% НРМС, 1% Tween 80 в деионизированной воде, pH 2,2 с MSA, один раз в день по меньшей мере до 20 мг/мл.

Вышеизложенное изобретение было описано более подробно с целью иллюстрации и примера, для целей ясности и понимания. Следовательно, следует понимать, что вышеприведенное описание предполагается как иллюстративное, а не ограничивающее. Следовательно, объем настоящего изобретения следует определять, не принимая во внимание вышеприведенное описание, а следует определять, принимая во внимание нижеследующую прилагаемую формулу изобретения, вместе с полным объемом эквивалентов, которым предоставляется правовая охрана в рамках такой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкил или галоген;

X представляет собой -O-;

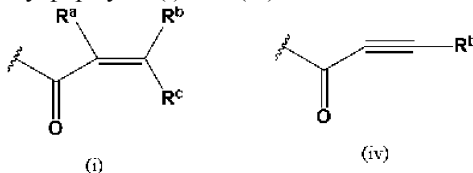
Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, галогена, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и гидроксид;

A представляет собой $-CR^3-$, где R^3 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, циклопропил, галоген, галоген- C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси или циано;

Y представляет собой связь или C_{1-6} алкилен;

кольцо Z представляет собой гетероциклоамино, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, гидроксид, C_{1-6} алкокси и фтора, где указанный гетероциклоамино представляет собой насыщенную моновалентную моноциклическую группу, содержащую 4-8 кольцевых атомов, из которых один представляет собой N, а оставшиеся атомы представляют собой C;

R^5 представляет собой группу формулы (i) или (iv):



где R^a представляет собой водород или фтор;

каждый из R^b необязательно представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^c представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой водород.

3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где -X-Ar присоединен к углероду в положении 4 фенильного кольца, при этом углерод фенильного кольца, присоединенный к N кольца цикломочевина, находится в положении 1.

4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 независимо представляют собой водород или галоген.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо Z пред-

ставляет собой пиперидинил, где атом углерода в положении 3 пиперидинильного кольца присоединен к атому азота кольца цикломочевины, и Y представляет собой связь.

6. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, где стереохимическая структура при атоме углерода пиперидинила, присоединенном к атому азота цикломочевины, представляет собой (R).

7. Соединение по любому из пп.1 или 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁵ представляет собой группу формулы (i).

8. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

(R)-1-(1-акрилоилпиперидин-3-ил)-4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-она;

(R)-4-амино-1-(1-(бут-2-иноил)пиперидин-3-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-она;

(S)-1-((1-акрилоилпирролидин-2-ил)метил)-4-амино-3-(4-феноксифенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-она;

(S)-4-амино-1-((1-(бут-2-иноил)пирролидин-2-ил)метил)-3-(4-феноксифенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-она и

(R)-4-амино-1-(1-(2-фторакилоил)пиперидин-3-ил)-3-(4-феноксифенил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2(3H)-она,

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение и/или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-7 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение и/или его фармацевтически приемлемую соль по п.8 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

11. Способ ингибирования ВТК у нуждающегося в этом млекопитающего, предусматривающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-8 и/или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

